

PARTICIPANTES

GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS TEMÁTICOS

Coordinador del Consenso

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

Relatores

Alexander Salinas Cesar
Alvaro Martinez Valencia
Carlos Alberto Acevedo Medina
Carlos Augusto Solórzano
Cynthia Ortiz Roa
Daniel Montoya Roldan
Daniela Piedrahita Garcia
David Ernesto Salcedo Torres
Diana Carolina Medina Ramos
Efraín Guillermo Sanchez Rincon
Erika Paola Vergara
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo
Henry Millán Prada
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco
Juan Sebastián Bravo Ojeda
María Alejandra Caro Flautero
Paula Bibiana Arraut Collazos
Raúl Eduardo Rivera Quiroga
Ricardo Gil
Vanessa Correa Forero
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

EXPERTOS METODOLÓGICOS

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

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora
Ani Julieth Cortés Muñoz
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá
Camila Rodríguez-Guevara
Camilo De La Pava
César Huérfano-Herrera
David Díaz-Báez
Diana Milena Díaz-Corredor
Erika León Guzmán
Esteban Vanegas Duarte
Fabio Alexander Sierra Matamoros
Francisco Palencia-Sánchez
Juan Guillermo Pérez-Carreño
Lina María Gómez-Espitia
Luis Alberto López-Romero
Katherinne Cortes-Palacio
Lorena Mesa Melgarejo
Lucas Lopez-Quinceno
Margoth Cristina Pinilla-Forero
Nathalie Ospina Lizarazo

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

Bladimir Alejandro Gil Valencia.
Camilo Alberto. González González
Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Carmelo Dueñas Castell
Daniel Montoya Roldan
Diana Catalina Velilla
Eduardo López Medina
Elisabeth Ramos Bolaños
Erika León Guzmán
Erika Paola Vergara Vela
Erika Yama Mosquera

Ernesto Martínez Buitrago
Francisco José Molina Saldarriaga
Fredy O. Guevara P.
Gabriel Fernando Mejía Villate
Guillermo Ortiz Ruíz
Gustavo Eduardo Roncancio Villamil
Jaime Alberto Patiño Niño
Javier Ricardo Garzón Herazo
José Millán Oñate Gutiérrez
Juan Carlos Jiménez Illera
Kelly Chacón

Lucas Lopez-Quinceno
Manuel Andrés Garay Fernández
Mateo Gómez Díaz
Nancy Yomayusa Gonzalez
Pedro Fernando Giraldo
Pedro Pablo Pérez
Pío López
Sandra Liliana Parra Cubides
Vanessa Correa Forero
Virginia Abello Polo

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 hidroxicloroquina (HCQ)

La cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (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-2. La hidroxicloroquina es más potente que la cloroquina y con mejor perfil de seguridad. 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. 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 viral. 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 hidroxicloroquina a dosis de 600 mg día y 16 manejo estándar; el día 6 del inicio de la terapia 70% de los pacientes que recibieron hidroxicloroquina tenían supresión viral vs 12% en el grupo control histórico ($p < 0.001$). La adición de azitromi-

cina a hidroxicloroquina en 6 pacientes al parecer favoreció la eliminación viral en comparación de la terapia estándar o la monoterapia con hidroxicloroquina. Chen et al. publican resultados preliminares de un estudio clínico realizado en el Hospital de Renmin en Wuhan; se incluyen 62 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19: 31 recibieron tratamiento con hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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 cloroquina².

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 hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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).

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 la 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 estudio.

El 4 de Junio se emitió un comunicado por parte de investigadores del Ensayo Clínico Aleatorizado Recovery, en el que informan el cierre del brazo con hidroxiclороquina al no documentarse ningún beneficio en términos de mortalidad a 28 días, así como en estancia hospitalaria u otros desenlaces.

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.

Durante el año 2020 se publicaron datos preliminares preclínicos y algunos datos clínicos que sugerían un posible uso en infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sin embargo, otras publicaciones reportaron datos que aumentaron la incertidumbre de su uso²⁻⁶. Con la publicación de varios ensayos clínicos incluidos el RECOVERY⁷ y SOLIDARITY⁸, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el 19 de febrero de 2021 publicó un meta análisis, el cual incluyó adicionalmente siete estudios más y se reporta que la hidroxiclороquina o la cloroquina probablemente no reducen la mortalidad con un RR 1,07 (IC 95% 0,98 a 1,17), I²: 0%³ en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, tampoco se reduce el requerimiento de ventilación mecánica invasiva con un RR: 1,05 (IC 95% 0,9 a 1,22), ni la resolución de los síntomas (RR: 1,05 IC 95% 0,95 a 1,16) con moderada certeza en la evidencia y al parecer es incierta la presentación de eventos adversos (RR: 1,09 IC 95% 0,78 a 1,54) en los pacientes tratados con hidroxiclороquina o cloroquina en comparación con tratamiento estándar u otros tratamientos³.

El grupo desarrollador realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos a enero de 2021, en la que se incluyeron 17 artículos. Se identificaron desenlaces críticos para su análisis, entre ellos mortalidad, el cual presenta variabilidad en términos de seguimiento, algunos autores reportan a los 7, 14 y 28 días. De los artículos seleccionados, nueve no reportan desenlaces de mortalidad, se analizó el global de mortalidad de 9 estudios comparando HCQ con cuidado estándar (CE) y un estudio comparando HCQ con azitromicina. (HQC: 3.354 pacientes y CE o AZ: 4.909 pacientes). El ponderado sugiere que la HCQ probablemente no reduce la mortalidad en los pacientes tratados con HCQ¹⁰⁻¹⁸, lo cual concuerda con los resultados del metaanálisis de la OPS con un RR: 1,09 IC 95% 0,99 a 1,20 con un I²:0%¹⁰⁻¹⁸.

El análisis no encontró que la HCQ tenga un efecto favorable en términos de requerimiento de ventilación mecánica, requerimiento de UCI o disminución de estancia hospitalaria en comparación con cuidado estándar^{12,13,16}.

Teniendo en cuenta la presencia de eventos adversos serios, los cuales en cinco estudios se presentó este desenlace, el ponderado sugiere que con HCQ es incierta la presencia de eventos adversos serios comparado con cuidado estándar^{13-16,19}.

En atención a la evidencia recientemente publicada el grupo del Consenso considera que la administración de terapia a base de hidroxicloroquina /cloroquina no ofrece beneficio en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y de hecho es incierto el riesgo de eventos adversos, 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 ribavirina 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 tempranamente. 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 α . 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 inició 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)(4). 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 LPV/RTV, 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 evaluados, 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 hospitalaria⁵.

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.

Específicamente para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se han reportado ensayos clínicos como intervención farmacológica sola o en combinación con otros medicamentos frente a placebo u otros tratamientos, tales como tratamiento usual o cuidado estándar (CE).

