



GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS TEMÁTICOS

Coordinador del Consenso

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.
Profesor Titular, Universidad Nacional de
Colombia, Bogotá, Colombia.

Relatores

Carlos Alberto Acevedo Medina
Carlos Augusto Solórzano
Diana Carolina Medina Ramos
Erika Paola Vergara
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo
Juan Sebastián Bravo Ojeda
María Alejandra Caro Flautero
Paula Bibiana Arraut Collazos
Raúl Eduardo Rivera Quiroga

EXPERTOS METODOLÓGICOS

Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora
Ani Julieth Cortés Muñoz
Camilo De La Pava
Erika León Guzmán
Fabio Alexander Sierra Matamoros
Karime Osorio Arango
Lorena Mesa Melgarejo
Magda Cepeda
Nathalie Ospina Lizarazo
Stefany Díaz Ríos

Coordinación Administrativa

Adriana Robayo IETS
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

Junta Directiva

Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*
Germán Camacho Moreno - *Secretario*
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO

Adriana Díaz Maldonado
Adriana Patricia Camero Lascano
Alberto Buitrago Gutiérrez
Alberto Jiménez Guzmán
Alejandro Concha Mejía
Alejandro Román González
Alfonso J. Rodríguez-Morales
Álvaro Adolfo Faccini Martínez
Álvaro Javier Narváez Mejía
Andersson Lufandt Roza Albarracín
Andrea Catalina Rojas Rodríguez
Andrea Otero Ospina
Andrés Felipe Zea-Vera
Andrés M. Rubiano
Andrés Omar Guardias Martínez
Ángel Alberto García Peña
Ángela Liliana Londoño Franco
Ángela María Giraldo Montoya
Antonio Lara García
Arecio Peñalosa - Ramírez

Astrid I. Arrieta Molineros
Aylen Vanessa Ospina Serrano
Bonell Patiño Escobar
Bladimir Alejandro Gil Valencia
Camilo Quiroga Vergara
Carlos Alberto Gaidos Nates
Carlos Alberto Pardo González
Carlos Alberto Ramírez Serrano
Carlos Alberto Restrepo Peláez
Carlos Alberto Vargas Báez
Carlos Arturo Álvarez Moreno
Carlos Edgar Figueroa
Carlos Enrique Conde Martin
Carlos Hernando Gómez Quintero
Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Carlos Navas
Carlos Mario Gómez
Carolina Mora Díaz
Carolina Rodríguez Méndez
Carolina Sardi Correa

Carlos Arango
César Hernández Chica
Claudia Marcela Poveda Henao
Claudia Patricia Beltrán Arroyave
Cristian Camilo Giraldo Ramírez
Diego Alberto Molina Ramírez.
Diego Andrés Castañeda Peláez
Diego Alonso Gil Alzate
Diego F. Salinas Cortés
Edgar Clavijo
Edgar O. Beltrán
Edith Ángel Müller
Eduardo López Medina
Edwin Antonio Jauregui Cuartas
Edwin Silva Monsalve
Elisabeth Ramos Bolaños
Ernesto Martínez Buitrago
Fabián Andrés Rosas Romero
Fabián Cardona Medina
Felipe Andrés Mejía Sánchez



Federico A. Silva Sieger
Fernando García Del Risco
Francisco José Molina Saldarriaga
Franco Eduardo Montufar
Franklin José Espitia De La Hoz
Fredy Ariza Cadena
Fredy O. Guevara P.
Gabriel Fernando Mejía Villate
Germán Barón Castañeda
Germán Camacho Moreno
Germán Díaz Santos
Gerson Arias León
Guillermo Ortiz Ruíz
Gustavo Eduardo Roncancio Villamil
Hans Fred García Araque
Harold Arévalo
Héctor Alonso Parra
Héctor Rojas Ramírez
Héctor Romero Díaz
Henry Leonardo Martínez
Henry Mendoza Ramírez
Henry Tovar Cortés
Hernando Vargas Uricoechea
Herson Luis León González
Humberto Martínez Cordero
Igor Ramírez
Irene Camila Pérez
Isabel Cristina Hurtado
Iván Arturo Rodríguez Sabogal
Iván Felipe Gutiérrez
Iván Molina Ramírez.
Iván Ramiro Tenorio Barragán
Jaime Alberto Patiño Niño
Jaime E. Castellanos
Jaime Enrique Donado Manotas
Jairo Pérez Franco
Javier Cabrera Guerra
Javier Ricardo Garzón Herazo
Jazmín Stella Ariza Tarazona
Jean Paul Vergara
Jesús Andrés Benavides Serralde
Jesús Tapia García
Jorge Alberto Carrillo Bayona
Jorge Alberto Cortés Luna
Jorge Andrés Rubio Romero
Jorge Enrique Gomez Marin
Jorge Hernando Ulloa

Jorge Herrera
Jorge Coronado Daza
Jorge Mario Castro
Jorge René Estupiñán Guzmán
José Alberto Prieto
José Alejandro Mojica Madera
José Antonio Rojas Gambasica
José L. Castillo
José Luis Accini
José Luis Osma Rueda
José Millán Oñate Gutiérrez
José Yesid Rodríguez Quintero
Juan Camilo Jaramillo Bustamante
Juan Carlos Jiménez Illera
Juan Enrique Sebá B.
Juan Farid Sánchez López
Juan Felipe Monroy Barreneche
Juan Francisco López Cubillos
Juan José Yepes Núñez
Juan Pablo Osorio Lombana
Juan Pablo Rojas Hernández
Julio César Gómez Rincón
Karen Melissa Ordóñez Díaz
Laura Galvis Blanco
Laura Mendoza Rosado
Lázaro Antonio Arango Molano
Leonar Giovanni Aguiar Martínez
Leslie Ivonne Martínez De la Barrera
Lilian Orozco Santiago
Lilian Torregrosa A.
Lina María Saldarriaga Rivera
Lina María Villa Sánchez
Lucrecia del Rosario Mojica Silva
Luis Felipe Cabrera Vargas
Luis Humberto Jiménez
Luisa Fernanda Rodríguez-Campos
Luz María Gómez Buitrago
Magda Beltrán León
Manuel Andrés Garay Fernández
Manuel Conrado Pacheco Gallego
María Adelaida Córdoba Núñez
María Angélica Maya Restrepo
María Angélica Bazurto
María Angelita Salamanca Benavides
María Eulalia Tamayo Pérez
María Fernanda Martínez Flórez
María Isabel Mosquera Heredia

María Fernanda Atuesta
María Fernanda Quiroga Ríos
Martha I. Alvarez L.
Mauricio De La Espriella
Mauricio Orrego
Mauricio Pedraza Ciro
Mauricio Zuluaga Botero
Miguel Cristancho
Milena Villamil Osorio
Natalia González Leal
Nelly Beltrán López
Nestor Iván Cardona
Nhora Luzmith Ortiz Salas
Nicolás Arboleda Ariza
Nubia Fernanda Sánchez Bello
Oscar Alfredo Beltrán Galvis
Oscar Guevara Cruz
Pablo Vásquez Hoyos
Paola Marcela Ruiz Ospina
Patricia Reyes Pabón
Pedro Fernando Giraldo
Pilar Guarnizo Zuccardi
Pío López
Ranniery Humberto Acuña Cordero
Ricardo Silva Rueda
Rubén Eduardo Lasso Palomino
Sandra Jaqueline Beltrán Higuera
Sandra Liliana Parra Cubides
Sandra Liliana Valderrama Beltrán
Sandra Milena Morales Uchima
Santiago Hernández
Sebastián Mejía Barreto
Sergio Andrés Remolina Granados
Sonia Isabel Cuervo Maldonado
Sonia María Restrepo Gualteros
Stefania Martignon
Tatiana García Rey
Virginia Abello Polo
Víctor Hugo Nieto Estrada
Virna Medina
Viviana Avila
Viviana Andrea Ortiz Mayorga
Wbeimar Andrey Rivera Pérez
Wilmer Villamil Gómez
Ximena García Quintero

V. Manejo del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

V.A. MANEJO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID-19

V.A.1 ¿Cuáles son los medicamentos utilizados para infección por SARS-Cov-2/COVID-19?

Cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ)

La cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ) son fármacos antimaláricos y antiinflamatorios indicados en enfermedades como artritis reumatoidea y lupus eritematoso, se les ha documentado actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2¹, dichas sustancias interfieren la entrada del virus a la célula y a los endosomas, produciendo alteraciones en la síntesis de ácido siálico, modificación post traslacional de proteínas y disminución de la liberación de citoquinas pro inflamatorias TNF alfa, IL-1 e IL-6 ; en especial sobre este virus genera alteraciones en la glicosilación del receptor ACE 2. En clínica se han reportado datos de eficacia en pacientes con neumonía con SARS-CoV-2². La hidroxiclороquina es más potente que la cloroquina y con mejor perfil de seguridad³. Cortegiani et al., presentan una revisión sistemática en la que incluyen 6 estudios (revisiones narrativas, *in vitro*, consenso de expertos, y guías clínicas) y 23 estudios clínicos en curso encontrando evidencia preclínica y algunos datos clínicos de efectividad en COVID-19(4). En la actualidad se tienen varios estudios clínicos en hospitales de China y resultados preliminares para más de 100 pacientes muestran la superioridad de la cloroquina comparado con el manejo estándar en disminución de la duración de síntomas y aclaramiento viral⁵. Gautret et al., describen resultados de un estudio abierto no aleatorizado con pacientes adultos y diversos grados de severidad de la enfermedad (asintomáticos, infección respiratoria alta e infección respiratoria baja); se mide como desenlace primario el tiempo de eliminación viral a 6 días, y como secundarios recuperación clínica y efectos adversos, 26 pacientes recibieron hidroxiclороquina a dosis de 600 mg día y 16 manejo estándar; el día 6 del inicio de la terapia 70% de los pacientes que recibieron hidroxiclороquina tenían supresión viral vs 12% en el grupo control histórico ($p < 0.001$)⁶. La adición de azitromi-

cina a hidroxiclороquina en 6 pacientes al parecer favoreció la eliminación viral en comparación de la terapia estándar o la monoterapia con hidroxiclороquina. Chen et al. publican resultados preliminares de un estudio clínico realizado en el Hospital de Renmin en Wuhan⁷; se incluyen 62 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19: 31 recibieron tratamiento con hidroxiclороquina 400 mg día durante 5 días; el grupo control recibió manejo estándar; en este estudio se excluyeron pacientes con formas severas de la enfermedad, retinopatía, alteraciones en conducción cardíaca, enfermedad hepática severa y falla renal con tasas de filtración glomerular menores a 30 ml/min. El desenlace primario fue el tiempo de la recuperación clínica y cambios radiológicos al día 5. Los pacientes que recibieron hidroxiclороquina presentaron mejoría sintomática ligeramente más rápida (0.4 a 1.3 días según el síntoma) y describen también mejoría radiológica en aquellos con diagnóstico de neumonía (80 vs 54%). Como se ha anotado, son diversas las dosis de hidroxiclороquina utilizados en las diferentes series; Yao et al. realizaron un análisis farmacocinético y proyección de la dosis óptima para el manejo de la infección por SARS-Cov-2, documentaron mayor potencia de la hidroxiclороquina vs cloroquina y basados en sus modelos farmacocinéticos usados para predecir las concentraciones pulmonares, se recomienda una dosis de 400 mg cada 12 horas el primer día, seguida de 200 mg cada 12 horas que resultó óptima y comparable a la dosis de 500 mg cada 12 horas de cloroquina³.

Schluger et al. el pasado 6 de mayo presentaron los resultados de un estudio observacional en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 en el Hospital Presbiteriano en Nueva York. En esta institución las dosis sugeridas de hidroxiclороquina fueron 600 mg cada 12 horas el primer día, seguidas de 400 mg cada 12 horas por 4 días en pacientes con formas moderadas a severas definidas por saturaciones menores a 94%. La administración de azitromicina fue opcional; las recomendaciones con este manejo fueron retiradas el 12 de abril, quedando sujetas a discreción del tratante. Se tuvo entonces un grupo de pacientes con hidroxiclороquina vs otro que no la recibió; se ajustaron las variables mediante índice de propen-

sión; el desenlace primario fue requerimiento de intubación o muerte. Se excluyeron pacientes que en las primeras 24 horas hubieran presentado alguno de los 2 eventos. En total 811 pacientes recibieron hidroxiclороquina y se compararon con 274 pacientes que no la recibieron; los autores no informaron tiempo total de síntomas; el tratamiento se inició en 85.9% de los pacientes en las primeras 48 horas desde el ingreso. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina tenían PAFI basal menor que los que no la recibieron (233 Vs 360) y 27 pacientes recibieron manejo compasivo con remdesivir. Entre los 1376 pacientes incluidos para análisis 346 (25%) presentaron falla respiratoria (180 se entubaron, 166 no). Los análisis crudos muestran mayor probabilidad del desenlace primario en los que recibieron el fármaco HR 2.37 (IC 95% 1.84 a 3.02). En el análisis multivariado no se encontró asociación entre uso de hidroxiclороquina y el desenlace primario HR 1.04 (IC 95% 0.82 a 1.32)⁸.

Rosenberg et al. reportan su experiencia con pacientes confirmados con neumonía por SARS-Cov-2 que ingresaron a hospitalización en un período de 2 semanas. Se incluyeron 1438 pacientes para análisis, de los cuales 735 (51%) recibieron hidroxiclороquina+azitromicina, 271(18%) hidroxiclороquina, 211 (14.7%) azitromicina y 221 (15.4%) no recibieron ningún medicamento. El tiempo promedio de inicio de hidroxiclороquina fue 1 día, y de azitromicina 0 días. En esta cohorte los pacientes que recibieron algún tratamiento (principalmente hidroxiclороquina+azitromicina) tenían enfermedad más severa en comparación a los que no recibieron ninguna terapia, esto por hallazgos respiratorios (placa de tórax, saturación y frecuencia respiratoria) y hepáticos (elevación de aminotransferasas). El desenlace primario fue mortalidad, el cual fue del 20%. En los análisis no ajustados la frecuencia de muerte en pacientes que recibieron hidroxiclороquina y azitromicina fue 25%, hidroxiclороquina 19.9%, azitromicina 10% y 12.7% en los pacientes que no recibieron ningún medicamento. En los análisis ajustados a comorbilidades y severidad de la enfermedad no se encontraron diferencias entre los grupos al comparar con los que no recibieron ningún fármaco: los valores ajustados fueron HR hidroxiclороquina+azitromicina 1.35 (IC 95% 0.76-2.4), hidroxiclороquina HR 1.8 (IC 95% 0.63-1.85), azitromicina HR 0.56 (IC 95%0.26-1.21). El evento adverso más frecuente fue electrocardiograma (EKG) anormal, en los pacientes que recibieron hidroxiclороquina+azitromicina e hidroxiclороquina sola, sin embargo no se documentaron diferencias al comparar con el grupo sin medicación. Es de anotar que un mayor número de pacientes que recibieron hidroxiclороquina+azitromicina presentaron parada cardíaca (15%) y anomalías electrocardiográficas (27%) en comparación con los demás grupos. La rapidez con las que los pacientes ingresaron a UCI y requirieron ventilación mecánica, que coincidía con el inicio de la medicación en la mayoría de los casos, genera que los datos no sean adecuados para los análisis de eficacia, la mortalidad fue limitada al contexto intrahospitalario y algunos confusores como marcadores inflamatorios asociados a severidad en estudios previos no fueron medidos en el estudio⁹.

El 4 de Junio se emitió un comunicado por parte de investigadores del Ensayo Clínico Aleatorizado Recovery, en el que informan el resultado de un análisis interino a solicitud de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, en el cual encontraron que no hubo diferencias significativas en el objetivo primario de mortalidad a los 28 días (25.7% en el brazo de hidroxiclороquina contra 23.5% en el brazo de atención habitual; con una razón de riesgo 1.11 [IC 95% 0.98-1.26]; p = 0.10); y tampoco hubo disminución de la estancia hospitalaria u otros resultados, razón por la cual deciden cerrar el brazo de investigación con hidroxiclороquina al no documentarse ningún beneficio¹⁰.

Durante el consenso se analizó el artículo presentado en la revista Lancet el 22 de Mayo que cuestionaba la utilidad y seguridad de la hidroxiclороquina sola o en combinación con macrólidos, no obstante no se consideró para las recomendaciones por la retractación del estudio por parte de los autores al no permitir acceso y auditoría de los datos completos.

En atención a la evidencia recientemente publicada el grupo de Consenso considera que la administración de terapia a base de hidroxiclороquina /cloroquina no ofrece beneficio en el tratamiento de la infección por COVID-19 y de hecho podría incrementar la mortalidad, además de efectos de tipo cardiovascular pro arrítmicos, por lo que se retira la recomendación sobre su uso. De igual forma se tienen resultados similares para azitromicina, con incremento importante en la frecuencia de arritmias, por lo que se desaconseja su uso como antiviral .

Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)

El virus SARS-CoV-2 tiene homología entre 80 y 88% con el virus SARS. Es por esto que, ante la ausencia de adecuados estudios clínicos, se han utilizado los datos de eficacia de antivirales en este último. En estudios clínicos y modelos animales de infección por MERS-Cov y SARS, se ha demostrado actividad antiviral de lopinavir/ritonavir, medicamento usado en pacientes con infección por VIH, que se encuentra fácilmente disponible en nuestro medio. La administración del ritonavir tiene como objetivo la inhibición del citocromo P450, lo que favorece el aumento en las concentraciones y vida media del lopinavir. En reportes de caso de infecciones por MERS CoV se sugiere que la terapia combinada con lopinavir/ritonavir y rivabirina o interferón alfa resultan en mejor supervivencia y aclaramiento viral. Chan et al. en 2003 evaluaron 75 pacientes con SARS y encontraron una reducción en la tasa de muerte e intubación 2.3% y 0%, al comparar con los controles, 15% y 11%, respectivamente (p<0.05); en este protocolo la medicación se inició tempranamente¹¹. Con el virus MERS-CoV, estudios in vitro han demostrado actividad superior de remdesivir e interferón beta en comparación con lopinavir y ritonavir, no se demostró mayor actividad cuando este último se asoció a IFN β ^{12,13}. En el estudio de Cao et al. abierto aleatorizado controlado en pacientes adultos hospitalizados con infección respiratoria por SARS-Cov-2,

se incluyeron 199 pacientes; 99 se asignaron a tratamiento con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) y 100 a manejo estándar. El desenlace primario fue el tiempo a la mejoría clínica; no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de recuperación HR: 1.24 (IC 95% 0.9-1.7) con mortalidades similares 19% para el grupo de lopinavir/ritonavir y 25% en el grupo control (mortalidad numéricamente menor incluso en el análisis por intención a tratar); también se informó mejoría en el estado de salud en el grupo intervenido (45% vs 30%); estos resultados fueron más evidentes en el grupo de pacientes que inicio la medicación en los primeros 12 días de iniciados los síntomas; los efectos secundarios gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo intervenido. Se necesitan más datos sobre la eficacia de estos fármacos. En pacientes que usan LPV/RTV se ha reportado incremento en intervalo PR, bloqueo de segundo y tercer grado, así como prolongación del QT.; 14 a 24% de los pacientes experimentan diarrea y 2-16% náuseas.

Otros dos estudios aleatorizados no mostraron beneficio con el uso de LPV/RTV como monoterapia. En un estudio de pacientes con infección leve a moderada, en el que se aleatorizó pacientes 2:2:1 a LPV/RTV (n=34), arbidol (n=35) y no tratamiento (n=17), Li et al, no encontraron diferencias en el tiempo a RT-PCR negativa en frotis faríngeo (9.0 días en el grupo con LPV/RTV, 9.1 con arbidol y 9.3 en el grupo control, P=0.981). resolución de síntomas (fiebre y tos) y mejoría de la tomografía entre los dos brazos con antivirales comparados con no tratamiento (p>0.05). Más pacientes en el grupo de LPV/RTV (35.3%) presentaron efectos adversos de tipo gastrointestinal que en el grupo de arbidol (14.3%) o en el grupo control (sin efectos adversos reportados)(15). Por otro lado, Hung et al., aleatorizaron 2:1 pacientes hospitalizados con infección temprana por COVID-19 (< 7 días) y leve (mediana del puntaje NEWS2 basal = 2) a tratamiento por 14 días con terapia triple con LPVTV, ribavirina e interferón beta-1b (n=86) o monoterapia con LPV/RTV (n=41) como grupo control. La triple fue superior en el desenlace primario evaluado, tiempo a rtPCR negativa en hisopado nasofaríngeo, de 7 días en comparación a 12 días en el grupo control (HR 4.37 [95% IC 1.86-10.24], p=0.0010) al igual que en los objetivos secundarios de mejoría clínica completa definida por los tiempos de reducción a 0 de los puntajes de las escalas NEWS2 (4 días vs 8 días en el grupo control; HR 3.92 [95% IC 1.66-9.23], p<0.0001) y SOFA (3.0 días vs 8.0 días; HR 1.89 [1.03-3.49], p=0.041), al igual que en una menor estancia hospitalaria¹⁶.

El grupo del Consenso considera que a la fecha la evidencia disponible no permite emitir un concepto a favor o en contra para el uso de este fármaco como monoterapia, por lo que se modifica la recomendación previamente emitida.

Tocilizumab

El tocilizumab, inhibidor del receptor de IL-6 fue evaluado en 20 pacientes con infección por SARS-CoV-2 clasificada como severa o crítica, encontrando en el 75% disminución

de sus requerimientos de O₂, en el 90% disminución de los infiltrados pulmonares, disminución de la PCR y aumento en el recuento de linfocitos. 19 de estos pacientes fueron dados de alta aproximadamente 13.5 días tras haber terminado el tratamiento¹⁷. Alattar et al. reportaron 25 pacientes hospitalizados en UCI, se documentó disminución de los marcadores inflamatorios, mejoría radiológica en el 44% y disminución en el requerimiento de soporte ventilatorio en el 24% a los 7 días(18). Luo et al. describieron 15 pacientes tratados con este medicamento, de los cuales 13 fueron catalogados como severos o críticos, sin embargo, la mayoría de estos solo recibieron 1 dosis, se observó mejoría clínica en 3 de 7 pacientes críticos y en 7 de 8 con enfermedad moderada o severa¹⁹. Toniati et al. reportaron los desenlaces en una serie prospectiva de 100 pacientes con SDRA, requiriendo soporte ventilatorio en un hospital de Brescia. Todos los pacientes recibieron 2 dosis de 8mg/kg con 12 horas de diferencia, con la opción de una tercera dosis según la respuesta clínica. De estos pacientes 57 se encontraban en hospitalización en sala general por falta de disponibilidad de camas en cuidados intensivos, manejados con ventilación no invasiva, de estos el 65% tuvo mejoría y se logró retirar la ventilación no invasiva, el 12% permaneció estable y el 17% falleció. De 43 pacientes tratados en UCI, el 74% tuvo mejoría clínica y el 24% falleció (Todos ellos con score de Brescia >7 antes del inicio del tocilizumab)(20). Klopfenstein et al. reportaron un estudio de casos y controles en un hospital en Francia, el protocolo de manejo de este centro incluía un equipo multidisciplinario para decidir el inicio de tocilizumab, compuesto por infectólogos, intensivistas, reumatólogos y químicos farmacéuticos, los criterios que usaron para iniciar el medicamento incluyeron infección confirmada por SARS-CoV-2, fracaso al tratamiento estándar, > 7 días desde el inicio de los síntomas, requerimiento de más de 5 Lts/min de oxígeno, compromiso de más del 25% del parénquima pulmonar en TAC y elevación de 2 o más parámetros inflamatorios como ferritina, PCR, dímero D, linfopenia y LDH. En el grupo de pacientes que recibió tocilizumab los pacientes más frecuentemente fueron mayores de 70 años y con índice de Charlson en promedio 5.3 vs 3.4 en quienes no lo recibieron. Los pacientes en el grupo estándar de tratamiento requirieron con más frecuencia ventilación mecánica 32% vs 0%, aunque no se encontró diferencias para el desenlace de mortalidad entre los tratamientos(48% vs 25%, p=0.066)²¹.

En un reporte de pacientes con dificultad respiratoria sin requerimiento de ventilación mecánica, Capra et al. presentaron resultados de 23 pacientes que recibieron atención estándar y 62 pacientes tratados adicionalmente con tocilizumab a una dosis única ≤ 400 mg IV o SC. Los pacientes que recibieron tocilizumab mostraron una tasa de supervivencia significativamente mayor en comparación con los pacientes del grupo control [(HR: 0.035; IC 95%: 0.004 a 0.347; p= 0.004), ajustado para las características clínicas basales]; dos de los 62 pacientes del grupo de tocilizumab y 11 de 23 en el grupo control murieron²². En contraste; Rimland et al. reportaron 11 pacientes críticos tratados con tocilizumab en

Chapel Hill, Carolina del Norte, 9 de los cuales estaban en ventilación mecánica, observaron disminución significativa de la PCR con el uso de tocilizumab con un incremento en los niveles de IL-6; solo 3 mostraron mejoría clínica, 5 continuaron críticos en la UCI y 3 fallecieron, sugiriendo que el uso de tocilizumab debe hacerse con precaución en pacientes críticos con SDRA avanzada. En estos reportes observacionales se describieron pocos efectos adversos e infecciones intercurrentes asociadas al uso de tocilizumab²³. Sin embargo, Kimmig et al. mostraron que en 28 de 60 pacientes críticos con COVID-19 de Chicago, que recibieron tocilizumab, se observó una mayor incidencia de infecciones bacterianas secundarias, incluida neumonía asociada al ventilador (64.3% vs. 31.3% $p = 0.010$)²⁴.

Price y colaboradores describieron 153 pacientes que recibieron tocilizumab como parte de su protocolo institucional en el hospital de New Haven, encontrando estabilización en los requerimientos de ventilación mecánica, a pesar de aumento exponencial en el número de casos entre marzo y abril del 2020²⁵.

Guaraldi y colaboradores recientemente publicaron los resultados de un estudio retrospectivo de cohortes que incluye 544 pacientes de diferentes centros en Italia. Se evaluó el requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad de pacientes que recibieron la terapia estándar en comparación con quienes recibieron tocilizumab endovenoso o subcutáneo (8 mg/kg en 2 dosis con 12 horas de diferencia); encontrando menor mortalidad del grupo que recibió tocilizumab (7 vs 20%, $p < 0.0001$) y menor probabilidad de requerir ventilación mecánica tras ajustar los datos por sexo, edad, centro de reclutamiento, duración de síntomas y puntaje SOFA. El principal efecto adverso fue aumento en el riesgo de infección en quienes recibieron este medicamento (13 vs 4%)²⁶.

Diferentes guías han recomendado el uso de este medicamento como alternativa en pacientes críticos refractarios al manejo. La sección de Lombardía de la sociedad italiana de enfermedades infecciosas recomienda considerar su uso en pacientes que estén cursando con la fase de hiperinflamación de la enfermedad o tormenta de citoquinas. Como criterios de inicio recomiendan: a) que se considere terminada la fase replicativa de la infección (más de 7 días de evolución de los síntomas o estar afebriles por más de 72 hrs); b) deterioro respiratorio con requerimiento de ventilación mecánica o no invasiva; c) niveles en ascenso de marcadores inflamatorios como PCR, ferritina, dímero D, fibrinógeno; d) niveles de IL-6 > 40 pg/mL²⁷. Otros expertos han recomendado el uso del llamado Score H como predictor de la posibilidad del síndrome de activación macrofágica, como una forma de objetivar la posibilidad de la tormenta de citoquinas. El score original contiene 9 ítems que incluyen presencia o no de inmunosupresión, temperatura, presencia o no de visceromegalias, citopenias, niveles de fibrinógeno, triglicéridos, ferritina, AST y hemofagocitosis en biopsia de médula, considerándose positivo con la media de 169, con sensibilidad de

93% y especificidad del 86%²⁸. En otra publicación en la cual no se realizó biopsia de médula este ítem fue retirado del puntaje, con lo cual la media disminuyó a 151²⁹. Teniendo en cuenta que la solicitud de estudios de imagen se ha tratado de minimizar en busca de disminuir riesgos para el personal de la salud, en el consenso colombiano se considera que se podrían eliminar las visceromegalias como ítem en el score, con lo cual la nueva media sería de 132.

Diversos estudios, series de casos y un estudio de casos y controles, han propuesto el uso de tocilizumab intravenoso en dosis de 8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg), como máximo 3 dosis con intervalo de 8 a 12 horas, en pacientes con diversos criterios que sugieren la presencia de la tormenta de citoquinas. En el consenso se discutió específicamente su uso en pacientes que no respondieron a terapia con corticoides o tienen contraindicación para su uso y que cumplan todos los siguientes criterios:

1. Más de 7 días de evolución de los síntomas.
2. Deterioro respiratorio (evidente requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en requerimiento de parámetros ventilatorios, en pacientes que ya se encuentran en ventilación mecánica).
3. Niveles de interleuquina 6 > 40 pg/mL en donde estén disponibles o alternativamente niveles de dímero D mayores a 1500.
4. 2 de 3 de los siguientes:
 - a. PCR > 100 mg/L o > 50 mg/L, si su valor se duplicó en las últimas 48 horas.
 - b. LDH > 250 UI/ml.
 - c. Recuento absoluto de linfocitos < 600 cels/mm³
5. Haber descartado otros posibles focos de infección aparte del SARS-CoV-2/COVID-19.
6. Revisión del caso por parte de una junta multidisciplinaria con participación de al menos 3 especialidades (hematología, infectología, medicina interna, pediatría, neurología, cuidado intensivo, reumatología, urgenciología, inmunología clínica).

Remdesivir

El remdesivir es la prodroga de un análogo de adenosina, con amplio espectro contra varios virus ARN. Desde el inicio de la pandemia se propuso, por su efecto antiviral *in vitro*, como una posibilidad de tratamiento. En el momento, el medicamento no se encuentra disponible en el país, aunque ha sido propuesto en varios estudios clínicos, incluyendo el estudio Solidarity, patrocinado por la OMS. Existe aún controversia sobre el beneficio del uso de remdesivir debido a los resultados disponibles en la literatura y que contrasta con la posición tomada por la FDA, basada en los datos de un estudio clínico realizado en los EEUU, cuyos resultados no han sido publicados a la fecha. De acuerdo con esta organización, el 1 de mayo autorizó la utilización de este medicamento para niños y adultos con formas graves de la enfermedad, teniendo en cuenta una disminución en el tiempo de recuperación³⁰.

El estudio clínico publicado de remdesivir a la fecha incluyó 237 pacientes y fue realizado en China. El estudio aleatorizó remdesivir vs placebo para el tratamiento en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que fueran admitidos antes de 12 días de progresión de síntomas. El estudio tuvo una mortalidad entre 13 y 14% en los brazos aleatorizados, y no mostró diferencias significativas en ella, entre remdesivir y el placebo, así como tampoco mostró diferencias en ninguno de los desenlaces clínicos de interés como tiempo a mejoría o mejoría clínica a los 28 días. El remdesivir se asoció con retiro por efectos adversos en 18% de los pacientes (vs 5% de los que recibieron placebo)³⁰.

El 22 de mayo se publicó el estudio clínico ACTT-1, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 1063 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a remdesivir intravenoso (541 pacientes), dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg día de mantenimiento desde el día 2 hasta el día 10 (en algunos casos hasta el alta hospitalaria hasta el fallecimiento), o placebo administrado en la misma forma (522 pacientes). El desenlace primario medido fue el tiempo a la recuperación (definido por categorías clínicas graduadas de 1 a 7, en donde 1 corresponde a paciente no hospitalizado sin limitación para sus actividades, hasta categoría 7 ventilación mecánica o necesidad de ECMO y categoría 8 muerte). Otros desenlaces medidos fueron mortalidad al día 14 y al día 28 luego de la aleatorización, y eventos adversos grado 3 y grado 4. El promedio de edad de estos pacientes fue de 58.9 años, el tiempo promedio transcurrido entre el inicio de síntomas hasta la aleatorización fue 9 días; 88.7% de los pacientes tenían enfermedad severa al momento de la aleatorización. Los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron menor tiempo para la recuperación clínica (mediana de 11 días vs 15 días para el grupo placebo), con una razón de tasa de 1.32 (IC 95% de 1.12 a 1.55; $p < 0.001$); la razón de tasa de recuperación fue disminuyendo a medida que la enfermedad era más severa, con un valor de 0.95 (IC 95% de 0.64 a 1.42) en los pacientes con categoría 7 de la enfermedad. No hubo diferencias en la mortalidad entre los tratamientos, (HR: 0.7 IC 95% 0.47 a 1.04), la estimación de mortalidad a 14 días fue 7.1% para el grupo de remdesivir y 11.9% en el grupo placebo. Eventos adversos serios se reportaron en 21% de pacientes en el grupo de remdesivir y 27% en el grupo placebo. Con estos resultados se consideró por parte del grupo de investigación retirar el cegamiento³². Los datos a la fecha parecen indicar cierto beneficio con esta nueva molécula, sin embargo, a la fecha no se cuenta con ella en el país, y faltan más datos que derivarán probablemente de nuevos ensayos clínicos controlados complementarios.

Interferón

Observaciones clínicas en animales y humanos muestran que las infecciones por MERS-CoV son mediadas tanto por la replicación viral como por las respuestas inflamatorias del huésped. Estos hallazgos condujeron a la exploración de terapias combinadas incluyendo interferón tipo I y II, IFN beta

mostro la mejor eficacia en reducir la replicación del MERS CoV en cultivos celulares. En Arabia Saudita se está llevando a cabo un estudio controlado aleatorizado (Estudio MIRACLE)¹³ para determinar si la combinación de LPV/RTV e INF b podría mejorar desenlaces clínicos en este tipo de infección. A la fecha no se dispone de resultados concluyentes, y el perfil de seguridad de estas moléculas es bajo, con una alta frecuencia de efectos adversos de gran severidad o relevancia clínica.