El grupo desarrollador realizó una revisión sistemática a enero de 2021, y se encontraron 5 revisiones sistemáticas (2-6), a partir de las cuales se identificaron cinco ensayos clínicos aleatorizados y un ensayo clínico controlado sin asignación aleatoria⁷⁻¹², en las cuales se evalúa la efectividad y seguridad, e independientemente del riesgo de sesgo, no se reportaron diferencias frente a su comparador. En la revisión de tratamientos para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 publicada el 17 de diciembre de 2020¹³ se reportó que, en el análisis específico del uso de LPV/RTV no se encontraron diferencias para mortalidad (OR: 0,90, IC 95% 0,73 a 1,09), el requerimiento de ventilación mecánica (OR: 1,16, IC 95% 0,98 a 1,36), aclaramiento viral, duración de la estancia hospitala-

ria y tiempo hasta la mejoría o la resolución de los síntomas. Por otra parte, la revisión rápida llevada a cabo por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) actualizada al 13 de enero¹⁴, no se reporta un efecto diferente para mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, resolución de los síntomas y eventos adversos.

El estudio SOLIDARITY (OMS), uno de los estudios más grandes, retiró el uso de LPV/RTV por no encontrar un efecto en el desenlace de mortalidad¹¹. Estos resultados son coherentes con los reportados por el ensayo clínico RECOVERY cuyo número de participantes asignados a LPV/RIT fue superior y donde tampoco se reportó encontrar un efecto diferente para ese desenlace¹².

En cuanto a los eventos adversos la revisión de la OPS, refiere que no se encuentra que LPV/RTV incremente el riesgo de presentar eventos adversos (baja certeza de la evidencia) RR: 0,6 (IC 95% 0,37 a 0,98) (14). En la RSL llevada a cabo por Bhattacharyya et al., no se reportaron diferencias en los desenlaces de seguridad, a excepción de la diarrea que fue más frecuente en el grupo de LPV/RTV o de lopinavir/ritonavir en 250 pacientes adultos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 incluidos en 2 ensayos clínicos en China, podría no incrementar el riesgo de eventos adversos serios, pero sí el de los eventos adversos totales. Sin embargo, resaltan la importancia de tener en cuenta los resultados de los estudios en curso y se evidencia que existe una imprecisión en los resultados que contribuye a la valoración de baja certeza en la evidencia en todos estos desenlaces.

El grupo del Consenso considera que a la fecha la evidencia disponible permite emitir un concepto 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 días¹⁸. 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 II como predictor de la posibilidad del síndrome de activación macrofágica; como una forma de objetivizar 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).

Los pacientes que cursan con neumonía grave por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen alta probabilidad de progresión rápida a insuficiencia respiratoria aguda, asociada a una respuesta inflamatoria exacerbada, con complicaciones ventilatorias y/o disfunción orgánica múltiple¹. Se ha postulado que la hiperinflamación en la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 podría ser un factor de gravedad susceptible de intervenciones terapéuticas específicas². En estudios retrospectivos, se ha buscado demostrar que la inflamación sistémica se asocia con desenlaces adversos y cómo la intervención con inmunomoduladores puede mitigar el daño de órganos.

En los estudios de Ruan et al. y Mehta et al., se sugiere que la hiperinflamación, demostrada por niveles elevados de ferritina e IL-6, podría ser un predictor de mortalidad y que su identificación temprana y tratamiento tiene un efecto benéfico sobre la reducción de la mortalidad general^{1,3}. Una revisión sistemática con metaanálisis, publicada en junio de 2020, recopiló toda la información que demostraba por técnicas de metaanálisis y meta-regresión un nivel significativamente mayor de IL-6 en el grupo con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, comparado con el grupo con cuadro leve-moderado (DME 23,1 pg/mL; IC95 12,4-33,8), independiente del sexo y la edad⁴. De forma similar, otra revisión sistemática con metaanálisis encontró una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo vs. no severo (DM: 38,6 pg/mL, IC95 24,3-52,9 pg/mL; $P < 0,001$), pero con alta heterogeneidad estadística ($I^2 = 98,5\%$)⁵.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6 que ha probado tener eficacia en enfermedades autoinmunes como Artritis Reumatoide y Artritis Idiopática Juvenil Sistémica⁶. Una revisión sistemática de la literatura que buscaba identificar la evidencia sobre el uso de tocilizumab, directa e indirecta, en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 recopiló a corte de junio de 2020, 28 estudios clínicos con 5.776 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (12 con grupo comparador y 15 con brazo único), sin encontrar ensayos clínicos aleatorizados publicados a esa fecha, pero con 45 estudios en curso registrados en portales para este fin⁷. Apoyado sobre la evidencia teórica y empírica que asociaba los niveles de

IL-6 con la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19, surgieron estudios iniciales de carácter observacional que reportaban mejoría sobre desenlaces como mortalidad e ingreso a UCI en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Cuatro revisiones sistemáticas publicadas de estudios observacionales analíticos, a corte de junio-julio de 2020, cuyo objetivo era evaluar la eficacia de la adición de tocilizumab al cuidado estándar a través de técnicas de metaanálisis, presentaron un potencial efecto sobre la reducción de mortalidad⁸⁻¹¹ y la necesidad de ventilación mecánica^{9,11} en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave, pero no fue así en el caso de admisiones a UCI^{9,11}. Sin embargo, estas revisiones presentaron índices de heterogeneidad alto y muy alto respectivamente en los estudios seleccionados.

La primera evidencia obtenida en ensayos clínicos aleatorizados sobre tocilizumab en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, fue obtenida con el estudio fase III doble ciego controlado con placebo, COVACTA, que pretendía evaluar la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, fue suspendido por el patrocinador (Hoffmann-La Roche) al no lograr el desenlace primario de mejoría del estado clínico luego de 4 semanas de tocilizumab¹². Posteriormente, a corte de febrero de 2021 se conocen seis ECA adicionales, con la intención de evaluar la seguridad y eficacia del tocilizumab en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, cuyos detalles se muestran en la tabla a continuación.

Tabla. Ensayos clínicos aleatorizados de seguridad y eficacia del tocilizumab (versus placebo o no) en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Autor, Nombre del ECA	Diseño	Población (n)	País, centros	Criterios de inclusión	Intervención (tocilizumab)	Desenlace primario	Estado	Resultado	Conclusión
Salvarani et al. RCT-TCZ-COVID-19 ¹³	Abierto.	60 TCZ versus 66 controles.	Italia, 24 centros.	Neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 documentada por imágenes radiológicas, PaFi entre 200 y 300 mmHg, y un fenotipo inflamatorio definido por fiebre y PCR elevada.	8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg, seguido de una segunda dosis después de 12 horas.	Desenlace compuesto: ingreso a la UCI con VM, muerte por todas las causas o empeoramiento clínico PaFi <150 mmHg, lo que ocurra primero.	Completo, detenido prematuramente por futilidad.	Deterioro 14d: TCZ: 28,3% vs CE: 27,0% (RR, 1,05; 95% CI, 0,59-1,86).	No beneficio en evitar progresión ni disminuir mortalidad.
Hermine et al. CORIMUNO-19 ¹⁴	Abierto.	64 TCZ versus 67 controles.	Francia, 9 centros.	Infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y neumonía moderada-grave que requieren al menos 3 L/min de oxígeno, pero sin ventilación ni ingreso a UCI.	8 mg/kg en los días 1 y 3 si está clínicamente indicado.	Puntuación > 5 en la escala de progresión clínica de 10 puntos de la OMS (WHO-CPS) en el día 4 y supervivencia sin necesidad de ventilación (incluida la ventilación no invasiva) en el día 14.	Completado.	No diferencia escala mejoría clínica -9,0%; 90% [IC], -21,0 a 3,1). Disminución no significativa en muerte o soporte ventilatorio 12% (95% CI -28% to 4%).	No beneficio en cambio escala clínica ni logró disminuir significativamente muerte o ventilación mecánica.
Stone et al. BACC Bay Tocilizumab Trial ¹⁵	Doble ciego, controlado con placebo.	161 TCZ versus 81 controles.	USA, 7 centros.	Infección por SARS-CoV-2/COVID-19, estados hiperinflamatorios y al menos dos de los siguientes signos: fiebre (> 38 °C), infiltrados pulmonares o necesidad de oxígeno suplementario para mantener una SatO2 >92%.	Única dosis de tocilizumab 8 mg/kg.	Intubación o muerte.	Completado.	Intubación o muerte HR 0,83 (95% [CI], 0,38 - 1,81; P=0,64), Empeoramiento 1,11 (95% CI, 0,59 - 2,10; P=0,73). Día 14 18,0% grupo TCZ y 14,9% Placebo habían empeorado.	No beneficio en prevenir muerte o ventilación mecánica en pacientes con enfermedad moderada, no se puede descartar posible efecto nocivo.
COVACTA NCT04320615 ¹²	Doble ciego, controlado con placebo.	294 TCZ versus 144 controles.	Nueve países (Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Noruega, España, Reino Unido), 67 centros.	Pacientes ≥18 años con neumonía grave por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada por PCR en cualquier líquido corporal y evidenciada por infiltrados torácicos bilaterales. Saturación de oxígeno en sangre ≤93% o PaFi <300 mmHg.	Infusión de 8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg La segunda infusión se puede administrar 8-24 horas después de la primera.	Estado clínico en una escala ordinal de 7 categorías en el día 28 (1, dado de alta / listo para el alta; 7, muerte)	Detenido por futilidad.	Diferencia en estado clínico día 28 (p=0,36; OR [95% IC] = 1,19 [0,81, 1,76]. Mortalidad: TCZ= 19,7%, place= 19,4% [95% CI] 0,3% [-7,6%, 8,2%], p=0,94.	No beneficio en mejoría clínica ni en desenlace de mortalidad.
Salama et al. EMPACTA ¹⁶	Doble ciego, controlado, con placebo	194 TCZ versus 195 controles.	Seis países (Brasil, Kenya, México, Perú, Sur África, USA), 69 centros.	Neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada por PCR de cualquier muestra e imagen radiográfica SatO2 <94% en aire ambiente.	8 mg/kg × 1, posible segunda dosis.	Muerte o VM al día 28.	Completado.	Muerte o ventilación mecánica TCZ 12,0% (95% [IC], 8,5-16,9) y 19,3% (95% CI, 13,-27,4) Placebo (HR, 0,56; 95% CI, 0,33-0,97; P=0,04). Muerte día 28 10,4% TCZ y 8,6% PLAC (diferencia, 2,0%; 95% IC, -5,2 - 7,8).	Disminución del riesgo de progresar a ventilación mecánica en hospitalizados sin soporte ventilatorio, sin diferencia en mortalidad.
Veiga VC, Coalition covid-19 Brazil VI, BMJ. ¹⁷	Aleatorizado abierto.	65 TCZ más cuidado estándar versus 64 controles.	Nueve hospitales en Brasil.	>18 años con SDRA grave por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado por PCR y más de 3 días de síntomas. Infiltrados pulmonares y necesidad de O2 para mantener saturación >93% o requerimiento de ventilación mecánica por menos de 24 horas. Además al menos 2 marcadores elevados entre dímero D, PCR, ferritina o LDH.	Dosis única de 8 mg/kg máximo 800 mg.	Estado clínico al día 15 medido en escala ordinal de 7 categorías 1, no admitido para hospitalización, sin limitaciones; 7, muerte).	Interrumpido luego de análisis interino.	Ventilación mecánica o muerte 28% TCZ y 20% cuidado estándar OR 1,54, 95% IC 0,66 - 3,66; P=0,32 Muerte al día 28 (21%) y cuidado estándar (9%)OR (2,70 [0,97 - 8,35).	Tocilizumab no demostró ser mejor que cuidado estándar, inclusive se relacionó a suspensión por más efectos adversos y dudas por posible mayor mortalidad.
Horby et al. RECOVERY Collaborative group preliminary results (NHS) Reino Unido ¹⁸	Aleatorizado abierto.	2.022 pacientes aleatorizados a TCZ y 2.094 a cuidado usual.	131 centros hospitalarios del reino unido.	Progresión de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 definido como SaO2 <92% o requerimiento de O2 suplementario y PCR >75 mg/L	(800 mg si peso > 90 kg; 600 mg si > 65 y ≤90 kg; 400 mg si > 40 y ≤65 kg; y 8 mg / kg si peso es ≤ 40 kg). Se puede administrar segunda dosis 12-24 horas después si, médico tratante, considera la condición no ha mejorado.	Mortalidad por toda causa a 28 días.	Análisis preliminar.	Muerte 596 [29%] de 2.022 pacientes TOC frente a 694 (33%) de 2.094 en el grupo estándar RR 0,86 IC 95 0,77 a 0,96; p = 0,007. Ventilación mecánica o muerte 33 vs. 38% RR 0,85 IC 95 (0,78 a 0,93).	Tocilizumab disminuyó 4% el riesgo de muerte a 28 días y progresión a ventilación mecánica.

Debido a la heterogeneidad de la información con 2 ensayos clínicos a favor y 5 en contra, y con el fin de emitir un concepto teniendo en cuenta los ensayos clínicos aleatorizados previamente citados, el IETS realizó un metaanálisis de efectos fijos¹⁹ para el desenlace de mortalidad, siendo el estudio con mayor peso el RECOVERY¹⁸. El resultado combinado presenta índice de heterogeneidad de 16% con desenlace favorable a tocilizumab frente al comparador 0,90 (95%IC) 0,83-0,97; al analizar según severidad el subgrupo de pacientes graves a críticos presentó un beneficio estadísticamente significativo 0,88 (IC 95%) 0,81 a 0,96 que no se observó en otros grupos; a su vez para el desenlace de progresión a ventilación mecánica el tocilizumab evidenció beneficio significativo RR 0,39 (IC 95%) 0,34 a 0,45, este beneficio también sería significativa al evaluar el desenlace compuesto.

No obstante, a pesar de los resultados del metaanálisis efectuado; el Consenso considera no realizar una recomendación a favor o en contra de tocilizumab como inmunomodulador en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 dado el costo, disponibilidad limitada de la intervención, no aprobación actual por INVIMA para dicha indicación y el número necesario a tratar para prevenir un evento de muerte (27) o progresión a ventilación mecánica.