Ivermectina

Respecto a la ivermectina en SARS-CoV-2, un estudio *in vitro* demostró que la ivermectina redujo el ARN viral 5000 veces en un curso de 48 horas y redujo en un 99.8% el RNA viral en comparación con los cultivos celulares tratados con Dimetil-sulfóxido (DMSO)³³.

Durante el consenso se analizó el artículo presentado por Patel y colaboradores, y se consideró no tenerlo en cuenta para las recomendaciones por la retractación del estudio por parte de los autores y recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)³⁴. Hasta ahora no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia en humanos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por lo que no existe suficiente evidencia para recomendar su uso.

Sin embargo, hasta ahora no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia en humanos con COVID-19 por lo que no existe suficiente evidencia para recomendar su uso.

Inhibidores de neuroaminidasa

Los inhibidores de neuroaminidasa no han mostrado actividad *in vitro* frente a SARS-CoV-2, por lo que no está indicado su uso en esta patología³⁵.

La alteración de las enzimas hepáticas no debe ser una contraindicación para el uso de terapias en investigación o fuera de indicación para SARS-CoV-2/COVID-19, a no ser que estén elevadas más de 5 veces del valor normal y/o bilirrubina mayor a 2 - 3 mg/dl (por ejemplo, remdesivir, tocilizumab, cloroquina, hidroxiclороquina, estatinas). Se recomienda monitoreo estrecho (Cada 48-72 horas) del perfil hepático.

Corticoides

El uso de corticoides se sugiere con base en postulados fisiopatológicos de hiperinflamación en la enfermedad por coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) que podría ser un factor de gravedad susceptible de intervenciones terapéuticas específicas³⁶. La literatura reporta que la inflamación sistémica se asocia con desenlaces adversos y cómo su intervención con esteroides puede mitigar el daño de órganos. Un estudio, recientemente publicado, incluyó 452 pacientes con COVID-19, demostró niveles séricos significativamente más altos de

TNF- α , IL-1 e IL-6 en pacientes con COVID-19 grave vs. los pacientes no graves³⁷. Además, en los casos graves se identificó reducción de las poblaciones de linfocitos T CD4 + y CD8 + y una disminución de las células T reguladoras, probablemente debido a la alta expresión de citoquinas proinflamatorias en este grupo de pacientes³⁷.

Mehta et al. han sugerido que la gravedad de COVID-19 está asociada con un síndrome de tormenta de citoquinas semejante a linfocitosis hemofagocítica secundaria LHS³⁸. Así como se observa en LHS, los factores ambientales pueden desencadenar o exacerbar una respuesta inmune innata y adquirida aberrante, con síntesis masiva de citoquinas en sujetos genéticamente susceptibles³⁹. Por ello proponen que todos los pacientes, con COVID-19 severo, deberían ser evaluados para definir o descartar una posible hiperinflamación con laboratorios como ferritina, trombocitopenia, eritrosedimentación y plantean que realizar el HScore²⁸ permitiría identificar el subgrupo de pacientes en quienes la terapia inmunosupresora podría mejorar la mortalidad. Fardet et al. demostraron, hace unos 6 años, que un puntaje HScore mayor que 169 era 93% sensible y 86% específico para LHS para recibir terapia inmunosupresora (glucocorticoides, ciclosporina, azatioprina)²⁸.

Durante el brote de SARS, años 2002 y 2003, pacientes con probable SARS (diagnosticados según los criterios de OMS), fueron tratados de acuerdo con un protocolo con antibacterianos, asociado a una combinación de ribavirina y metilprednisolona. La mayoría de los pacientes que recibieron metilprednisolona en dosis por pulsos y dosis por horario tuvieron bajo requerimiento de soporte ventilatorio y menor progresión a estado grave⁴⁰.

La revisión sistemática publicada en PLOS medicine, incluyendo los estudios observacionales con uso de corticosteroides en pacientes con SARS no reportó beneficios de supervivencia y si posibles daños asociados (necrosis avascular, psicosis, diabetes y aclaramiento viral tardío)⁴¹. Dado que la presentación clínica de neumonía por SARS-CoV-2 es indistinguible del compromiso infeccioso y neumonía por influenza, es necesario tener en cuenta el uso de corticoides en este escenario⁴². Revisiones sistemáticas, recientemente publicadas^{43,44}, que evalúan el uso de corticoides en neumonía por influenza son consistentes en documentar que la terapia con corticosteroides se asoció con un aumento de la mortalidad con un OR: 3.90 (IC 95%: 2.31 a 6.60). Se observó un aumento similar en el riesgo de mortalidad en un análisis estratificado de estudios que informaron estimaciones ajustadas OR 2.23 (IC 95%: 1.54 a 3.24)⁴¹.

Cuarenta y seis pacientes en el Hospital de Wuhan, con neumonía grave por COVID-19 en enero de 2020, 26 de ellos recibieron metilprednisolona con dosis de 1-2 mg/kg/día durante 5-7 días vía intravenosa, y fueron comparados con pacientes que no recibieron corticoides. El número de días necesarios para alcanzar temperatura corporal en rango normal, fue significativamente más corto en pacientes con admi-

nistración de metilprednisolona en comparación con aquellos sin administración de metilprednisolona (2.06 \pm 0.28 vs. 5.29 \pm 0.70, $p=0.010$). Los pacientes con administración de metilprednisolona tuvieron una mejoría más rápida de SpO₂, mientras que los pacientes sin administración de metilprednisolona tuvieron un intervalo significativamente más largo de uso de oxígeno suplementario (8.2 días [RIQ 7.0-10.3] frente a 13.5 días (RIQ 10.3-16); $p < 0,001$)⁴⁵.

En otro estudio retrospectivo observacional en China, 10 pacientes con COVID-19 recibieron corticosteroides con dosis a corto plazo (160 mg/día) asociado a inmunoglobulina (20 g/día). Como respuesta al tratamiento combinado, el recuento de linfocitos (0,88 \pm 0,34 frente a 0,59 \pm 0,18, $P < 0,05$), índice de oxigenación SPO₂ (94,90 \pm 2,51 vs 90,50 \pm 5,91, $P < 0,05$) y PaO₂ / FiO₂ (321,36 \pm 136,91 vs 129,30 \pm 64,97, $P < 0,05$) presentaron mejoría significativa⁴⁶.

En mayo de 2020 se publicó un estudio realizado en Estados Unidos, en el cual fueron incluidos pacientes mayores de 18 años, con infección confirmada por prueba positiva de transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para SARS-CoV-2/COVID-19 y evidencia radiográfica de opacidades pulmonares bilaterales y requerimiento de oxígeno por la cánula nasal, cánula nasal de alto flujo (HFNC) o ventilación mecánica⁴⁷.

En el grupo de cuidado estándar, los pacientes con enfermedad moderada o grave fueron tratados inicialmente con o sin una combinación de lopinavir-ritonavir y ribavirina o hidroxiclороquina de acuerdo con una guía institucional, incluyendo uso compasivo de remdesivir para pacientes elegibles con ventilación mecánica. El 17 de marzo de 2020, lopinavir-ritonavir con ribavirina se eliminó del protocolo institucional para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En el grupo de intervención con corticosteroides de manera temprana, se justificó argumentando que los corticosteroides lograrían contrarrestar la cascada inflamatoria que conduce a la insuficiencia respiratoria, incremento en la complejidad de la atención en la UCI y requerimiento de ventilación mecánica. La decisión de prescribir hidroxiclороquina y corticosteroides tempranos fue a discreción del equipo médico⁴⁷.

Los pacientes con compromiso moderado se trataron con hidroxiclороquina 400 mg dos veces al día durante el día 1, seguido de 200 mg dos veces al día los días 2 a 5. Se definió que los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 moderado con dosis de 4 lt/min o más de oxígeno al ingreso, o requerimientos progresivamente más altos de oxígeno, recibieron metilprednisolona IV de 0.5 a 1 mg/kg/día en 2 dosis durante 3 días. Se recomendó a los pacientes que requirieron ingreso a la UCI que recibieran el régimen anterior de hidroxiclороquina y metilprednisolona IV de 0.5 a 1 mg/kg/día en 2 dosis divididas durante 3 a 7 días. Se consideró un desenlace compuesto: intensificación de la atención des-

de sala general hasta la UCI, mayor soporte en la ventilación mecánica y mortalidad⁴⁷.

Se incluyeron 213 sujetos, 81 (38%) en el grupo de manejo estándar y 132 (62%) en el grupo de manejo con corticosteroides. El criterio de valoración compuesto produjo una tasa significativamente menor en el grupo de corticosteroides tempranos (34,9% frente a 54,3%, $p = 0,005$). Este efecto del tratamiento se observó dentro de cada componente de manera individual. También se observó una reducción significativa en la mediana de duración de la estancia hospitalaria en el grupo de corticosteroides tempranos (5 frente a 8 días, $p < 0,001$). El análisis de regresión logística demostró una reducción independiente en el desenlace compuesto a los 14 días (OR: 0,41; IC 95% 0,22 a 0,77). Este estudio presenta varias limitaciones, pacientes en el grupo de manejo estándar recibieron corticosteroides después del inicio del protocolo actualizado de tratamiento institucional para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y los esteroides en este grupo, se iniciaron significativamente más tarde. Además, la adherencia a las guías en el grupo de corticosteroides tempranos no fue universal y puede haber estado sujeta a sesgos, además de una limitada ventana de tiempo de observación para el desenlace mortalidad.

En junio de 2020 se publicaron los resultados preliminares(48) de uno de los brazos del ensayo clínico del estudio RECOVERY, en el cual compararon 2.104 pacientes asignados al azar para recibir dexametasona vs. 4.321 pacientes asignados simultáneamente al tratamiento habitual. Los pacientes fueron asignados en una proporción de 2:1 al tratamiento estándar o habitual o al tratamiento habitual más 6 mg de dexametasona una vez al día (oral o intravenosa) durante un máximo de 10 días (o hasta el alta si es antes). 454 (21,6%) pacientes asignados a la intervención con dexametasona y 1.065 (24,6%) pacientes asignados al tratamiento habitual fallecieron a los 28 días (índice de frecuencia ajustada por edad; RR: 0,83 IC 95%: 0,74 a 0,92; $P < 0,001$). Las reducciones de la tasa de mortalidad proporcional y absoluta variaron significativamente dependiendo del nivel de soporte respiratorio en el momento de la aleatorización ($p < 0,001$). El uso de dexametasona redujo la mortalidad a los 28 días en un 35%, en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (RR 0,65 IC 95% 0,51 a 0,82; $p < 0,001$) y en un 20% en pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (RR 0,80 [95 % CI 0,70 a 0,92]; $p = 0,002$). Sin embargo, no hubo evidencia de beneficio entre aquellos pacientes que no estaban recibiendo soporte respiratorio (RR: 1,22 IC 95% 0,93 a 1,61; $p = 0,14$). La evaluación de grupos específicos, definen beneficio de la intervención con dexametasona con pacientes menores de 70 años (RR: 0,64 IC 95% 0,52–0,78), más de 7 días de síntomas (RR:0,68; IC 95% 0,58–0,80).

Si bien algunos desenlaces clínicos parecen beneficiarse del uso de corticosteroides sistémicos, específicamente metilprednisolona, por el momento no se cuenta con ensayos clínicos controlados que demuestren su beneficio claro. En

cuanto al uso de dexametasona, se considera ante los resultados del estudio RECOVERY el beneficio de uso en pacientes con requerimiento de ventilación mecánica o que requieran oxígeno idealmente con más de 7 días de sintomatología. No debe utilizarse en escenarios diferentes a los descritos.

Dada la falta de información derivada de estudios clínicos que documenten efectividad y el posible daño, los corticoides deben evitarse de rutina, a menos que estén indicados por una razón específica.

Recomendaciones

- Se sugiere no usar en la práctica clínica hidroxicloroquina o cloroquina en el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV2/COVID-19.

Débil en contra

Punto de buena práctica:

- El uso de hidroxicloroquina o cloroquina solo se considerará en el escenario de un experimento clínico aprobado.
- No se emite recomendación a favor o en contra para el uso de Lopinavir/Ritonavir en pacientes con infección por SARS-CoV2/COVID-19.

Punto de buena práctica:

- El uso de Lopinavir/ritonavir solo se considerará en el escenario de un experimento clínico aprobado.
- Se recomienda no usar Azitromicina como antiviral sola o en combinación en pacientes con infección por SARS-CoV2/COVID-19.

Fuerte en contra

- Se sugiere el uso de **tocilizumab** en pacientes que no respondieron a esteroides o tienen contraindicación para su uso y en quienes se cumplan TODOS los siguientes criterios:
 - ▶ Más de 7 días de evolución de los síntomas.
 - ▶ Deterioro respiratorio (evidente requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en requerimiento de parámetros ventilatorios, en pacientes que ya se encuentran en ventilación mecánica).
 - ▶ Niveles de interleuquina 6 > 40 pg/mL en donde estén disponibles o alternativamente niveles de dímero D mayores a 1500.
 - ▶ 2 de 3 de los siguientes:
 1. PCR > 100 mg/L o > 50 mg/L, si su valor se duplicó en las últimas 48 horas.
 2. LDH > 250 UI/ml.
 3. Recuento absoluto de linfocitos < 600 cels/mm³
 - ▶ Haber descartado otros posibles focos de infección aparte del SARS-CoV-2/COVID-19.
 - ▶ Discusión del caso por parte de una junta multidisciplinaria con la participación de al menos 3 especialidades (hematología, infectología, medicina interna, pediatría, neumología, cuidado intensivo, reumatología, urgenciología, inmunología clínica).

Débil a favor

- Se sugiere que la terapia con interferón B como antiviral en infección por SARS-CoV2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

Débil a favor

- Se sugiere que el uso de Remdesivir como antiviral en infección por SARS-CoV2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

Débil a favor

- Se sugiere que el uso de Ivermectina como antiviral en infección por SARS-CoV2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

Débil a favor

- Se sugiere evitar el uso de **corticosteroides** de manera rutinaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Débil en contra

- Se recomienda el uso de **dexametasona** en pacientes con requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica preferiblemente con más de 7 días desde el inicio de síntomas.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica:

- Considerar el uso de corticoides con otras indicaciones diferentes a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las cuales se considere eficaz (exacerbación de EPOC, crisis asmática, shock séptico con uso de dosis altas de vasopresores, insuficiencia adrenal, etc.)
- Para el uso de dexametasona se debe descartar infección por Influenza; en caso que se documente esta no se debe usar el medicamento.
- En caso de no disponibilidad de dexametasona se pueden utilizar dosis equivalentes de metilprednisolona, hidrocortisona o prednisolona.
- En pacientes que reciban esteroides se recomienda el uso de ivermectina para profilaxis de infección por Strongyloides.
- Se recomienda no usar inhibidores de neuroaminidasa (oseltamivir) en infección por SARS-CoV-2 ya que no tiene actividad frente a SARS-Cov-2/COVID-19

Fuerte en contra

Punto de buena práctica:

- Si se sospecha infección por Influenza, o se tiene evidencia de la misma está indicado el uso de oseltamivir.

Dosis de corticoide para uso en infección por SARS-CoV-2/COVID-19	
Corticoide	Dosis recomendada
Dexametasona	6 mg IV día
Hidrocortisona	80 mg IV cada 12 horas
Metilprednisolona	32 mg IV día
Prednisolona	40 mg VO día

Se recomienda que la duración del tratamiento con corticoides sea hasta por 10 días. Los pacientes que reciban esta terapia deben ser desparasitados con ivermectina 1 gota/Kg dosis única vía oral. IV intravenoso. VO Vía oral

Dosis de Tocilizumab para uso en infección por SARS-CoV-2/COVID-19

8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg) IV, como máximo 3 dosis con intervalo de 8 a 12 horas

Las contraindicaciones para el uso de tocilizumab son: recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 cel/ml, recuento plaquetario menor a 50.000cel/ml, diverticulitis activa, enfermedad inflamatoria intestinal u otra condición que predisponga a perforación intestinal, disfunción hematológica, renal o hepática severa y tuberculosis activa.