En caso de que se vaya a considerar su uso por parte de un grupo tratante el consenso invita a considerar los siguientes puntos:

- Haber descartado otros posibles focos de infección aparte del SARS-CoV-2/COVID-19.
- Paciente que continúe en deterioro a pesar de uso de corticoesteroides.
- Deterioro respiratorio (evidente requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en requerimiento de parámetros ventilatorios, en pacientes que ya se encuentran en ventilación mecánica).
- PCR mayor a 75 mg/L
- Discusión del caso por parte de una junta multidisciplinaria con la participación de al menos tres especialidades (hematología, infectología, medicina interna, pediatría, neumología, 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. 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 recuperación.

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):

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 o 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 cegamiento. 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.

Las primeras publicaciones sugirieron que el uso de remdesivir, en pacientes hospitalizados con neumonía, podía asociarse con mejoría de síntomas y del tiempo de recuperación⁶⁻¹⁰. Sin embargo, una revisión sistemática de la literatura de *Piscota et al.*, que incluyó 4 estudios clínicos controlados (2.296 pacientes) y dos series de casos, concluyó que hay escasez de estudios con adecuado poder estadístico para evaluar los efectos de remdesivir en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹¹.

Posteriormente, el estudio clínico más grande (SOLIDARITY) no encontró un efecto clínicamente relevante en mortalidad global, necesidad de ventilación mecánica invasiva o estancia hospitalaria¹².

El metaanálisis de la OPS del 19 de febrero de 2021, tras revisar la literatura, incluyendo el estudio SOLIDARITY, reportó que la certeza de la evidencia es baja y se necesita más información procedente de estudios con diseño adecuado por la incertidumbre que se muestra en los desenlaces, tales como, beneficios en mortalidad (RR 0,94, IC 95% 0,82 a 1,08); necesidad de ventilación mecánica invasiva (RR 0,65, IC 95% 0,39 a 1,11) y tiempo de resolución de síntomas (RR 1,17, IC 95% 1,03 a 1,33) y presencia de eventos adversos (RR 0,8 IC95% 0,48 a 1,33)³

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) 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.

Las especies de la familia de interferón (IFN) tipo 1: IFN alfa e IFN beta, tienen propiedades antivirales, son producidos por las células de la inmunidad al encontrarse con el virus inhibiendo la replicación viral y la traducción de proteínas¹. Está aprobado como medicamento para el manejo de la infección por hepatitis C crónica (IFN- α 2b), además hay evidencia previa que demuestra su efectividad contra la infección por SARS-CoV (2) y en combinación con ribavirina ha mostrado actividad antiviral contra el MERS-CoV³.

Desde el inicio de la pandemia, se empezaron múltiples ensayos clínicos, para evaluar la efectividad de varios medicamentos con propiedades antivirales, para el manejo de SARS-CoV-2/COVID-19, entre estos medicamentos el interferón, medicamento incluido en el estudio SOLIDARITY(4) que reclutó 2.050 pacientes en el brazo de intervención y 2.050 pacientes en el brazo control; en el metaanálisis de la OPS del 19 de febrero de 2021, se describieron 3 ensayos clínicos controlados que incluían 4.279 pacientes, donde se reporta que el Interferón beta-1a probablemente no reduce la mortalidad RR 1,04 (IC 95% 0,88 – 1,23), ni disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva: RR 0,98 (IC 95% 0,83-1,16) comparado con el tratamiento estándar (4)(6-7). Por otro lado, el IFN beta 1a, inhalado, podría incrementar la resolución de síntomas y mejoría al día 28, con un HR 2,19 (IC 95% 1,03- 4,69) al com-

pararse con el tratamiento estándar, siendo la calidad de la evidencia baja⁸. Ninguno de estos estudios informa eventos adversos asociados al uso de este medicamento.

En atención a la evidencia recientemente publicada, el grupo del Consenso considera que la administración de terapia a base de interferón sólo se debe hacer en el escenario de experimentos clínicos aprobados.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos neutralizantes empleados en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 derivaron del plasma convaleciente de un paciente recuperado de la enfermedad. Estos tienen la capacidad de unirse al dominio del receptor de proteína SPIKE (receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2) y en modelos animales se logró demostrar inhibición del virus, con menores cargas virales tanto en el tracto respiratorio superior como inferior¹³. Algunos de estos anticuerpos se han probado en pequeños estudios clínicos: casirivimab e imdemivab (REGN COV2) y bamlanivimab (Ly Cov555).

El uso de estas moléculas se fundamenta en la hipótesis de que si se logra inhibición del virus (medido en principio como disminución en carga viral) en forma temprana, se podría tener menor cantidad de desenlaces desfavorables como formas severas de la enfermedad, requerimiento de internación en cuidado intensivo e incluso mortalidad).

REGNCOV2¹⁴ fue probado en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los primeros 7 días de presentación, y con una PCR positiva no mayor a 72 horas. Se aleatorizaron pacientes a recibir una dosis de 2,4 gr, 8 gr o placebo. El desenlace primario fue la caída en carga viral entre el día 1 al día 7, y la frecuencia de consultas médicas por la enfermedad hasta el día 29. En los primeros 275 pacientes evaluados, aquellos que recibieron REGN COV2 tuvieron mayor disminución en carga viral comparado con los de placebo; se documentó además que aquellos pacientes que no mostraron seroconversión temprana frente al virus, tuvieron menor probabilidad de disminuir la carga viral. Solo un pequeño número de pacientes requirió consultas hospitalarias, en total 12, siendo más frecuente en el grupo que recibió placebo.

Por su parte Chen et al.¹⁵, evaluaron 3 dosis de bamlanivimab (LY CoV555), 700 mg, 2,8 g y 7000 gr en 452 pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en promedio 4 días después del inicio de los síntomas: 309 recibieron el fármaco y 143 placebo. Se documentaron reducciones en los niveles de RNA nasofaríngeo después de 3 días de tratamiento en todos los grupos intervenidos en comparación al placebo; la frecuencia de hospitalización fue de 1,6% en el grupo intervenido vs. 6,3% en el grupo placebo.

Estas moléculas se han probado también en pacientes hospitalizados, no encontrando ninguna utilidad por lo que se suspendieron los estudios clínicos en este escenario¹⁶.

Ivermectina

A pesar de que 22 ensayos controlados aleatorizados han evaluado el papel de la ivermectina en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, solo 7 de estos estudios han evaluado desenlaces clínicamente relevantes. La estimación agrupada sugiere que hay reducción de la mortalidad con el uso de ivermectina, pero la certeza de la evidencia es muy baja por las limitaciones metodológicas y el pequeño número de eventos. Por lo tanto, aún existe incertidumbre respecto a los beneficios o riesgos para la salud al utilizar este medicamento contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Es necesario obtener más evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra de este medicamento¹⁷.