V.A.2 ¿Cuáles son las intervenciones terapéuticas a realizar de acuerdo a la clasificación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

A la fecha una de las cohortes publicada con más pacientes, es la de Zunyo⁴⁹ con 72314 casos del centro para el control de enfermedades infecciosas en China. En ella se describe que el 81% de los casos fueron leves, 14% severos y 5% críticos, y una tasa de fatalidad del 2.3%. La mayoría de los pacientes estaban en el grupo de 30 a 79 años (87%) y 3% eran mayores a 80. La mayor frecuencia de muerte se presentó en adultos mayores y con comorbilidades (cardiovascular, respiratoria). A pesar de que no hay resultados clínicos favorables en términos de mortalidad, existe la expectativa de que el efecto antiviral documentado *in vitro* se traslade a un beneficio en este sentido. En pacientes con formas leves algunos datos muestran disminución en tiempo para la recuperación de los síntomas⁶ y del aclaramiento viral. Sin embargo, teniendo en cuenta la alta mortalidad entre los pacientes en cuidado crítico se considera que en este grupo de pacientes un potencial beneficio podría superar los riesgos de administrar los medicamentos. Por otro lado, no es clara la frecuencia de coinfección, especialmente coinfección bacteriana en los pacientes con COVID-19. La evidencia de la gran cohorte de Nueva York, descrita en el punto anterior informa el no beneficio y probablemente mayor riesgo del uso de hidroxiquina y cloroquina en pacientes con infección por COVID-19 por lo cual se desaconseja su uso De igual forma la evidencia sugiere que la monoterapia con lopinavir/ritonavir tampoco ofrece mayor beneficio por lo que no se emitió recomendación para el uso de los mismos en esta edición.

Guan et al. en su cohorte de 1099 pacientes reportan que de los pacientes que requirieron hospitalización con formas no severas, el 53% recibió terapia antibiótica y la frecuencia aumento a 80% en los que ingresaron a UCI. 35% recibió tratamiento con oseltamivir y 18% con glucocorticoides, la frecuencia de muerte fue del 1.4%⁵⁰. Pacientes críticos reportados por Xiaobo et al. y que recibían terapias con lopinavir y ritonavir así como remdesivir, eran participantes de estudios clínicos que están activos a la fecha. Zhou et al. identificaron como factores de riesgo para muerte la edad, un índice SOFA elevado y número D mayor a 1 ug/ml. Estos factores se deberían considerar

a la hora de definir los pacientes con mayor riesgo de desenlaces adversos (mortalidad, estancia prolongada en UCI) y los que potencialmente se beneficiarían del tratamiento⁵¹.

En los pacientes con formas leves (rinosinusitis y faringitis) la ausencia de beneficio y los conocidos efectos adversos hacen que hasta no disponer de una mejor evidencia se recomiende únicamente el manejo sintomático. El tocilizumab se ha usado en pacientes con formas severas y críticas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en pacientes con hiperinflamación, con más de 7 días de evolución de síntomas, deterioro respiratorio (requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en requerimiento de oxígeno en pacientes que ya están ventilados), aumento de reactantes de fase aguda, Score H mayor a 132, niveles de interleuquina 6 mayor a 40 pg/ml o dímero D elevado, siempre con exclusión de otro proceso infeccioso concomitante. Se esperará mayor evidencia para emitir recomendaciones sobre el uso con esta molécula.

Si bien algunos desenlaces clínicos parecen beneficiarse del uso de corticosteroides sistémicos, específicamente metilprednisolona, por el momento no contamos con ensayos clínicos controlados que demuestren su beneficio claro. En cuanto al uso de dexametasona, se considera ante los resultados del estudio RECOVERY el beneficio de uso en pacientes con requerimiento de ventilación mecánica o que requieran oxígeno idealmente con más de 7 días de sintomatología correspondiendo este grupo de pacientes a los clasificados como formas graves o críticas de la enfermedad. No debe utilizarse en escenarios diferentes a los descritos.

Recomendaciones

- Se recomienda tratamiento sintomático para los pacientes con formas leves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda que a los pacientes con infección leve por SARS-CoV-2/COVID-19 les sean indicados los signos alarma para acudir nuevamente al sistema de salud.

Fuerte a favor

- Se recomienda la evaluación de comorbilidades y tratamiento individualizado de las mismas.

Fuerte a favor

V.A.3 ¿Cuál es la utilidad de asociar antibióticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La recomendación del uso de antibióticos está en función de la clínica y los resultados microbiológicos. Tradicionalmente, en la neumonía viral, se han identificado peores desenlaces en los pacientes con infección combinada (virus-bacteria). A la fecha, no se tienen datos precisos de la frecuencia de coinfección bacteriana (o ausencia de la misma) o con otros agentes en pacientes con SARS-CoV-2, si bien algunos auto-

res han reportado coinfecciones con otros virus respiratorios (virus sincitial respiratorio, metaneumovirus, rinovirus, para-influenza)⁵². En un análisis de 191 pacientes con formas severas de COVID-19 en unidad de cuidado intensivo, 50% de los pacientes que fallecieron cursaron con infección secundaria y 31% presentaron neumonía asociada a ventilación mecánica⁵¹. Se ha descrito, aunque con menor frecuencia, infección por hongos (*Aspergillus*), pero el tipo de muestra de la que fueron aisladas podría indicar contaminación. Los cultivos y las pruebas de biología molecular tipo PCR múltiple son una gran herramienta y pueden constituir un elemento clave en la estrategia para el adecuado uso de antibióticos y las instituciones que dispongan de este recurso deben propender por su uso. En caso de no tener clara evidencia de coinfección bacteriana se debe suspender la terapia antibiótica. En 5.700 pacientes en USA que presentaban infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y que requirieron hospitalización la frecuencia de otros aislamientos (principalmente virus respiratorios documentados por Film array panel respiratorio fue del 2.1%. En hospitales de Nueva York se realizó un análisis de cohorte histórica de 88.201 hemocultivos en 28.011 pacientes durante un mes. La tasa de bacteriemia fue menor en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (3.8% Vs 8% en pacientes sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19)⁴⁹. La mitad de estos hemocultivos en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 tenía aislamientos de flora comensal (*Staphylococcus coagulasa negativo*, *Bacillus* spp, *Corynebacterium* spp) registrando entonces solo 1.6% de hemocultivos con significancia clínica con los siguientes microorganismos: *Escherichia coli* (16.7%), *Staphylococcus aureus* (13.3%), *Klebsiella pneumoniae* (10.0%), y *Enterobacter cloacae* complex (8.3%; estos fueron positivos en su mayoría los primeros 4 días desde la toma⁵⁴. El inicio tardío de antimicrobianos en sepsis bacteriana incrementa la mortalidad, por tanto, en pacientes con alta sospecha de neumonía, incertidumbre de coinfección y formas clínicas que impliquen hospitalización se debe iniciar terapia antibiótica, acorde a datos locales y guías nacionales o institucionales⁵⁵.

Recomendaciones

- Se recomienda terapia antibiótica empírica en los pacientes con sospecha de neumonía bacteriana leve o moderada acorde a guías nacionales o guías institucionales, como diagnóstico diferencial o de coinfección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda terapia antibiótica empírica en los pacientes con sospecha de neumonía bacteriana grave acorde a guías nacionales o institucionales para esta enfermedad cuando no estén disponibles pruebas diagnósticas de alta precisión (PCR múltiple) y diagnóstico diferencial o sospecha de coinfección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

V.A.4 ¿Cuáles son las consideraciones a tener en cuenta, para el uso de suero convaleciente en el marco de la epidemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

La terapia inmunológica pasiva con plasma de pacientes convalecientes, que se asume rico en anticuerpos específicos para infecciones virales, ha demostrado utilidad en algunas series de casos, entre ellas en la epidemia por influenza española a principios del siglo pasado⁵⁶, con una reducción de la mortalidad del 37% en el grupo control contra un 16% en el grupo que recibió producto sanguíneo⁵⁷. En la epidemia de SARS en 2004, se evaluó de nuevo el uso de plasma de pacientes convalecientes en un estudio con 80 pacientes, en los cuales se evidenció que los que recibían plasma presentaban una tasa de alta hospitalaria antes del día 14 de 58.3% vs 15.6% $p < 0.001$ y también de los pacientes con PCR positiva pero seronegativos para coronavirus al momento de la infusión del plasma de 66.7% vs 20% $p = 0.001$. También se evidenció que una administración más temprana de plasma se asociaba con mejores desenlaces clínicos⁵⁸. Una revisión sistemática con metaanálisis exploratorio en pacientes con SARS viral concluye que hay una reducción estadísticamente significativa en mortalidad comparado con no intervención (OR: 0,25; IC 95% 0,14 a 0,45; I² = 0%). Sin embargo, es de mencionar, que los estudios fueron de baja calidad y carecían de un grupo control definido⁵⁹.

Los reportes de casos específicamente en COVID-19 son escasos. Informes de prensa mencionan mejoría en 245 pacientes, sin embargo, estos no han sido formalmente reportados en una revista científica^{60,62}. El único reporte formalmente publicado en esta pandemia, corresponde a una serie de 5 pacientes chinos, tratados además con esteroides y antivirales, de los cuales los 5 presentaron mejoría en los hallazgos de la tomografía y 4 lograron salir del soporte ventilatorio⁶³. Estos resultados, además de los reportes históricos, han hecho que se considere que habría un potencial beneficio de esta terapia en pacientes críticamente enfermos, tanto que la FDA la ha aprobado para el tratamiento de pacientes en ese estado⁶⁴. Sin embargo, existe una preocupación por la posibilidad de desarrollo de daño inflamatorio pulmonar severo que ha sido encontrado en un número pequeño de pacientes, en un proceso que se ha llamado ADE (Antibody-Dependent enhancement of disease) en estudios con anticuerpos monoclonales (no con plasma), que han demostrado que el virus puede utilizar el anticuerpo como ruta de entrada a la célula. El ADE ocurre cuando el anticuerpo antiviral no puede neutralizar completamente el virus. Por el contrario, el complejo virus-Anticuerpo se une al receptor Fc (FcR), permitiendo al virus ingresar a la célula por endocitosis infectando la célula blanco. El resultado de esto es el incremento en la replicación viral del virus y una mayor severidad de la enfermedad, otorgándole al virus una ruta adicional de ataque diferente al de la unión al receptor ACE2⁶⁵. El riesgo de infecciones a través de las transfusiones con los métodos modernos de banco de sangre es bajo hoy en día, sin embargo, si preocupa el riesgo de desarrollo de TRALI (Transfusión Related Acute Lung

Injury), una reacción adversa que precisamente empeoraría el daño pulmonar, y que es más frecuente en pacientes en ventilación mecánica, con sepsis, transfundidos masivamente, con enfermedad coronaria y falla hepática avanzada⁶⁶.

Por lo que se considera que la terapia con plasma de convalecientes podría ser una opción en pacientes con enfermedad crítica que entran a Unidad de Cuidado Intensivo dada la alta tasa de letalidad de estos pacientes (50-65%), siempre en el marco de un estudio clínico, idealmente aleatorizado. Tener en cuenta que los centros que se involucren en este tipo de estudios deben contar con las siguientes 6 condiciones⁶⁷:

- Disponibilidad de una población suficientemente grande de pacientes recuperados de la enfermedad y que pueden ser donantes de suero por aféresis en forma segura para el paciente.
- Un banco de sangre con la capacidad de procesar, almacenar, congelar y transportar, el suero obtenido por aféresis, con la calidad necesaria para garantizar la seguridad del donante y el paciente.
- Posibilidad de realizar todas las entrevistas previas a la donación de sangre, y pruebas serológicas necesarias en cualquier donación de sangre, para prevenir la infección por otros virus de transmisión sanguínea.
- Disponibilidad de un laboratorio con la capacidad de detectar SARS-CoV-2 en suero y ensayos virológicos de calidad para medir la neutralización viral
- Laboratorio de inmunología con capacidad de realizar estudios que permitan determinar la respuesta inmune del donante y la respuesta inmune con la terapia.
- Cumplir con todos los requerimientos regulatorios para un estudio clínico, incluyendo aprobación por un Comité de Ética, regulación del INVIMA, los lineamientos del Instituto Nacional de Salud y la firma de un Consentimiento Informado.

Los candidatos a recibir dicho tratamiento serían:

- Pacientes con neumonía severa con progresión rápida y continua de la carga viral a pesar del tratamiento. Los pacientes bajo ventilación mecánica pueden ser más susceptibles a empeorar su cuadro clínico por el desarrollo de TRALI (Transfusión related acute lung injury) y ADE, además de ser los que probablemente se beneficien menos, es por eso que idealmente excluirse de los estudios clínicos.
- Capacidad de firmar consentimiento informado.

En cuanto al procedimiento:

- Las donaciones de aféresis: se debe extraer un volumen máximo de plasma del 15% de la volemia del donante. Como anticoagulante se utilizará ACD-A o similar. En los casos en que no se use compensación se recomienda no sobrepasar la extracción de 600 ml.
- El intervalo entre dos sesiones de plasmaféresis debe ser mínimo 48 horas.

Recomendación

- Se recomienda que la terapia con plasma convaleciente solo puede ser considerada en pacientes hospitalizados en UCI con neumonía grave, siempre en el marco de un experimento clínico.

Débil a favor

V.A.5. ¿Cuáles son las estrategias de soporte ventilatorio y de oxigenación en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

En pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 puede presentarse insuficiencia respiratoria hipoxémica grave, cuando el paciente con dificultad respiratoria no responde a la terapia de oxígeno estándar, momento en el cual se debe activar el proceso para brindar soporte avanzado de oxígeno/ventilación⁵¹.

Los pacientes pueden presentar mayor trabajo respiratorio o hipoxemia a pesar la administración de oxígeno a través de una máscara facial con bolsa de reserva (tasas de flujo de 10-15 L / min, que generalmente es el flujo mínimo requerido para mantener la inflación de la bolsa; FiO₂ 0.60 -0,95). La insuficiencia respiratoria hipoxémica en el SDRA suele ser el resultado de una alteración de la relación ventilación-perfusión intrapulmonar, y generalmente requiere ventilación mecánica⁶⁸.

Recomendaciones parámetros de ventilación mecánica

Según lo informado los pacientes con COVID-19 presentan principalmente fiebre, mialgia o fatiga y tos seca. Aunque se cree que la mayoría de los pacientes tienen un pronóstico favorable, los pacientes mayores y aquellos con condiciones subyacentes crónicas pueden tener peores resultados. Los pacientes con enfermedades graves pueden desarrollar disnea e hipoxemia dentro de una semana después del inicio de la enfermedad, lo que puede progresar rápidamente a síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) o falla del órgano terminal⁵⁰.

En la última cohorte descrita de pacientes, los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de SDRA y la progresión de SDRA a la muerte incluyeron: edad avanzada, neutrofilia y disfunción orgánica y de coagulación (p. Ej., Mayor LDH y dímero D). Además, observamos que varios factores asociados con el desarrollo de SDRA no se asociaron con la muerte (Ej., comorbilidades, recuentos de linfocitos, recuentos de células T CD3 y CD4, AST, pre albúmina, creatinina, glucosa, lipoproteína de baja densidad, ferritina sérica, PT). Adicionalmente, la diferencia en la mediana del dímero D entre los grupos de muerte y supervivencia fue mayor que la existente entre los grupos con SDRA y sin SDRA, lo que sugiere que la coagulación intravascular diseminada identificaba pacientes con peor pronóstico.

La patogénesis del coronavirus humano altamente patógeno aún no se comprende completamente. Se cree que la tormenta de citoquinas y la evasión viral de las respuestas inmunes

celulares juegan papeles importantes en la gravedad de la enfermedad⁶⁹. Vale la pena aclarar que el SDRA no es una enfermedad, es una heterogénea mezcla de pacientes con tantas entidades que hace difícil un abordaje diagnóstico y terapéutico. La última, la definición de Berlín⁶⁹, en esta se establecieron como criterios: el tiempo de aparición (menos de una semana posterior a una agresión), infiltrados bilaterales, haber descartado el edema pulmonar (generalmente por eco) y el deterioro de oxigenación (evaluado por la PaO₂/FiO₂ a PEEP > 5 cmH₂O). La mayor parte de los pacientes con neumonía viral en falla respiratoria aguda que requieren intubación orotraqueal y ventilación mecánica cumplen estos requisitos, razón por la cual daremos recomendaciones generales de la estrategia ventilatoria para soportar estos pacientes pero además, para evitar daños asociados con el uso de la ventilación mecánica invasiva⁷⁰.

Recomendaciones

Se recomienda iniciar soporte respiratorio en insuficiencia respiratoria aguda secundaria a SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con:

- Criterios clínicos: disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio y/o uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico
ó
- Taquipnea mayor de 30 rpm
ó
- Criterios gasométricos: PaO₂/FiO₂ <200 pH < 7,35 con PaCO₂ >45 mm Hg.

Fuerte a favor

- Se dan las siguientes recomendaciones para el proceso de Intubación orotraqueal (IOT)
 - ▶ El procedimiento debe ser realizado por la persona más entrenada en el equipo y en caso de vía aérea difícil ser intervenida por un experto (Anestesiólogo).
 - ▶ Realizar una evaluación de la vía aérea adecuada que permita definir cuáles pacientes tienen riesgo de vía aérea difícil y de esta manera definir un plan adicional.
 - ▶ Usar dispositivos supraglóticos solo en pacientes con vía aérea difícil y sin personal apto para la intubación. Se debe optar en corto tiempo por una vía aérea definitiva con intubación orotraqueal.
 - ▶ La IOT despierto no está indicada, excepto en algunos casos de alto riesgo de broncoaspiración.
 - ▶ Usar un sistema de succión cerrado y no se recomienda preoxigenación con bomba de oxígeno (Ambu) a presión positiva.
 - ▶ En pacientes que requieren IOT sin vía aérea difícil predicha, se debe realizar una secuencia de inducción rápida, que incluye los inductores y coadyuvantes elegidos por el médico a cargo y un relajante muscular tipo despolarizante (succinilcolina 1 - 2 mg/kg) o no despolarizante (rocuronio 3 DE 95: 0.9 mg/kg).
 - ▶ Se recomienda utilizar lidocaína en dosis de 1mg/kg IV en dosis única durante la inducción, para disminuir el riesgo de tos inherente al procedimiento.