Tenofovir

Observaciones provenientes de estudios retrospectivos de España y la provincia de Cabo Occidental en Suráfrica sugirieron que el uso de tenofovir + emtricitabina ejercía un factor protector para infección, severidad y muerte por SARS-CoV-2/COVID-19. En primera instancia, en una cohorte de 77.590 pacientes seropositivos para VIH en tratamiento antirretroviral de 60 hospitales españoles, *Del Amo et al.*, analizaron 236 casos con coinfección confirmada por SARS-CoV-2 por PCR, observando que quienes recibían tratamiento basado en tenofovir disoproxil/emtricitabina (TDF/FTC), tuvieron menores tasas de infección, hospitalización, ingreso a UCI y muerte frente a combinaciones de otros análogos, incluido tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC), reportando cero casos para los dos últimos desenlaces¹⁸. Adicionalmente, en la provincia del Cabo Occidental, *Davies et al.*, observaron que entre los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en 420 personas viviendo con VIH en TAR los últimos 12 meses, la mortalidad fue menor en pacientes con TDF (vs. abacavir/zidovudina) (aHR: 0,42; IC del 95%: 0,22; 0,78) sin diferencia para otros antirretrovirales. Los autores consideran esta asociación con TDF como una posible variable confusora dado su uso preferido en todo paciente con VIH a menos que haya alguna contraindicación¹⁹. En contraste, *Vizcarra et al.*, describieron en una cohorte prospectiva también en Madrid 37 (73%) pacientes en tratamiento con tenofovir antes del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en comparación con 487 (38%) de aquellos sin dicha infección ($p=0,0036$), sugiriendo ausencia de protección con el uso de combinaciones con tenofovir. El tamaño de muestra fue pequeño y la mayoría de los pacientes recibieron TAF/FTC ($n=72$) y solo 1 TDF/FTC²⁰.

Estas observaciones han motivado el desarrollo de varios estudios con tenofovir en intención tanto profiláctica como terapéutica en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 7 registrados en clinicaltrials.gov, de los cuáles hay dos colombianos, uno en cada indicación, ambos bajo la autoría de la Universidad Pontificia Javeriana²¹. En el contexto de profilaxis pre-exposición, *Ayerdi et al.*, condujeron en Madrid un estudio observacional de corte transversal para determinar la prevalencia de SARS-CoV-2 mediante detección

de anticuerpos entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres transgénero con o sin uso de TDF/FTC o TAF/FTC para PrEP (profilaxis pre-exposición) en poblaciones con similar riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. La seroprevalencia de SARS-CoV-2 fue mayor en el grupo en PrEP, 15,0% (IC95%, 12,0–18,4) en comparación a 9,2% (IC95%, 5,9–13,5) en el grupo sin PrEP ($P=0,026$), sin diferencias por el tenofovir usado o el nivel de adherencia a PrEP²². Los autores no establecen hipótesis sobre estos hallazgos.

En resumen, los resultados de los estudios observacionales no permiten concluir la existencia de una asociación entre el uso de tenofovir (TDF o TAF) solo o en combinación con emtricitabina en la prevención o tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, por lo cual no se emite una recomendación al respecto.

Sofosbuvir/Daclatasvir

Sofosbuvir (SOF) es un análogo de nucleótidos dirigido contra la polimerasa del VHC, NS5B y ampliamente utilizado para tratar la hepatitis C (VHC); también es capaz de suprimir a otras familias de virus de ARN de cadena positiva. *Ju et al.*, demostraron que la forma activa de trifosfato de Sofosbuvir se incorpora mediante polimerasas de baja fidelidad y ARN polimerasa dependiente del ARN SARS-CoV (RdRp), y bloquea la incorporación adicional por estas polimerasas²³. Sofosbuvir, en combinación con daclatasvir o ledipasvir (SOF/LDV), es seguro y bien tolerado a 400 mg diarios en un régimen terapéutico de 12 semanas en pacientes con VHC. Se han publicado 4 ensayos clínicos con el uso de sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DCV) y uno con sofosbuvir/ledipasvir, todos realizados en Irán. En el análisis conjunto de los cuatro estudios en un metaanálisis reciente que evaluó el uso de sofosbuvir/velpatasvir, la tasa de recuperación clínica fue del 88,9% (105/118) en el grupo que recibió tratamiento a base de sofosbuvir/daclatasvir, y solo del 73,2% (82/112) en el grupo control. La tasa global de recuperación clínica en el tratamiento con sofosbuvir/daclatasvir fue mayor que la del grupo de control (RR, 1,20; IC95%, 1,04–1,38)²⁴. También se observó diferencia significativa en mortalidad a favor del grupo tratado con SOF/DCV (5,4% [5/92] vs 20,2% [17/84]; RR, 0,31; 95% CI, 0,12–0,78), así mismo, en menores tasas de requerimiento de UCI (10,2% vs 33,3%; RR, 0,33; 95% CI, 0,15–0,72) en los dos estudios que reportaron este desenlace (25,26) o de ventilación mecánica^{25,27}; sin embargo, las características de los estudios variaron en su diseño: un estudio no fue aleatorizado (SOF/DCV + hidroxiclороquina (HCQ)) vs. HCQ + lopinavir/ritonavir (LPV/r) + ribavirina (RBV)²⁶ en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, uno fue aleatorizado en un solo centro con pacientes moderados (SOF/DCV + RBV vs HCQ + LPV/r +/- RBV) (25), otro fue multicéntrico con pacientes moderados a severos (SOF/DCV + HCQ ± LPV/r vs HCQ ± LPV/r) (27) y uno aleatorizado a doble ciego comparado con placebo con pacientes ambulatorios (SOF/DCV + HCQ vs HCQ)²⁸. Este último, de diseño más riguroso, no demostró beneficios en resolución de síntomas frente a los controles luego de 7 días de tratamiento.

Un estudio con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve o moderado aleatorizó SOF/LDV en comparación con el cuidado estándar, observando una resolución de síntomas más rápido en el grupo experimental (2 vs. 4 días, $p=0,02$), pero sin efectos en la estancia en UCI o en mortalidad²⁹.

En conclusión, la dirección de la evidencia apunta a un beneficio del uso principalmente de la combinación de sofosbuvir/daclatasvir, en pacientes hospitalizados con sintomatología moderada a severa, con un grado de certeza baja por la variabilidad de los esquemas usados en los grupos tratados y controles. Se requieren más ensayos clínicos aleatorizados en poblaciones bien caracterizadas y comparativos con placebo o con el estándar actual de cuidado para emitir recomendaciones en el uso de combinaciones basadas en sofosbuvir.

Vitamina C, D y Zinc

Vitamina C

Los estudios aleatorizados son sólo dos, en el primer estudio, que se encuentra en el momento como preimpreso, publicado en Research Square, *Zhang J et al.*, presentan los datos de un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento y controlado, realizado en 3 hospitales de la provincia de Hubei, en China, en la que asignaron en una proporción 1:1 la administración intravenosa de altas dosis de vitamina C (12 g cada 12 horas) endovenosa por 7 días, en una infusión de 4 horas cada dosis, vs. agua bacteriostática para inyección en la misma vía teniendo como desenlace primario los días libres de ventilación mecánica en 28 días, y como desenlaces secundarios la mortalidad a 28 días, la falla orgánica, y la progresión a la inflamación.