- ▶ La laringoscopia debe ser realizada con videolaringoscopia o con el dispositivo en el que el médico considere tenga más experiencia. Solo se prescindirá de éste en caso de que no se encuentre disponible rápidamente y prime la necesidad aseguramiento de vía aérea.
- ▶ Insuflación de neumotaponador rápido para disminuir el riesgo de dispersión de aerosoles, siempre confirmar presión, por medio del manómetro, la cual debe ser entre 20 - 30 cm H₂O para evitar lesiones de la vía aérea.
- ▶ Utilizar un filtro de alta eficiencia que debe ser instalado entre el tubo orotraqueal y el circuito y otro al final del circuito respiratorio.
- ▶ Uso de capnografía en todos los pacientes ventilados.
- ▶ No se deben realizar maniobras durante el manejo de la vía aérea que puedan generar aerosoles, entre estas la ventilación con presión positiva con dispositivo máscara-válvula-bolsa.
- ▶ No se recomienda el uso de ventilación mecánica no invasiva.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica clínica en ventilación

Se sugieren los siguientes parámetros de ventilación en pacientes con SARS-CoV-2

- Volumen Corriente
 - ▶ Utilizar el peso ideal para establecer el volumen corriente inicial.
 - ▶ Usar volúmenes corrientes bajos ventilatorios (6 cc/kg).
 - ▶ Monitorizar el VT teniendo como meta una presión meseta < 30 cm de H₂O.
 - ▶ Monitorizar el VT teniendo como meta una presión de conducción < 15.
 - ▶ Iniciar soporte con intercambiador de CO₂ en pacientes con SDRA que requieren volumen corriente menor a 4 cc/kg de peso corporal.
- PEEP
 - ▶ En pacientes con SDRA leve y moderado el uso de PEEP entre 5 y 10 cm H₂O.
 - ▶ En pacientes con SDRA severo iniciar con PEEP entre 10 y 16 cm H₂O con posterior titulación.
 - ▶ Para la titulación de PEEP el uso de la tabla de FiO₂/PEEP para el abordaje inicial.
 - ▶ En pacientes con SDRA moderado a severo, el uso de presión de conducción para la titulación de PEEP.
 - ▶ En pacientes con SDRA moderado a severo, el uso de capnografía volumétrica para la titulación de PEEP.
 - ▶ Relajación Muscular: se sugiere el uso de cisatracurio en las primeras 48 horas, en pacientes con PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg, durante un periodo de 48 horas y monitoreo de la relajación.

Se sugiere tener en cuenta las siguientes medidas no farmacológicas:

- Evitar el uso rutinario de óxido nítrico en pacientes con SDRA.
- Manejo restrictivo de líquidos.

- Evitar el uso rutinario de dextranos, almidones y gelatinas en SDRA.
- Uso de albúmina para pacientes con SDRA en la fase de reanimación para garantizar un balance neutro o negativo.
- Uso de soluciones balanceadas en pacientes con SDRA.
- Evitar el uso rutinario del catéter de arteria pulmonar en SDRA.
- Se sugiere el Inicio temprano de estrategias de ventilación en prono por al menos 16 horas continuas en paciente con SDRA y PaO₂/FiO₂ menor a 150 y la termodilución transpulmonar para monitorizar el manejo de líquidos en pacientes con SDRA moderado a severo.

Terapia ECMO

- La terapia ECMO no es la primera línea de tratamiento en caso de pandemia. Se utilizará de acuerdo a disponibilidad. Este recurso es muy limitado a centros especializados en nuestro país.
- Se recomienda el uso de ECMO en pacientes con hipoxemia que no respondieron al manejo convencional.
- Se sugieren que los siguientes pacientes son candidatos para inicio de terapia ECMO:
 - ▶ Hipoxemia severa: PaFi < 50 con FiO₂ > 0.9 durante 3 horas ó, PaFi < 80 con FiO₂ > 0.9 durante 6 horas, Hipercapnia severa: PaCO₂ > 80 mmHg o, pH < 7.25 y PaCO₂ > 60 mmHg durante > 6 horas.
 - ▶ En los pacientes con SDRA en quienes se decidió su uso, se recomienda emplear ECMO veno-venoso temprana en centros especializados.
 - ▶ ECMO veno-venoso es el soporte extracorpóreo para elegir en estos pacientes, sin embargo, dado que la miocarditis está documentada como una de las complicaciones de las infecciones virales por virus Influenza o MERS-CoV, se debe considerar un modo asistido tipo ECMO veno-arterial (VA-ECMO) como última línea en este grupo de pacientes.

V.A.6. ¿Cuál es el papel de las medidas antitrombóticas y qué estrategia de anticoagulación es recomendada en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y enfermedad severa presentan afectación en un solo órgano (insuficiencia respiratoria aguda). Sin embargo, algunos progresan a disfunción orgánica múltiple siendo la coagulación intravascular diseminada (CID) una de las complicaciones de peor pronóstico y que se han asociado con disminución de la probabilidad de sobrevivir a corto plazo^{71,72}. El primer estudio en China mostró como la elevación del dímero D mayor a 0.5 mg/L, la linfopenia y la trombocitopenia se asociaron con el desarrollo de enfermedad severa, siendo esta determinada como un desenlace primario compuesto, es decir, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), uso de ventilación mecánica o muerte⁷¹. Con base en lo anterior, y en un metaanálisis en donde se documenta el pobre pronóstico de los pacientes con trombocitopenia, se recomien-

da que los pacientes con alguna de estas condiciones sean ingresados sin importar que presenten sintomatología leve aún más en pacientes con edad avanzada o comorbilidades⁷².

Una serie retrospectiva publicada posteriormente incluyó 191 pacientes, 48% de ellos con comorbilidades como diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria. De la totalidad de pacientes, 137 fueron dados de alta y 54 murieron durante la hospitalización. En el análisis multivariado los factores asociados con mortalidad fueron: edad avanzada, mayor puntaje en el SOFA y dímero D mayor de 1mcg/ml, sin embargo, en los no sobrevivientes fueron más frecuentes la linfopenia, la trombocitopenia, la elevación de la troponina, el tiempo de protrombina (PT) prolongado, la ferritina y la Interleucina 6 (IL6). No se determina en esta serie la asociación de la terapia anticoagulante⁵¹.

Posterior a esto, fue publicada una nueva serie retrospectiva en 183 pacientes en la que se comparan también diferentes parámetros entre los pacientes que sobreviven y los que no lo hacen. De forma exploratoria se encontraron diferencias principalmente en la prolongación del tiempo de protrombina, elevación del dímero D y productos de degradación de fibrina. Se concluye que los resultados anormales en estos parámetros de laboratorio están asociados con un pobre pronóstico pero hasta este momento no se había dilucidado el papel de la terapia anticoagulante⁷³. El mismo autor del estudio anterior y sus colaboradores exploraron entonces en un estudio retrospectivo sobre cual sería el papel del uso de heparinas de forma profiláctica al menos 7 días en la COVID-19. El desenlace explorado fue mortalidad a 28 días en el cual no hubo diferencias de forma global, pero si hubo un beneficio protector del uso de terapia anticoagulante en pacientes que tuvieran un puntaje de SIC igual o mayor a 4⁷⁴. Basados en este estudio se sugiere que todos los pacientes ingresados en una institución hospitalaria deberían recibir al menos anticoagulación profiláctica a menos de que su uso esté contraindicado, recomendación que es común en la mayoría de guías disponibles⁷⁵. Aunque el beneficio clínico de la anticoagulación plena no ha sido demostrado específicamente en COVID-19, es muy razonable su uso, basados en datos derivados de escenarios clínicos con comportamiento de CID similares⁷⁶. Barret et al., del instituto Koch para la investigación integrativa en cáncer y universidad de Harvard, realizaron un comentario a las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia argumentando que en los pacientes con mayor severidad quizás la anticoagulación plena ofrece mayores beneficios. Se argumenta que los pacientes tienen un fenotipo más con tendencia trombótica que hemorrágica, que los eventos de sangrado son raros, que es bastante frecuente ver en estos pacientes niveles de fibrinógeno superiores a 700 e inclusive 900 mg/dL y que los niveles de antitrombina III suelen ser bajos lo cual puede generar resistencia a la acción de la heparina y que la profilaxis puede ser, en este sentido, insuficiente. Argumenta además que los estudios muestran mortalidad en UCI que varía entre 22 y 64% y que una de las características más frecuentes en

los estudios histopatológicos son los hallazgos de fibrina y micro-trombosis en la vasculatura pulmonar. Es muy posible que en los cuadros severos pasen desapercibidos eventos trombóticos que pueden ser atribuidos a la progresión infecciosa de la enfermedad^{77,78}.

Recientemente un estudio holandés en pacientes hospitalizados en sala general y UCI demostró una alta incidencia de trombosis venosa profunda inclusive bajo anticoagulación profiláctica ajustada por peso. La incidencia fue especialmente alta en pacientes en UCI con alto recuento leucocitario, elevada relación neutrófilo/linfocito y dímero D elevado. Este documento recomienda que el umbral de sospecha de trombosis venosa profunda debe ser bajo y se debería buscar activamente la presencia de este en pacientes ingresados en UCI⁷⁹. Lo mismo fue descrito por Klok et al., también en Holanda, observando 31% de complicaciones trombóticas en estos pacientes⁸⁰. No se ha demostrado el beneficio de la anticoagulación plena en pacientes sin evento trombótico documentado. Por tanto, las recomendaciones en este sentido deben ser interinas y aunque puede tener un beneficio que no ha sido comprobado, es razonable aumentar la intensidad de la anticoagulación al criterio del médico tratante de acuerdo a la severidad de la enfermedad, los parámetros de CID y el riesgo de hemorragia. De todos modos para cualquier decisión en este sentido, se debe valorar de manera individual el riesgo de sangrado del paciente^{78,80}. Datos recientes muestran que inclusive en algún subgrupo de pacientes, la fisiopatología puede estar explicada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos lo cual explicaría adicionalmente la tendencia trombótica⁸¹. Es importante generar actualizaciones con base en la evidencia, los hallazgos clínicos de los estudios y las recomendaciones que sucesivamente se tengan disponibles^{82,84}.

Recomendaciones

- Se sugiere que en los pacientes con bajo riesgo de sangrado y con un curso clínico grave o crítico, y elevación del dímero D mayor a 4 veces el valor de referencia del laboratorio o fibrinógeno mayor a 900 mg/dl, se considere la profilaxis a dosis intermedias o anticoagulación plena con heparinas de bajo peso molecular, según el riesgo de trombosis por condiciones previas. Deben realizarse ajustes de acuerdo a la función renal, el peso y la edad.

Débil a favor

- Se recomienda, cuando los anticoagulantes estén contraindicados o no disponibles, usar tromboprofilaxis mecánica (por ejemplo, dispositivos de compresión neumática).

Fuerte a favor

- Se recomienda en pacientes hospitalizados en UCI realizar una búsqueda rutinaria de enfermedad tromboembólica venosa con ultrasonido compresivo cada 5 días sin importar que existan cambios en su condición clínica.

Fuerte a favor

- Se recomienda en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presenten deterioro súbito de la oxigenación, taquicardia, o hallazgos radiológicos no compatibles con progresión de la infección viral, realizar búsqueda activa de enfermedad tromboembólica venosa que obligue a la anticoagulación plena.

Fuerte a favor

V.A.7. ¿Cuáles son las estrategias de rehabilitación que se deben implementar en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presentaron formas graves de la enfermedad?

Se considera Síndrome de Descondicionamiento Físico (SDF), a la condición multisistémica que se genera en el humano al momento en que se pasa a un estado de inmovilidad y/o postulación a partir de las 24 horas de entrar en esta condición y que sus condiciones de deterioro son proporcionales al tiempo de inmovilidad. Sus principales diagnósticos diferenciales son la Polineuropatía y la Miopatía del paciente en estado crítico. El 69% de los pacientes ventilados por más de 48 horas muestran limitaciones en la función física al egreso de la UCI “por cualquier causa” y aproximadamente el 75% de estas limitaciones persisten transcurridos 12 meses⁸⁵. Por lo anterior el mejor tratamiento del SDF es conocerlo y prevenirlo.

Principales manifestaciones por sistemas:

- Aparato respiratorio: disminución de la capacidad vital, disminución de la ventilación voluntaria máxima, variaciones de la ventilación/perfusión y alteración del mecanismo de la tos.
- Sistema nervioso central: alteración de la sensibilidad, disminución de la actividad motora, labilidad neurovegetativa, trastornos emocionales y de la conducta y déficit intelectual.
- Sistema muscular: disminución de la fuerza muscular, disminución de la resistencia, atrofia muscular, déficit en la coordinación y reducción de la capacidad de ejercicio.
- Esqueleto: osteoporosis, atrofia del cartilago articular, disminución de la fuerza de tendones y ligamentos y fibrosis y anquilosis de las articulaciones.
- Aparato cardiovascular: aumento de la frecuencia cardiaca, disminución de la reserva cardiaca, disminución del consumo de oxígeno, hipotensión ortostática y tromboflebitis.
- Aparato digestivo: anorexia, estreñimiento y reflujo gastroesofágico.
- Efectos endocrinos y renales: aumento de la diuresis y desplazamiento del líquido extracelular, disminución de la sensibilidad a la insulina, aumento de la natriuresis, hipercalcemia, desequilibrios hidroelectrolíticos y litiasis renal.
- Piel: atrofia cutánea y úlceras de decúbito.

Estadios del descondicionamiento físico⁸⁶:

- **ETAPA IA:** se inicia en pacientes en estado de coma o bajo efectos de sedación y relajación.
- **ETAPA IB:** está diseñada para aquellos pacientes conscientes que están confinados en cama.

- **ETAPA II A:** pacientes con capacidad de deambular confinados a su habitación.
- **ETAPA II B:** pacientes con capacidad de deambulación que pueden ser trasladados al servicio de Rehabilitación Física.
- **ETAPA III:** Se lleva a cabo en las instalaciones del servicio de Rehabilitación Física, donde a través de ejercicios se busca que el paciente mejore la resistencia al ejercicio y a través de actividades de terapia ocupacional la completa independencia en sus actividades básicas cotidianas. (ABC).
- **ETAPA IV:** es la fase final. El paciente asiste al servicio de Rehabilitación Física y se busca la reincorporación del paciente a todas sus actividades familiares, laborales, recreativas, deportivas y educativas en los programas de ejercicio establecidos.

Se debe iniciar movilización temprana a pacientes con intuición mayor de 48 horas en la unidad de cuidado intensivo para prevenir y minimizar las complicaciones del síndrome de descondicionamiento físico por encamamiento crítico.

- **Estabilidad hemodinámica:** FC en reposo < 50% de FC máxima para la edad, Variabilidad PA < 20%, ECG normal(No IAM reciente o arritmia cardiaca). PaO₂/FIO₂>300; SpO₂ > 90%; caída SpO₂ < 4% en la movilización, Fr menor de 40 y sin patrón paradójica, adecuado patrón respiratorio, no trombosis venosa profunda ni tromboembolismo pulmonar, Hb mayor de 7 mgs, leucocitos entre 4.300 – 10.800 células/mm³, temperatura no mayor de 38°, glicemia entre 3.5 – 20 mmol/L⁸⁵⁻⁸⁸.
- **Postura de prevención:** La postura del paciente en la cama tiene gran importancia. En decúbito supino, el tronco debe estar alineado con las caderas, las rodillas y los cuellos de pies, en una posición neutra, señalando los dedos de los pies hacia el techo. Los hombros deben colocarse en 30° de flexión y 45° de abducción, las muñecas en 20° 30° de extensión, y las manos en posición funcional⁸⁶.
- **Movilización de prevención:** Cada 2 horas se debe ubicar en decúbito prono o lateral de carácter estricto en la tetraplejía, el estado de inconsciencia y alteraciones sensitivas. Promover el sedente progresivo de acuerdo a la condición hemodinámica iniciar 30° y 10° interdiario o el sedente a 70 ° por 30 minutos de acuerdo a tolerancia día⁸⁶.
- **Movilización terapéutica:** (20 minutos mínimo 1 vez al día, ideal 2 veces por día), ejercicios isométricos, isotónicos, y aeróbicos, por separado o combinados. Deben ser progresivos y a tolerancia. De manera Pasiva, activa o asistida. Tiempo Ideal de Inicio en las 48 horas iniciales del encamamiento⁸⁶.
- **Medios físicos:** con objetivos claros específicos y mientras no estén **contra indicados**.
- **Respiración:** se requiere fisioterapia torácica con ejercicios de respiración profunda, incentivos respiratorios, ejercicios de percusión torácica etc., de acuerdo a protocolos de terapia pulmonar de cada grupo de trabajo^{85,86}.
- **Comunicación:** incluyen la intención comunicativa, la estandarización del lenguaje paraverbal indicativo y gesticular entre el grupo tratante y el paciente. Procesos motores básicos de la comunicación y el habla. Deglución segura. En la profesional de Fonoaudiología⁸⁶.

- **Interconsulta a fisioterapia:** cualquier variación de los parámetros de estabilidad o de las recomendaciones durante la intervención de prevención del SDF⁸⁶. En caso de sospecharse polineuropatía del paciente crónico y/o miopatía del paciente crítico debe ser interconsultado el médico fisiatra para apoyar el diagnóstico.

La rehabilitación pulmonar es un proceso de intervención no farmacológico, integral y multidisciplinario que busca a través del entrenamiento físico, educación y cambios comportamentales, lograr en el paciente bienestar físico y psicológico. Dentro de las indicaciones de la rehabilitación pulmonar están las enfermedades pulmonares obstructivas, enfermedades restrictivas y otras condiciones. En la pandemia de COVID-19 vamos a tener muchos pacientes con comorbilidades pulmonares y sobrevivientes de SDRA, que debemos reintegrar de manera temprana a su actividad productiva y vida cotidiana. La rehabilitación pulmonar será en este proceso de gran ayuda^{89,93}.

Puntos de buena práctica:

- Iniciar movilización temprana segura del paciente crítico para prevenir complicaciones osteo-neuro-musculares.
- Inicio de rehabilitación pulmonar temprana en pacientes que presentaron formas severas de la enfermedad y requirieron soporte ventilatorio.

V.A.8 ¿Cuál es el criterio de curación y alta hospitalaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La erradicación del virus se define como la desaparición del ARN viral de los fluidos corporales. Teniendo en cuenta las recomendaciones de: World Health Organization (13 de marzo de 2020)⁹⁴, Ministero della salute, Consiglio Superiore di Sanità, Italy (28 February 2020)⁹⁵, China CDC, National Centre for Infectious Diseases (NCID) Singapore⁹⁶, CDC USA y European Centre for Disease Prevention and Control (10 Mar 2020)⁹⁷; se recomienda que los pacientes con COVID-19 pueden ser dados de alta y continuar aislamiento en casa si cumplen los siguientes criterios: ausencia de fiebre >72 horas sin antipiréticos, mejoría de los síntomas respiratorios, no requiere hospitalización por otras patologías y 2 RT-PCR para SARS-CoV-2 negativas con intervalo de muestra mayor a 24 horas. Sin embargo en nuestro medio se considera con poco costo beneficio la realización de 2 pruebas moleculares para definir el egreso.

Recomendaciones

- Se recomienda que los pacientes con infección SARS-CoV-2/COVID-19 pueden ser dados de alta y continuar aislamiento en casa si cumplen los siguientes criterios:
 - ▶ Ausencia de fiebre >48 horas sin antipiréticos y
 - ▶ Mejoría clínica de los síntomas respiratorios y la hipoxemia y
 - ▶ No requiere hospitalización por otras patologías y
 - ▶ Tolerancia a la vía oral

Fuerte a favor

Las recomendaciones para aislamiento una vez se dé el alta se encuentran en el capítulo VIII Prevención y control de la infección intrahospitalaria por SARS-CoV-2.

V.A.9. ¿Qué papel juegan los documentos de voluntades anticipadas (DVA) en la atención de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las conversaciones honestas y oportunas sobre las preferencias y prioridades de la persona, incluidas las decisiones anticipadas sobre el tratamiento (ventilación mecánica, unidad de cuidado intensivo), son parte de la planificación anticipada de la atención para cualquier persona que tenga una enfermedad progresiva que limita la vida⁹⁸.

En el contexto de las personas que tienen la enfermedad grave por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 las conversaciones honestas sobre los objetivos de la atención y la planificación del escalonamiento terapéutico deben iniciarse lo antes posible para que se pueda desarrollarse un plan de atención y apoyo personalizado^{99,101}. Esto deberá revisarse de manera periódica a medida que cambie la situación clínica. Las familias y las personas cercanas a la persona deben participar en estas discusiones en la medida de lo posible y de acuerdo con los deseos de la persona. Esta es una buena práctica estándar en cuidados paliativos y al final de la vida^{99,100,102,103}. En el contexto de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es probable que la persona presente un deterioro rápido, por lo que la oportunidad de debatir y participar en la toma de decisiones puede ser limitada o pérdida. El equipo de Cuidados Paliativos institucional puede brindarle apoyo para la realización de este abordaje^{102,103}. Se considera discutir los documentos de voluntades anticipadas específicamente sobre tratamiento invasivos tales como ventilación mecánica y admisión a unidad de cuidado intensivo. La Resolución 2665 de 2018 emitida por el Ministerio de Salud y Protección Social es la guía para la realización del documento de voluntad anticipada en Colombia.

Recomendación

- Se recomienda que los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 cuenten con un documento de voluntades anticipadas donde manifiesten las preferencias y prioridades de la persona en caso de deterioro clínico que les impida tomar decisiones. Considerando que los pacientes y sus familias participen en estas discusiones en la medida de lo posible y de acuerdo con los deseos de la persona.

Fuerte a favor

V.A.10. ¿Cuál debe ser la conducta en caso de presentarse dilemas éticos o toma de decisiones éticamente complejas durante la atención clínica de un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Los médicos deben asegurarse de que durante la pandemia los pacientes reciban la atención que desean, alineando la atención que se brinda con los valores y objetivos de los pacientes, la importancia de este punto no es nuevo e incluso cobra mayor importancia durante la pandemia^{98,100,101}. Los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar enfermedades graves son los más ancianos y los que tienen una mayor carga de enfermedad crónica¹⁰¹.

Un marco ético sólido para el cuidado de la salud durante la pandemia debe balancear el deber de cuidado centrado en el paciente, con deberes enfocados en el público para promover equidad e igualdad en las personas y en la distribución de riesgos y beneficios en la sociedad. Es posible que durante la atención a pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se presenten dilemas éticos o se requiera toma de de-

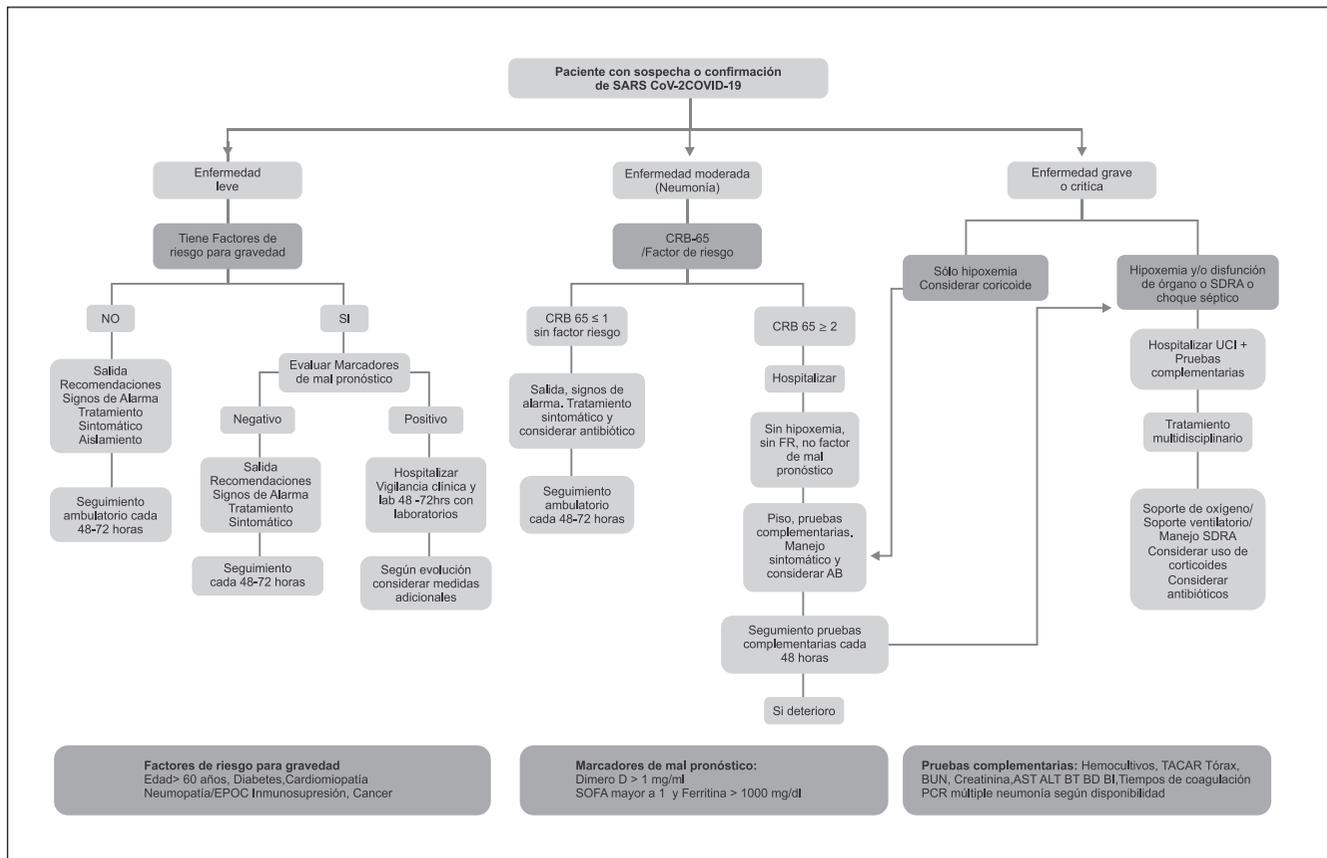
cisiones éticamente complejas, dado los diferentes escenarios clínicos derivados del cuidado. Por lo cual cuando los grupos tratantes presenten alguna de estas situaciones, el equipo de cuidados paliativos institucional puede brindarle apoyo para la realización de este abordaje, cuando no es posible la consulta directa con un especialista en cuidados paliativos, se deben utilizar sistemas telefónicos, video conferencias o de telemedicina de servicios cercanos que puedan brindar este apoyo¹⁰⁴. Otra opción según la complejidad del caso también es la activación de comité de ética de manera prioritaria¹⁰⁴.

Recomendación

- En caso que durante la atención clínica de un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se presenten dilemas éticos o se requiera toma de decisiones éticamente complejas, se recomienda el apoyo por parte del equipo de cuidados paliativos institucional o la activación del comité de ética de manera prioritaria. En caso de no contar con esos recursos en las instituciones se puede considerar el apoyo de centros de referencias por vías digitales para tal fin.

Fuerte a favor

V.A.11. ¿Cuál es el flujograma de manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?



Referencias

- Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2020 Mar 20];105938. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300881>
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Vol. 30, Cell Research*. Springer Nature; 2020.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) - PubMed [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/>
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907>
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* [Internet]. 2020;1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. :1–24.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020;7:2020.03.22.20040758.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955>
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* [Internet]. 2020 May 11 [cited 2020 May 21]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392282>
- Randomised Evaluation of COVid-19 therapy (RECOVERY) Trial. Notes [Internet]. [cited 2020 Jun 6]. Available from: www.recoverytrial.net.
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang yi xue za zhi*. 2003 Dec;9(6):399-406. [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14660806/>
- Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) - possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis*. 2013 Oct;17(10).
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1):1–14.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2020 Mar 20];NEJMoa2001282. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001282>
- Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACO). *medRxiv* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 Jun 6];2020.03.19.20038984. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v1>
- Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May;395(10238).
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. 2020;
- Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, et al. Tocilizumab for the Treatment of Severe COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 May 21]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369191>
- 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;
- Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 May 3 [cited 2020 May 21];102568. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32376398>
- Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc J-C, Badie J, Royer P-Y, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2020 May 21]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387320>
- Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2020 May 13 [cited 2020 May 25]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405160>
- Rimland CA, Morgan CE, Bell GJ, Kim MK, Hedrick T, Marx A, et al. Clinical characteristics and early outcomes in patients with COVID-19 treated with tocilizumab at a United States academic center. *medRxiv*. 2020 May 19;2020.05.13.20100404.
- Kimmig LM, Wu D, Gold M, Pettit NN, Pitrak D, Mueller J, et al. IL6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections. *medRxiv*. 2020 May 20;2020.05.15.20103531.
- Price CC, Altice FL, Shyr Y, Koff A, Pischel N, Goshua G, et al. Tocilizumab treatment for Cytokine Release Syndrome in hospitalized COVID-19 patients: survival and clinical outcomes. *Chest* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2020 Jul 18]; Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/es/publications/tocilizumab-treatment-for-cytokine-release-syndrome-in-hospitaliz>
- Tonelli R, Fantini R, Castaniere I, Tabbi L, Clini E, Brugioni L, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 18]; Available from: www.thelancet.com/rheumatologyPublishedonline
- Lombardy Section Italian Society Infectious And Tropical Diseases. Vademecum for the Treatment of People With COVID-19. Edition 2.0, 13 March 2020 - PubMed [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275256/>
- Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the hscore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613–20.
- Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, Dimopoulos G, Pantazi A, Orfanos SE, et al. Macrophage activation-like syndrome: An immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med*. 2017 Sep 18;15(1).
- Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment | FDA [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* [Internet]. 2020 May 16 [cited 2020 May 25];0(0):1569–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620310229>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 22 [cited 2020 May 25];NEJMoa2007764. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007764>
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun 1;178:104787.
- Pan American Health Organization (PAHO). Recommendation Regarding the Use of Ivermectin as a Treatment for COVID-19. [cited 2020 Jul 18]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- Tan E, Ooi E, Lin C, Tan H, Ling A, Lim B, et al. Inhibition of SARS Coronavirus Infection in Vitro with Clinically Approved Antiviral Drugs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(4):581–6.
- Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020 Mar;
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4.

39. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr;383(9927):1503–16.
40. So LK-Y, Lau ACW, Yam LYC, Cheung TMT, Poon E, Yung RWH, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003 May;361(9369):1615–7.
41. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *Low D*, editor. *PLoS Med*. 2006 Sep;3(9):e343.
42. Tsai MJ, Yang KY, Chan MC, Kao KC, Wang HC, Perng WC, et al. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2020 May 25];10(1):26. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-020-0642-4>
43. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Vol. 2019. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
44. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Vol. 2016. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
45. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, 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. *medRxiv*. 2020 Mar 12;2020.03.06.20032342.
46. Zhou Z-G, Xie S-M, Zhang J, Zheng F, Jiang D-X, Li K-Y, et al. Short-term moderate-dose corticosteroid plus immunoglobulin effectively reverses COVID-19 patients who have failed low-dose therapy. *Prepr*. 2020;(March).
47. Fadel R, Morrison A, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020 Jan;2020.05.04.20074609.
48. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv*. 2020 Jan;2020.06.22.20137273.
49. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* [Internet]. 2020;2019:3–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>
50. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 28; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
51. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
52. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11427-020-1668-5>
53. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 22 [cited 2020 May 25]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>
54. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization During COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 May 13 [cited 2020 May 25]; Available from: <http://jcm.asm.org/lookup/doi/10.1128/JCM.00875-20>
55. Montufar FE, Varón FA, Sáenz OA. Infectio Asociación Colombiana de Infectología Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of community-acquired pneumonia in i. *Infectio* [Internet]. 2013;17(Supl 1):1–38. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012393213700195>
56. McGuire LW, Redden WR. The use of convalescent human serum in influenza pneumonia—a preliminary report. *Am J Public Health*. 1918 Oct;8(10):741–4.
57. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: Convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: A future H5N1 treatment? Vol. 145, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2006. p. 599–609.
58. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jan;24(1):44–6.
59. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80–90.
60. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Mar 13;130(4):1545–8.
61. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. E1–2.
62. Chen L, Xiong L, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 398–400.
63. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
64. Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1256.
65. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica*. Science Press; 2020. p. 1–6.
66. Friedman T, Javidrooz M, Lobel G, Shander A. Complications of Allogeneic Blood Product Administration, with Emphasis on Transfusion-Related Acute Lung Injury and Transfusion-Associated Circulatory Overload. Vol. 35, *Advances in Anesthesia*. Academic Press Inc.; 2017. p. 159–73.
67. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalescentes de COVID-19. Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST) Versión 1.0-26 marzo de 2020.
68. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth*. 2018 Feb 1;120(2):323–52.
69. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573–82.
70. Ortiz G, Dueñas C, Garay M, Al E. Consenso Colombiano de SDRA. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;In Press(1).
71. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
72. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Mar 13;506:145–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178975>
73. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020/03/13. 2020 Apr;18(4):844–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213>
74. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 Apr 8]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.14817>
75. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Apr 17;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14853>
76. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Apr 1;18(4):786–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14781>
77. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Apr 17;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14860>
78. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Apr 18;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>
79. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 5;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
80. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Apr 10;S0049-