Se enrolaron 54 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 crítica. No se encontró diferencia entre los dos grupos en los días libres de ventilación mecánica, sin embargo, los pacientes en el grupo que recibió altas dosis de vitamina C endovenosa mostraron un aumento constante en la relación PaO₂/FiO₂, siendo para el día 7 de 229 mmHg vs 151 mmHg para el grupo que recibió placebo. Los pacientes con un puntaje SOFA ≥ 3 en el grupo de tratamiento mostraron una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días ($P=0,05$) en el análisis de sobrevida univariado. Los niveles de IL-6 en el grupo que recibió tratamiento fueron menores en comparación con el grupo placebo. (19,42 vs 158; IC 95% - 301-71 a -29,79; $P=0,04$) al día 7³⁰.

En otro estudio publicado en *Kumari et al.*, acerca del papel de la vitamina C como terapia adyuvante en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que fue realizado en Pakistán, los investigadores compararon el uso de una dosis de 50 mg/k/día de vitamina C intravenosa vs. terapia estándar para pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel de atención. El estudio no fue enmascarado, pero sí aleatorizado, en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con las guías nacionales de salud de Pakistán. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al uso de antipiréticos, dexametasona y antibióticos profilácticos.

Se compararon entre los grupos el número de días requeridos para la desaparición de los síntomas, el número de días de hospitalización, y la mortalidad. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 quienes recibieron vitamina C endovenosa estuvieron libres de síntomas más tempranamente ($7,1 \pm 1,8$ vs. $9,6 \pm 2,1$ días, con valor de $p: <0,0001$) y pasaron menos días en el hospital ($8,1 \pm 1,8$ vs. $10,7 \pm 2,2$ días, valor de $p: <0,0001$) comparados con aquellos quienes recibieron únicamente terapia estándar. Sin embargo, la diferencia global respecto de la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad entre el brazo de la intervención y el de placebo no fue estadísticamente significativa³¹.

Ambos estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos, desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, infección y eventos adversos, por lo que el grado de certeza es muy bajo para los primeros 3 desenlaces, excepto para el de desarrollo de infección sintomática y eventos adversos, ya que no hay información al respecto.

Vitamina D

Existen 3 ensayos clínicos controlados que buscan indagar el beneficio de la administración de vitamina D en pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19.

En el primer estudio, *Castillo et al.*, realizado en el Hospital Universitario Reina Sofía, de Córdoba, España, se estudiaron 76 pacientes consecutivos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, con cuadro de infección respiratoria aguda, confirmada por un patrón radiológico de neumonía viral y por una PCR positiva para SARS-CoV-2 que al ingreso tenía un puntaje > 1 en la escala de severidad CURB65, por la cual se recomienda hospitalización. Se realizó administración en proporción 2:1 de calcifediol, dosis al día 0 de 0,532 mg, seguida de dosis de 0,266 mg en los días 3 y 7, seguido de dosis semanal hasta el alta, o el ingreso a la UCI. Todos recibieron manejo adicional con hidroxiclороquina y azitromicina por 5 días. Un total de 50 pacientes adultos fueron tratados con calcifediol, mientras que 26 no lo recibieron. Uno de los tratados requirió ingreso a UCI (2%), mientras que de los 26 no tratados, 13 requirieron ingreso a UCI (50%), valor de p X² Fischer test $p < 0,001$.

El análisis univariado estimó un OR para ingreso a UCI en pacientes con calcifediol vs. no calcifediol de 0,02 (IC 95% de 0,002 – 0,17). El análisis multivariado estimó un OR para ingreso a UCI en pacientes con calcifediol vs. no calcifediol (ajustado por hipertensión y diabetes mellitus tipo 2) de 0,03 (IC 95%: 0,003 – 0,25). De los pacientes tratados con calcifediol, ninguno murió, y todos fueron egresados sin complicaciones. Los 13 pacientes no tratados con calcifediol, quienes no ingresaron a UCI, fueron egresados, al igual que 11 de los 13 que sí ingresaron a UCI. Dos de los pacientes ingresados a UCI fallecieron. No mencionan acerca del uso de esteroides en los dos grupos y no se realizó medición basal posterior al manejo de niveles de vitamina D³².

Rastogi et al., reportaron un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo en individuos asintomáticos o con síntomas leves de infección por SARS-CoV-2 confirmada por detección de ARN, quienes tuvieran deficiencia de vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ ng/ml}$).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir diariamente 60.000 UI de colecalciferol (nanogotas orales) por 7 días con el objetivo terapéutico de obtener niveles de $25(\text{OH})\text{D} > 50\text{ ng/ml}$ (grupo de intervención) o placebo (grupo control). Fueron excluidos los pacientes que necesitaban ventilación invasiva o que tuvieran comorbilidades significativas. Los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ fueron evaluados al día 7, y la suplementación con colecalciferol fue continuada para aquellos con niveles de $25(\text{OH})\text{D} < 50\text{ ng/ml}$ en el brazo de intervención. Se realizaron mediciones periódicas de ARN de SARS-CoV-2 y de marcadores inflamatorios como fibrinógeno, dímero D, procalcitonina, Proteína C reactiva y ferritina.

El desenlace evaluado fue la proporción de pacientes con ARN para SARS-CoV-2 negativo antes del día 21, y el cambio en los marcadores inflamatorios. Un total de 40 individuos positivos para ARN de SARS-CoV-2 fueron aleatorizados; 16 en el grupo de intervención y 24 en el grupo de control.

Los niveles séricos basales de $25(\text{OH})\text{D}$ fueron de 8,6 (7,1 a 13,1) en el grupo de intervención y 9,54 (8,1 a 12,5) ng/ml en el grupo control ($p=0,730$). Diez de los 16 pacientes pudieron lograr niveles de $25(\text{OH})\text{D} > 50\text{ ng/ml}$ para el día 7, y otros dos para el día 14. Los niveles de vitamina D fueron de 51,7 (48,9 a 59,5) ng/ml en el grupo de intervención, y de 15,2 (12,7 a 19,5) ng/ml en el grupo control ($p<0,001$).

Diez de los participantes en el grupo de intervención (62,5%), y 5 de los participantes en el grupo control (20,8%) fueron documentados como ARN negativos (diferencias entre grupos estadísticamente significativas: $p<0,018$). Los niveles de fibrinógeno disminuyeron significativamente con la suplementación de colecalciferol (diferencia entre los grupos 0,70 ng/ml ; $P=0,007$) a diferencia de otros biomarcadores inflamatorios.

En conclusión, una mayor proporción de individuos con deficiencia de vitamina D con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se volvieron negativos para el ARN del SARS-CoV-2 con una disminución significativa del fibrinógeno con la suplementación de colecalciferol en dosis altas, pero no de los otros biomarcadores³³.