- 3848(20)30120-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094>
81. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 8;382(17):e38. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
 82. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 8];41(19):1858. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa254/5813284>
 83. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019 Nov 1;17(11):1989–94. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
 84. American Society Of Hematology. COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions (Version 2.0; last updated April 14, 2020) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>
 85. Morris PE, Herridge MS. Early Intensive Care Unit Mobility: Future Directions. Vol. 23, *Critical Care Clinics*. Crit Care Clin; 2007. p. 97–110.
 86. Guía de práctica clínica de: manejo de síndrome de desacondicionamiento Código: M-06-05-A-014 Fundacion Cardio Infantil de Colombia.
 87. Taylor HL, Erickson L, Henschel A, Keys A. The effect of bed rest on the blood volume of normal young men. *Am J Physiol Content*. 1945 Jul 1;144(2):227–32.
 88. Fraser D, Spiva L, Forman W, Hallen C. Original research: Implementation of an early mobility program in an ICU. *Am J Nurs*. 2015;115(12):49–58.
 89. Deitrick JE, Whedon GD, Shorr E. Effects of immobilization upon various metabolic and physiologic functions of normal men. *Am J Med*. 1948;4(1):3–36.
 90. Chadwick J, Mann W. The Medical Works of Hippocrates [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.amazon.com/Medical-Works-Hippocrates-Mann-Chadwick/dp/B000H87NX2>
 91. Sandler H. Inactivity: Physiological Effects [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://books.google.co.in/books?hl=en&lr=&id=Oy7ENVrxqX0C&oi=fnd&pg=PP1&dq=Inactivity:+physiological+effects&ots=WJiHqMArCD&sig=pl45NsznrVzSF-2-nqPudVMkKU#v=onepage&q=Inactivity%3A+physiological+effects&f=false>
 92. Greenleaf JE, Bernauer EM, Ertl AC, Trowbridge TS, Wade CE. Work capacity during 30 days of bed rest with isotonic and isokinetic exercise training. *J Appl Physiol*. 1989;67(5):1820–6.
 93. Creditor MC. Hazards of hospitalization of the elderly. Vol. 118, *Annals of Internal Medicine*. Ann Intern Med; 1993. p. 219–23.
 94. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Who [Internet]. 2020;2019(January):12. Available from: [https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf)
 95. Ministero della salute, Consiglio Superiore di Sanità, Italy (28 February 2020).
 96. China CDC, National Centre for Infectious Diseases (NCID) Singapore .<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/publications.html>.
 97. Novel coronavirus (SARS-CoV-2). Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases – When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation? Technical Report . European Centre for Disease Prevention and Control.
 98. Mentzelopoulos SD, Slowther AM, Fritz Z, Sandroni C, Xanthos T, Callaway C, et al. Ethical challenges in resuscitation. Vol. 44, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2018. p. 703–16.
 99. Fausto J, Hirano L, Lam D, Mehta A, Mills B, Owens D, et al. Creating a Palliative Care Inpatient Response Plan for COVID19 - The UW Medicine Experience. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2020 Apr 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240754>
 100. Curtis JR, Kross EK, Stapleton RD. The Importance of Addressing Advance Care Planning and Decisions about Do-Not-Resuscitate Orders during Novel Coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020.
 101. Cohen IG, Crespo AM, White DB. Potential Legal Liability for Withdrawing or Withholding Ventilators During COVID-19: Assessing the Risks and Identifying Needed Reforms. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32236491>
 102. Borasio GD, Gamondi C, Obrist M, Jox R, For The Covid-Task Force Of Palliative Ch. COVID-19: decision making and palliative care. *Swiss Med Wkly*. 2020 Mar 23;150:w20233.
 103. Hendin A, La Rivière CG, Willisroft DM, O'Connor E, Hughes J, Fischer LM. End-of-life care in the Emergency Department for the patient imminently dying of a highly transmissible acute respiratory infection (such as COVID-19). *CJEM*. 2020 Mar 26;1–5.
 104. Arya A, Buchman S, Gagnon B, Downar J. Pandemic palliative care: beyond ventilators and saving lives. *Can Med Assoc J*. 2020;1–5.

V.B. MANEJO DE SÍNTOMAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID-19.

V.B.1. ¿Cómo debe ser el manejo de síntomas que tienen impacto en la calidad de vida en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que no requieren o no tienen indicación de ventilación mecánica en población adulta y pediátrica?

Se debe proporcionar un buen control de síntomas para todos los pacientes dado que las consecuencias de no brindar atención de confort en una pandemia son graves. Primero, va en contra de uno de los principios clave del proceso de clasificación en escenarios de pandemia: el concepto que *todos los pacientes deben ser atendidos*. Segundo, sí el personal de salud se enfrenta ante situaciones de pacientes en sufrimiento sin las herramientas para su alivio, tiene como consecuencia tasas más altas de agotamiento del personal¹.

Los síntomas clínicos suelen ser respiratorios sin embargo la fiebre es un síntoma muy frecuente, así como el delirio en especial en pacientes con mayores factores de riesgo o comorbilidades^{2,3}. Los síntomas clínicos más frecuentes documentados en el meta análisis de Rodríguez-Morales et al., son la fiebre (88.7%, IC 95% 84.5-92.9%), tos (57.6%, IC 95% 40.8-74.4%) y disnea (45.6%, IC 95% 10.9-80.4%) de igual forma fueron las más prevalentes manifestaciones clínicas². En la población pediátrica es importante mencionar los síntomas gastrointestinales, diarrea, vómito y deshidratación⁴.

Estos síntomas en especial en la población con factores de riesgo pueden llegar a ser muy significativos y afectar la calidad de vida, en especial en los escenarios donde los pacientes tienen cuadros clínicos que requieren tratamiento hospitalario, pero no tiene indicación o necesidad de manejo avanzado o en UCI^{1,2}.

Por lo anterior, se recomienda evaluar estos síntomas sistemáticamente en las evoluciones clínicas y dejar pautados tratamientos farmacológicos por horario y a necesidad para el control de estos, dado su impacto en la calidad de vida^{1,5,6,7}.

Fiebre

La frecuencia de la fiebre fue significativamente mayor en adultos en comparación con niños (92.8%, IC 95% 89.4-96.2%; versus 43.9%, IC 95% 28.2-59.6%)². Para su tratamiento se recomienda, para el manejo sintomático, el uso de acetaminofén oral o en caso de no tolerancia a la vía oral su uso venoso. Considerar reducción de dosis en paciente anciano frágil, en presencia de falla renal, elevación de transaminasas o peso menor de 50Kg⁵.

En caso de refractariedad al síntoma se sugiere el uso de Metamizol (Dipirona) administrando a necesidad, sin superar la dosis máxima al día. Tener en cuenta: estado hemodinámico, recuento de leucocitos/plaquetas y objetivos terapéuticos para establecer riesgo/beneficio de su uso^{8,9}.

Se sugiere no usar AINEs en razón a los efectos secundarios tanto renales como gastrointestinales, particularmente en personas con factores de riesgo (Hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular)^{10,11,12}

Dolor

El dolor es un síntoma frecuente en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se han reportado dolores musculares y/o fatiga (36%), dolor torácico (21%), dolor de cabeza y dolor de garganta^{3,5}.

El dolor en los adultos debe ser evaluado con la escala verbal análoga, calificando de manera subjetiva la percepción del dolor en una escala de 0 a 10, siendo 10 dolor severo. Establecer la intensidad es útil para orientar su manejo, una calificación igual o menor de 3 se considera dolor leve, de 4 a 6 se considera dolor moderado y calificaciones superiores a 7 se considera dolor severo, es muy importante una valoración sistemática de este síntoma dado el impacto en la calidad de vida, así como el aumento en el riesgo de delirio y otras complicaciones⁵.

La evaluación inicial del niño que presenta dolor o signos conductuales de dolor requiere información sobre su localización, duración y características, así como de las repercusiones del dolor en diversos aspectos de la vida del niño, tales como el sueño, su estado emocional, relaciones, desarrollo y función física¹³.

El proceso de evaluación del dolor en el niño debe tener en cuenta, su desarrollo cognitivo e información sobre su comportamiento habitual cuando no tiene dolor. La evaluación puede plantear problemas en niños que todavía no hablan y en niños con retraso del desarrollo físico por malnutrición o enfermedad¹³.

Es necesario reconocer el dolor, evaluarlo, medirlo y seguir su evolución y las estrategias para controlarlo, utilizando para ello instrumentos que sean apropiados para la edad, cultura y estado del niño. Los instrumentos para medir el dolor en niños que no hablan o con alteraciones cognitivas se basan en la cuantificación y puntuación de los signos conductuales. Se recomienda el uso de la escala FLACC para la evaluación del dolor en niños entre 1 mes y 36 meses de edad o en niños mayores con dificultades cognitivas para el autoreporte^{13,14}.

Los instrumentos más comunes de medición del dolor –escalas de intensidad del dolor– se basan en la capacidad para cuantificar el dolor. La intensidad del dolor se puede determinar enseñando al niño a utilizar escalas cuantitativas del dolor. Los instrumentos prácticos basados en los conceptos de cuantificación y recuento son apropiados para todas las culturas. La capacidad de cuantificación y recuento depende de la edad y del nivel de desarrollo del niño^{13,14}.

Las revisiones han recomendado las escalas de autoevaluación siguientes para medir la intensidad del dolor en niños con dolor agudo y persistente: Escala revisada de caras de dolor^{13,14}.

Estos diferentes instrumentos están validados para medir la intensidad del dolor en niños de más de 3 a 4 años. Para mayores de 7 años se recomienda el uso de la Escala Visual Análoga. Se recomienda el uso de la escala Revisada de Caras y la escala de caras Wong-Baker para la evaluación del dolor en niños entre 3 y 7 años; o en niños mayores con dificultades cognitivas para el autorreporte¹⁴.

Tabla 1. Escala FLACC

	0	1	2
Cara	Ninguna expresión particular o sonrisa	Muecas ocasionales, ceño fruncido, inexpresivo o desinteresado	Tembor de barbilla o mandíbula apretada
Piernas	Posición normal o relajadas	Intranquilas, inquietas o tensas	Da patadas o piernas rígidas
Actividad	Acostado, tranquilo, posición normal se mueve con facilidad	Se retuerce, se mueve hacia delante y atrás, o tenso	Arqueado, rígido, sacudidas
Llanto	No llora	Solloza o gime, queja ocasional	Llanto persistente, gritos o sollozos, quejas frecuentes
Capacidad de consuelo	Contento, relajado	Reafirmado con contacto físico ocasional, abrazos o hablándole, se le puede distraer	Dificultad para consolarlo o reconfortarlo

0: No dolor, 1 – 2 dolor leve, 3 -5 dolor moderado, 6 – 8 dolor severo, 9 -10 el peor dolor imaginable.

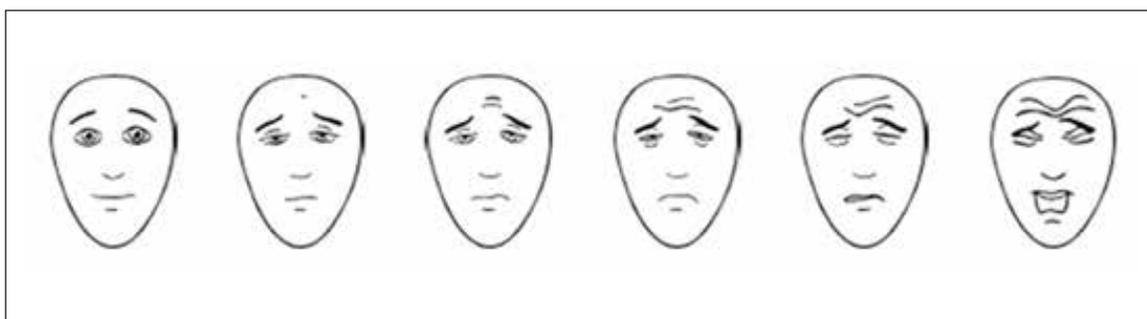


Figura 1. Escala de Caras Revisada

Disnea

Presente en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 entre un 19-55%, estas variaciones están relacionadas con la presentación clínica. La disnea es un síntoma que afecta severamente la calidad de vida, se considera que el tratamiento inicial es el uso de oxígeno suplementario el cual disminuye la sensación de disnea en pacientes con hipoxemia, sin embargo, en ocasiones a pesar de adecuados parámetros de saturación el paciente puede experimentar persistencia de este síntoma^{4,5}. Por lo anterior se debe adicionar a la oxigenoterapia medidas no farmacológicas dentro de las que encontramos el adecuado posicionamiento del paciente, al estar sentado recomendar una posición recta o inclinada hacia delante, al estar acostado se sugiere la posición prono además el uso de técnicas de relajación⁵.

Si el síntoma es moderado o severo, en especial en pacientes en quienes no tienen indicación de ventilación mecánica, los opioides ayudan a reducir la percepción de disnea¹⁵. El opioide de primera elección es la morfina la cual puede ser usada oral o vía SC/IV^{5,7}, se considera siempre usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad, además considerar la profilaxis antiemética y vigilancia de estreñimiento, dado que son un efecto adverso gastrointestinales muy frecuentes¹⁵. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxycodona o hidromorfona IV/SC, también considerando usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad, además de estrecha vigilancia clínica de neurotoxicidad⁵.

La ansiedad es un componente importante de la sensación de disnea por lo que la segunda línea en el manejo farmacológico son las benzodiazepinas de acción rápida como el midazolam¹⁵, usar solo en caso que a pesar del manejo con opioides presente ansiedad por disnea, inicialmente administrar a necesidad, no por horario y vigilar la respuesta clínica.

Tos

Es uno de los síntomas más frecuentes, en algunas series hasta en el 68% de los casos³. Se debe considerar cada uno de los escenarios clínicos para su tratamiento, al ser un síntoma tan frecuente se puede presentar incluso en el paciente ambulatorio y requiere medicamentos para el control sintomático.

En el paciente ambulatorio: manejo farmacológico inicial se recomienda con antitusivos o uso de codeína⁵. En los niños no están indicados los antitusivos ni los opioides débiles, se recomienda el uso de jarabes con miel o miel pura en los mayores de 1 año¹³.

En el paciente hospitalario adulto: Iniciar tratamiento con antitusivos o uso de codeína. En caso de que el síntoma sea persistente sin eficacia a codeína, se sugiere inicio morfina, usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo a su necesidad⁵. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxycodona o hidromorfona IV/SC.

En el paciente hospitalario pediátrico: no están indicados los antitusivos ni los opioides débiles, se recomienda como primera línea el uso de morfina, y también uso de jarabes con

miel o miel pura en los mayores de 1 año. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona o hidromorfona IV/SC^{13,14}.

Secreciones

Las secreciones respiratorias pueden ser difíciles de controlar y alterar de manera importante la calidad de vida, particularmente en el contexto de patología pulmonar subyacente. Se describe el papel de los agentes antiseoretos, como el bromuro de hioscina para el control sintomático, así como el uso de Bromuro de ipatropio^{5,7}. Dado que muchos de estos pacientes pueden tener limitaciones para poder expectorar, fluidificar las secreciones si el paciente no tiene un mecanismo de tos efectiva no se recomienda⁵.

Delirium

Con respecto al delirium la probabilidad de que ocurra delirium multifactorial en esta población es relativamente frecuente en especial en situaciones de fin de vida. Los síntomas de delirium pueden estar acompañados de agitación y/o inquietud. Es muy importante valorar y corregir los factores reversibles (dolor, retención urinaria, impactación fecal)^{7,15}.

Con respecto a su tratamiento si bien los antipsicóticos son los medicamentos de primera elección, en especial para el delirium hiperactivo¹⁶, es importante considerar el escenario clínico del paciente con delirium en tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina, frente a los que no reciben antimaláricos. Esta consideración esta en relación con el riesgo del uso de antipsicóticos y la prolongación del QT¹⁷.

En los escenarios donde el paciente NO este recibiendo cloroquina o hidroxiclороquina, se considera el uso de haloperidol, quetiapina, levomepromazina u olanzapina como agentes antipsicóticos. El inicio del haloperidol puede ser por vía IV/SC, si el paciente tiene vía oral y predomina insomnio por intranquilidad o agitación nocturna, considerar uso de quetiapina o levomepromazina^{5,7,16}.

En pacientes en tratamiento CON hidroxiclороquina o cloroquina y presencia de delirium considerar uso de olanzapina iniciando con dosis bajas pues dentro de los antipsicóticos es el que tiene el riesgo más bajo de prolongación de QT (17) o el uso de benzodiacepinas¹⁶.

En niños, las causas de delirium son múltiples y está relacionada con efectos adversos de benzodiacepinas y opioides, con gran frecuencia. Existen múltiples escalas para su diagnóstico, se sugiere utilizar las adoptadas por las unidades cuidado intensivo pediátrico (UCIP) de cada institución. Se recomienda, en general los antipsicóticos como el haloperidol, risperidona y olanzapina^{18,19}.