Por último, *Murai et al.*, compararon la suplementación con dosis única de 200.000 UI de vitamina D3 con placebo en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID19 severo. En total participaron 114 pacientes en el grupo de intervención, y 118 pacientes en el grupo control. Los resultados encontraron que la administración de vitamina D3 fue segura y efectiva en incrementar los niveles séricos de 25OH vitamina D, pero no redujo los días de estancia hospitalaria, ni cualquiera de los otros desenlaces clínicamente relevantes comparados

con placebo, entre los que se incluyen mortalidad, ingreso a UCI, tiempo de estancia en UCI, requerimiento de ventilación mecánica, creatinina, calcio, proteína C reactiva y dímero D³⁴.

Los dos primeros estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, presencia de infección sintomática y eventos adversos, mientras que en el tercer estudio el sesgo fue bajo para los mismos desenlaces. Sin embargo, el grado de certeza en general de la evidencia es bajo para mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y eventos adversos.

Zinc

Se han realizado 2 experimentos clínicos controlados en pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 tanto leves como críticos. En el primer estudio, en el momento en estado preimpreso *Hassan et al.*, informan que bajo el supuesto de que la deficiencia de zinc contribuye a la pérdida del gusto y el olfato en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se propuso evaluar los niveles de zinc en pacientes con diferentes severidades de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con y sin disfunción olfatoria, y adicionalmente evaluar el efecto de la administración de zinc en la recuperación de la disfunción del olfato. Se incluyeron 134 pacientes con infección confirmada por RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19. Se tomaron los niveles séricos de zinc para todos los pacientes infectados. De estos, 105 pacientes fueron detectados con anosmia y/o hiposmia, quienes fueron categorizados en forma aleatoria en dos grupos. El primer grupo incluyó 49 pacientes que recibieron zinc, y un segundo grupo de 56 pacientes que no recibieron zinc. Se hizo seguimiento de todos los pacientes hasta la recuperación del olfato y el gusto, así como se estableció el tiempo que tarda la completa recuperación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En 105 casos (78,4%) se encontraron alteraciones olfatorias. Los niveles séricos de zinc no fueron diferentes en los diferentes subgrupos sin importar la severidad de la enfermedad o la presencia o ausencia de disfunción olfatoria y/o gustatoria, ($p>0,05$).

La duración media de la recuperación de la función olfatoria y/o gustatoria fue menor en forma significativa en aquellos que recibieron zinc que en aquellos que no lo recibieron ($p<0,001$), sin que difiera la recuperación completa de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 entre los grupos ($p>0,05$)³⁵.

Abd-Elsalam et al., evaluaron el efecto de combinar la cloroquina/hidroxicloroquina con el zinc en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a través de un ensayo clínico aleatorizado realizado en 3 hospitales universitarios de Egipto. Se estudiaron 191 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 los cuales fueron aleatorizados a dos grupos: 96 pacientes pertenecen al grupo I que recibió hidroxicloroquina y zinc, y 95 pacientes del grupo II que sólo recibió hidroxicloroquina. Los objetivos primarios fueron recuperación dentro de 28 días, necesidad de ventilación mecánica, y muerte. No se encontraron diferencias después de

28 días en la recuperación clínica, así como en la necesidad de ventilación mecánica y la tasa de mortalidad global entre los dos grupos. Los suplementos de zinc no mejoraron la eficacia clínica de la hidroxiquina³⁶.

Ambos estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, infección y eventos adversos, por lo que el grado de certeza es muy bajo para los primeros 3 desenlaces, excepto para el de desarrollo de infección sintomática y eventos adversos, ya que no hay información al respecto.

Dióxido de cloro

Se han emitido diferentes alertas sanitarias por las agencias mundiales como la FDA (37), y la AEMPS³⁸ para evitar la comercialización y promoción de productos a base de dióxido de cloro (ej. solución milagrosa o *Mineral Miracle Solution*). Desde el año 2015 el INVIMA registra una alerta ya que su uso se promociona para una cantidad de enfermedades⁽³⁹⁾. Con el surgimiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se reporta nuevamente la alerta sanitaria (40). Allí se menciona que el dióxido de cloro no es reconocido como medicamento por ninguna agencia sanitaria, tampoco se encuentra incluido en norma farmacológica y a la fecha no existe ninguna solicitud o registro sanitario vigente de algún producto con este principio activo, tampoco se encuentra ningún protocolo de investigación clínica registrado⁴⁰.

Estos productos tienen efectos tóxicos en el cuerpo humano si se ingieren o se aplican en piel y mucosas, por lo mismo la Organización Panamericana de la Salud (OPS) invita a denunciar el uso, promoción y distribución de productos a base de dióxido de cloro, clorito de sodio, hipoclorito de sodio o derivados que aluden efectos curativos mediante su ingesta. En dicho comunicado la OPS es clara en no recomendar la utilización de productos a base de dióxido de cloro o clorito de sodio por vía oral o parenteral en pacientes con sospecha o diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ni en ningún otro caso, porque no hay evidencia sobre su eficacia y la ingesta o inhalación de estos productos podría ocasionar graves efectos adversos⁴¹.

En septiembre de 2020 se publica una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad y seguridad del uso de dióxido de cloro y sus derivados en prevención y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Sin embargo, en la revisión no se identificaron estudios publicados ni en proceso de publicación que evalúen el uso de dióxido de cloro o derivados, administrado por vía oral, venosa o inhalada⁴².

Nitazoxanida

La nitazoxanida, es una pequeña molécula (nitrotriazolil-salicilamida) antiprotozoaria⁴³, actualmente aprobada para el tratamiento de la diarrea causada por los protozoos *Cryptosporidium* y *Giardia* en pacientes adultos y niños immuno-

competentes. Ha demostrado un amplio espectro y eficacia antiviral *in vitro*, contra un sin número de virus incluyendo el virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, coronavirus (CoV), rotavirus, norovirus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis japonesa y el virus de la inmunodeficiencia humana. Algunos estudios han sugerido el rol potencial clínico de la nitazoxanida en el manejo de la gastroenteritis, hepatitis e influenza. Se han documentado hallazgos significativos en la posibilidad de la nitazoxanida en promover un balance entre la respuesta pro-inflamatoria y anti-inflamatoria en humanos, lo cual juega un papel fundamental en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, donde existe un aumento significativo en la respuesta hiper inflamatoria y liberación de citoquinas^{44,45}.