Recomendaciones

- Los principales síntomas que van a requerir manejo sintomático de manera simultánea a los tratamientos específicos para la enfermedad son: fiebre, disnea, dolor torácico, tos, secreciones bronquiales y delirium. En la po-

blación pediátrica es importante mencionar los síntomas gastrointestinales, diarrea, vómito y deshidratación.

- Se recomienda evaluar estos síntomas sistemáticamente en las evoluciones clínicas y dejar pautados tratamientos farmacológicos por horario y a necesidad para el control de estos, dado su impacto en la calidad de vida.

Fuerte a favor

Fiebre

- Se sugiere de manera preferencial el uso de acetaminofén oral o venoso a las dosis estándar.

Débil a favor

- Se sugiere que en pacientes con fiebre refractaria el uso de dipirona/metamizol. Se recomienda no usar en menores de 1 año, pacientes en último trimestre de embarazo o en lactancia.

Débil a favor

- Se sugiere no usar AINEs en razón a los efectos secundarios tanto renales como gastrointestinales, particularmente en personas con factores de riesgo (Hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular)

Débil a favor

Puntos de buena práctica para otros síntomas:

Dolor

- Se recomienda para la valoración del dolor:
 - ▶ En adultos o niños mayores de 7 años la escala verbal análoga.
 - ▶ En niños entre 1 mes y 36 meses o en niños mayores con dificultades cognitivas de edad el uso de la escala FLACC (por las iniciales inglesas de sus apartados- Face, Legs, Activity, Cry, Controlability)
 - ▶ En niños entre 3 y 7 años de edad o en niños mayores con dificultades cognitivas para el autoreporte la escala Revisada de Caras.
- En adultos en caso de dolor leve se recomienda iniciar manejo con acetaminofén a dosis estándar, en caso de dolor moderado o severo el uso de opioides débiles inicialmente y si el dolor no presenta mejoría se recomienda el uso de opioides fuertes como morfina por horario. Usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad.
- En niños caso de dolor leve se recomienda iniciar manejo con acetaminofén a dosis estándar, en caso de dolor moderado o severo se inician opioides fuertes por horario. Usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad.

Disnea

- Las medidas no farmacológicas juegan un rol importante en el manejo de la disnea, se debe indicar un adecuado posicionamiento del paciente, al estar sentado recomendar una posición recta o inclinada hacia delante, al estar acostado se sugiere la posición prono. Hacer uso de técnicas de relajación.

- En el caso de los niños, la posición más cómoda es la que escoja el niño; de igual manera, es importante que pueda estar con un familiar que le brinde confianza y tranquilidad.
- Se recomienda no usar abanicos o ventiladores de mano.
- En pacientes con disnea moderada a severa que no mejora a pesar de oxigenoterapia, los opioides ayudan a reducir la percepción de disnea. Se recomienda el uso de morfina IV/SC, en caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona o hidromorfona IV/SC. Usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad.
- En los niños, los opioides son la primera línea en manejo farmacológico de la disnea: morfina e hidromorfona.
- La ansiedad es un componente importante de la sensación de disnea por lo que la segunda línea en el manejo farmacológico son las benzodiacepinas de acción rápida como el midazolam.

Nota aclaratoria

Para el manejo de disnea moderada-severa en pacientes que no tienen indicación de ventilación mecánica, es importante aliviar el sufrimiento asociado al síntoma y la sensación de "ahogo" para lo cual se recomienda morfina en dosis bajas. Este escenario será excepcional en la población pediátrica afectada por COVID-19 por que la evidencia, hasta el momento muestra que los casos severos son pocos.

El uso de opioides fuertes en la población pediátrica afectada por COVID-19 será un escenario excepcional dado el porcentaje bajo de complicaciones en este grupo etéreo.

Tos

- Como alternativas no farmacológicas se recomienda realizar una adecuada hidratación, mantener cabeza levantada al dormir y evitar el tabaquismo.
- En el paciente ambulatorio: manejo farmacológico inicial para los adultos se recomienda con antitusivos o uso de codeína. En los niños no están indicados los antitusivos ni los opioides débiles, se recomienda el uso de jarabes con miel o miel pura en los mayores de 1 año.
- En el paciente hospitalario adulto: iniciar tratamiento con antitusivos o uso de codeína. En caso síntomas sea persistente sin eficacia a codeína, se sugiere inicio morfina, usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo a su necesidad. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona o hidromorfona IV/SC.
- En el paciente hospitalario pediátrico: no están indicados los antitusivos ni los opioides débiles, se recomienda como primera línea el uso de morfina, y también uso de jarabes con miel o miel pura en los mayores de 1 año. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona o hidromorfona IV/SC.

Secreciones bronquiales

- Se recomienda el uso de butil bromuro de hioscina en vía SC/IV.

- Se recomienda en el uso de Bromuro de ipratropio en inhalamocamara.
- No se recomienda el uso de estrategias de fluidificación de secreciones.
- No se recomienda usar micronebulizaciones.

Delirium

- Para el manejo no farmacológico se recomienda identificar y tratar posibles causas, incluyendo la oxigenoterapia para tratamiento de hipoxemia.
- En adultos:
 - ▶ En pacientes, que presenten delirium hiperactivo, y no estén recibiendo medicaciones que prolonguen el intervalo QTc se recomienda uso de haloperidol vía IV/SC, usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad, considerar uso por horario cada 8 horas si el síntoma es persistente.
 - ▶ En pacientes que no reciban medicaciones que prolonguen el QTc, que presenten delirium si predomina insomnio por intranquilidad o agitación nocturna, considerar uso de quetiapina o levomepromazina.
 - ▶ En pacientes con medicaciones que potencialmente prolonguen el intervalo QTc y delirium considerar uso de olanzapina iniciando con dosis bajas o el uso de benzodiacepinas (lorazepam, midazolam)
- En niños, las causas de delirium son múltiples y está relacionada con efectos adversos de benzodiacepinas y opioides. Se recomienda, en general los antipsicóticos como el haloperidol, risperidona y olanzapina.

Referencias

1. Arya A, Buchman S, Gagnon B and Downar J. Pandemic palliative care: beyond ventilators and saving lives. *CMAJ* March 31, 2020 cmaj.200465; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.200465>
2. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramón GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 13:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Electronic address: <https://www.lancovid.org>.
3. Hendin A, La Rivière CG, Willisroft DM, O'Connor E, Hughes J, Fischer LM. End-of-life care in the Emergency Department for the patient imminently dying of a highly transmissible acute respiratory infection (such as COVID-19). *CJEM.* 2020 Mar 26:1-5. doi: 10.1017/cem.2020.352
4. Su L, Ma X, Yu H, et al. The different clinical characteristics of coronavirus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):707-713. doi: 10.1080/22221751.2020.1744483
5. Lawrie, L, Murphy, F. COVID-19 and Palliative, End of Life and Bereavement Care in Secondary Care. Northern Care Alliance NHS Group and the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. March 2020
6. Ferguson L, Barham D, Palliative Care Pandemic Pack: a Specialist Palliative Care Service response to planning the COVID-19 pandemic., *Journal of Pain and Symptom Management* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.03.026>.
7. Kunz R, Minder M. COVID-19 pandemic: palliative care for elderly and frail patients at home and in residential and nursing homes. *Swiss Med Wkly.* 2020 Mar 24;150:w20235. doi: 10.4414/smww.2020.20235. eCollection 2020 Mar 23.

8. Schüchen RH, Mücke M, Marinova M, Kravchenko D, Häuser W, Radbruch L, Conrad R. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Dec;9(7):1235-1254. doi: 10.1002/jcsm.12352. Epub 2018 Oct 29.

9. European Medicines Agency . Metamizole Article-31 referral - EMA recommends aligning doses of metamizole medicines and their use during pregnancy and breastfeeding. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products>

10. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatory for COVID-19 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> (Accessed on March 19, 2020)

11. Day Michael. COVID-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists *BMJ* 2020; 368:m1086

12. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>

13. Cabezón-Gutiérrez L, Khosravi-Shahi P, Custodio-Cabello S, Muñoz-González F, Cano-Aguirre Mdel P, Alonso-Viteri S. Opioids for management of episodic breathlessness or dyspnea in patients with advanced disease. *Support Care Cancer*. 2016 Sep;24(9):4045-55. doi: 10.1007/s00520-016-3316-x. Epub 2016 Jun 22. Review.

14. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA, Datla S, Dirksen CD, Johnson MJ, van Kuijk SMJ, Wouters EFM, Janssen DJA. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017 Nov 22;50(5). pii: 1701153. doi: 10.1183/13993003.01153-2017. Print 2017 Nov. Review.

15. Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang S. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2020 Mar 24. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.036

16. Coronavirus managing delirium in confirmed and suspect cases. Good practice guide. British geriatric society. https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/attachment/2020-03-26/BGS%20Coronavirus%20-%20Managing%20delirium%20in%20confirmed%20and%20suspected%20cases_0.pdf

17. Lambiase PD, de Bono JP, Schilling RJ, Lowe M, Turley A, Slade A, Collinson J, Rajappan K, Harris S, Collison J, Carpenter V, Daw H, Hall A, Roberts E, Holding S, Paisey J, Sopher M, Wright I, Wiles B, Murgatroyd F, Taylor D. British Heart Rhythm Society Clinical Practice Guidelines on the Management of Patients Developing QT Prolongation on Antipsychotic Medication. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019 Jul;8(3):161-165. doi: 10.15420/aer.2019.8.3.G1. Review.

18. Smith HAB, Goban C, Pandharipande PP, Fuchs DC. (2014). Delirium in the Pediatric ICU. In *Current Concepts in Pediatric Critical Care* (pp. 125-36). Rigby MR, Graciano AL (Eds.), Mount Prospect, Ill, USA: Society of Critical Care Medicine.

19. Smith HAB, Brink E, Fuchs DC, Ely EW, Pandharipande PP. Pediatric delirium: monitoring and management in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(3):741-60.

Tabla 2. Medicamentos usados para control de síntomas

Medicamento	Presentación	Indicación	Dosis adultos	Dosis pediátrica	Comentarios
Acetaminofén	Ampollas 1 gr Ampollas 500mg Tabletas 500 mg Jarabe 160mg/5ml Jarabe 250mg/5ml	Fiebre – Dolor	500 – 1000 mg cada 8 horas oral o IV	Vía Oral 10 - 15mg/kg/dosis cada 6 horas Máximo 60mg/kg/día	Considerar reducción de dosis en paciente anciano frágil, presencia de falla renal, elevación de transaminasas o peso <50 kg
Dipirona	Ampollas 1 gr	Fiebre – Dolor <u>Solo si</u> el síntoma es refractario	1 gr IV aplicar a necesidad	Endovenosa: 10-20 mg/Kg c/8 horas	Contraindicado en menores de 1 año. Administración lenta por efecto hipotensor. No uso en leucopenia o trombocitopenia.
Dihidrocodeína	Jarabe 12mg/5ml	Tos	5ml cada 8 horas	Contraindicada en niños	
Codeína	Tab 8 – 30 mg en combinación con Acetaminofen 325 mg	Tos Dolor leve a moderado	30 mg cada 8 – 6 horas	Contraindicada en niños	Evitar su uso en falla renal
Morfina	Ampollas 10mg/ml Solución oral 3% (30mg/ml)	Disnea moderada a severa Tos refractaria Dolor severo adultos Dolor moderado a severo en niños	Tos: 1- 2 mg IV/SC cada 6 - 8 hrs. Disnea o dolor: 2- 3 mg IV/C cada 6 horas.	Endovenosa 0.05-0.1mg/kg/dosis Vía Oral 0,2-0,5 mg/kg/dosis c/4 horas	Vigilar signos de neurotoxicidad y en caso de presentarse reducir dosis un 50% e hidratar.
Oxicodona	Ampollas 10mg/ml Tabletas 10 mg	Disnea moderada a severa Tos refractaria Dolor severo adultos	1- 2 mg IV/SC cada 6-8 hrs.	Sólo en mayores de 12 años: Vía Oral 0,1-0,2 mg/kg cada 6-8 horas	Vigilar signos de neurotoxicidad y en caso de presentarse reducir dosis un 50% e hidratar.
Hidromorfona	Ampollas 2mg/ml	Disnea moderada a severa Tos refractaria Dolor severo adultos Dolor moderado a severo en niños	0,2 mg IV/SC cada 6 hrs.	Vía Endovenosa 0,010 – 0,015 mg/kg/dosis cada 4 horas.	Vigilar signos de neurotoxicidad y en caso de presentarse reducir dosis un 50% e hidratar.
Haloperidol	Ampollas 5mg/ml	Delirium	0,5 a 1 mg IV/SC cada 8 -12 hrs	<12 años 0.025-0.5 mg /kg/día cada 12 hora y >12 años 2-5mg/dosis cada 8-12 hrs	Considerar no uso en caso que el paciente se encuentre en tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina
Quetiapina	Tabletas 25 mg	Delirium	12,5 a 25 mg oral en la noche	Contraindicado en niños	Considerar NO uso en caso que el paciente se encuentre en tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina
Levomepromazina	Gotas 40mg/ml	Delirium	4 a 6 gotas oral en la noche		Considerar NO uso en caso que el paciente se encuentre en tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina
Midazolam	Ampollas 5mg/ml	Delirium Ansiedad asociada a disnea severa	1-2 mg IV/SC	Vía endovenosa 0.1-0.2 mg/kg/dosis	Algunos pacientes pueden presentar reacciones paradójicas como agitación, delirio o sedación excesiva
Lorazepam	Comprimidos 1 mg y 2 mg	Delirium	1 mg oral	Vía oral 0.02 -0.05 mg/kg/dosis	Algunos pacientes pueden presentar reacciones paradójicas como agitación, delirio o sedación excesiva



1. Universidad Nacional de Colombia
2. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Sede Pereira
3. Pontificia Universidad Javeriana
4. Universidad Antonio Nariño
5. Universidad el Bosque
6. Universidad del Valle
7. Universidad Icesi
8. Universidad Libre Seccional Cali
9. Universidad Tecnológica de Pereira
10. Academia Colombiana de Patología Oral
11. Academia Nacional de Medicina
12. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología
13. Asociación Colombiana de Cirugía
14. Asociación Colombiana de Cirugía Artroscópica – ACCAT
15. Asociación Colombiana de Cirugía Vasular y Angiología
16. Asociación Colombiana de Coloproctología
17. Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos (ACCPaliativos)
18. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes Y Metabolismo
19. Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
20. Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias – ACEM
21. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME
22. Asociación Colombiana de Farmacovigilancia
23. Asociación Colombiana de Gastroenterología
24. Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátria
25. Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos
26. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO
27. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP
28. Asociación Colombiana de Hepatología
29. Asociación Colombiana de Medicina Aeroespacial
30. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
31. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño
32. Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
33. Asociación Colombiana de Medicina Interna
34. Asociación Colombiana de Medicina Osteopática – ACMOST
35. Asociación Colombiana de Neumología pediátrica
36. Asociación Colombiana de Neonatología
37. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
38. Asociación Colombiana de Neurología
39. Asociación Colombiana de Otolología y Neurología
40. Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial
41. Asociación Colombiana de Psiquiatría
42. Asociación Colombiana de Químicos Farmacéuticos Hospitalarios
43. Asociación Colombiana de Radiología
44. Asociación Colombiana de Reumatología
45. Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
46. Asociación Colombiana de terapia Neural (medicina Neuralterapetica) ACOLTEN
47. Asociación Colombiana de Trauma
48. Asociación Colombiana de Virología
49. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor –ACED
50. Asociación de Medicina del Deporte de Colombia
51. Asociación de Cuidados Paliativos de Colombia ASOCUPAC
52. Colegio Colombiano de Hermodinamia e Intervencionismo Cardiovascular
53. Colegio Colombiano de Odontólogos
54. Colegio Nacional De Bacteriología CNB – Colombia
55. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG
56. Federación Odontológica Colombiana
57. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
58. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
59. Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología SCCOT
60. Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica
61. Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura
62. Sociedad Colombiana de Oftalmología
63. Sociedad Colombiana de Pediatría
64. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE
65. Red Latinoamericana de Investigación en Enfermedad por Coronavirus 2019 - LAN-COVID
66. Instituto Nacional de Cancerología - ESE
67. Fundación Valle del Lili
68. Clínica Colsanitas
69. Clínica de Oftalmología San Diego
70. Clínica Las Américas Auna
71. Fundación Clínica Infantil Club Noel de Cali
72. Fundación HOMI Hospital Pediátrico La Misericordia
73. Hospital Clínica San Rafael
74. Hospital Universitario Nacional de Colombia
75. Hospital Universitario San Ignacio
76. Centro Medico Imbanaco
77. Fundación Cardioinfantil
78. Fundación Hospital San Carlos
79. Unidad de Geriátria y Cuidados Paliativos SES Hospital Universitario de Caldas

Avalan:



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Colombia



Asociación Colombiana de Alergia,
Asma e Inmunología (ACAAI).



Asociación Colombiana
de Coloproctología



Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947