A la fecha solo hay una publicación del efecto e impacto de la nitazoxanida en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se diseñó un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, placebo controlado, ingresando pacientes adultos con más de 3 días de inicio de los síntomas por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (tos seca, fiebre y/o fatiga). Luego de la confirmación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por RT-PCR de muestra nasofaríngea, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tanto nitazoxanida (500 mg) o placebo, 3 veces al día por 5 días. El desenlace primario fue la resolución completa de los síntomas. Desenlaces secundarios fueron la carga viral, exámenes de laboratorio, biomarcadores séricos de inflamación y tasa de hospitalización; también, se evaluaron los efectos adversos. De junio 8 a agosto 20, 2020, 1.575 pacientes fueron evaluados. De estos, 392 (198 placebo, 194 nitazoxanida) fueron analizados. El tiempo medio desde el inicio de síntomas hasta la primera dosis del estudio fue 5 (4-5) días. Luego de la visita del 5 día del estudio, la resolución de los síntomas no difiere entre los brazos de la nitazoxanida y el placebo. Las muestras recogidas fueron negativas para SARS-CoV-2 en 29,9% de los pacientes con nitazoxanida versus 18,2% en el grupo placebo (p=0,009). La carga viral fue también reducida luego de la nitazoxanida comparado con placebo (p=0,006). El porcentaje de reducción de la carga viral desde el inicio al final de la terapia fue más alto con nitazoxanida (55%) que con el placebo (45%) (p=0,013). Otros desenlaces secundarios no difirieron de forma significativa. No se observaron eventos adversos serios en ambos grupos. En pacientes con enfermedad leve por SARS-CoV-2/COVID-19, la resolución de los síntomas no difiere entre los grupos de nitazoxanida y el placebo luego de 5 días de la terapia⁴⁶.

Estatinas

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes con efecto pleiotrópico como antioxidantes y antiinflamatorios. Se ha considerado desde la plausibilidad biológica un fármaco a investigar como alternativa de manejo para SARS-CoV-2/COVID-19, dada su capacidad para bloquear vías inflamatorias a través de MYD88 y frustrar la activación del factor de necrosis

tumoral, aumenta los niveles del receptor ACE-2 soluble por lo que disminuiría la unión a los receptores celulares fundamentales para la invasión a las células del hospedero y además pueden unirse a la proteasa viral de forma análoga a los antivirales inhibidores de esta enzima⁴⁷.

Por otra parte el efecto de las estatinas sobre las membranas celulares, induciendo incorporación de moléculas de colesterol exógeno, conllevaría a favorecer la invasión viral e inclusive podrían potenciar la activación del inflamósoma con consecuentes incrementos de citoquinas inflamatorias y cuadros de mayor gravedad⁴⁸.

Las estatinas actualmente no están contempladas en la lista de alternativas terapéuticas de la OMS (Organización mundial de la salud)³, sin embargo su utilidad clínica ha sido evaluada en diversos estudios observacionales, sin existir aún un ensayo clínico aleatorizado que evalúe su beneficio. Una revisión sistemática con metaanálisis, con corte a Julio de 2020 reporta una disminución del riesgo de enfermedad grave o muerte en usuarios de estatinas, no obstante, con una muy alta heterogeneidad entre sus estudios I2:71%, y algunos con riesgos de sesgos importantes⁴⁸, una nueva revisión sistemática con metaanálisis con fecha de corte a septiembre de 2020 incluyó 7 estudios considerando tratamiento con estatinas previo o iniciado durante la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, para el desenlace de progresión a enfermedad grave o muerte el riesgo fue menor en el grupo de uso de estatinas vs. no uso (OR: 0,59; 95% IC: 0,35 a 0,99); con alta heterogeneidad (60%) sin embargo 6 de los 7 estudios incluidos no muestran significancia estadística en forma individual⁴⁹. Por su parte el estudio con más peso en dicha revisión incluyó 1.296 pacientes de los cuales 648 usaban estatinas en forma rutinaria antes del ingreso, encontrando beneficio en el desenlace de mortalidad con disminución del riesgo de 52%⁵⁰.

Actualmente no hay evidencia concluyente que oriente a dar tratamiento de rutina con estatinas, pudiese ser más importante el efecto benéfico en quienes ya las consumen por otra indicación, especialmente en individuos con diabetes mellitus⁵¹ o con dislipidemia⁵². Por lo tanto, no hay suficientes elementos que fundamenten dar una recomendación al respecto o no del uso de estatinas, pero si a evitar suspender el tratamiento en quienes vienen usándolas.

Corticoides

Los pacientes que cursan con neumonía grave por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen alta probabilidad de progresión rápida a insuficiencia respiratoria aguda, asociada a una respuesta inflamatoria exagerada, la cual puede derivar en SDRA y/o disfunción orgánica múltiple⁵³. Se ha postulado que la hiperinflamación en la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 podría ser un factor de gravedad susceptible de intervenciones terapéuticas específicas⁵⁴. En estudios retrospectivos, se ha buscado demostrar que la inflamación sistémica se asocia con desenlaces adversos y cómo su intervención con esteroides puede mitigar el daño de órganos.

En junio de 2020 se publicaron los resultados preliminares (55) 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 IC95 % 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 a 0,78), más de 7 días de síntomas (RR: 0,68; IC 95% 0,58 a 0,80). Los autores justifican el uso de bajas dosis de esteroides, porque las dosis altas pueden ser más dañinas que útiles, porque la administración del medicamento puede ser en un momento en donde el control de la replicación viral es primordial y la inflamación es mínima. Describen estudios en donde el aclaramiento es más lento del ARN viral en pacientes con SARS, MERS e influenza que fueron tratados con glucocorticoides sistémicos, pero realmente se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

La administración temprana de dexametasona en altas dosis reduce la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad general en pacientes con SDRA moderado a grave. En un ensayo controlado, aleatorizado, multicéntrico en una red de 17 unidades de cuidados intensivos (UCI) en hospitales de España en pacientes con SDRA moderado a grave (definido como PAFI de 200 mm Hg o menos con una presión positiva al final de la espiración de 10 cm H₂O o más, y FiO₂ de 0,5 o más, a las 24 horas del inicio del SDRA) (56). Los pacientes recibieron placebo (138 pacientes) o dexametasona (139 pacientes) en una dosis intravenosa de 20 mg una vez al día del día 1 al día 5, que se redujo a 10 mg una vez al día del día 6 al día 10. Los pacientes de ambos grupos fueron ventilados con ventilación mecánica protectora pulmonar. El número medio de días sin ventilador fue mayor en el grupo de dexametasona que en el grupo de control (diferencia entre grupos 4,8 días (IC 95% 2,57 a 7,03; p<0,0001). A los 60 días, habían muerto 29 (21%) pacientes en el grupo de dexametasona y 50 (36%) pacientes en el grupo de control (diferencia entre grupos -15,3% (-25,9 a -4,9); p=0,0047). Un protocolo similar

de altas dosis de dexametasona (20 mg diarios por 5 días, y luego 10 mg por otros 5 días), fue estudiado para determinar si aumenta el número de días sin ventilador entre los pacientes con SDRA asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁵. En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, realizado en 41 unidades de cuidados intensivos (UCI) en Brasil, se evaluaron un total de 299 pacientes; los pacientes aleatorizados al grupo de dexametasona tuvieron una media de 6,6 días sin ventilador (IC 95%, 5,0-8,2) durante los primeros 28 días frente a 4,0 días sin ventilador (IC del 95%, 2,9-5,4) en el grupo de atención estándar (diferencia, 2,26; IC95%, 0,2 a 4,38; $p=0,04$). A los 7 días, los pacientes del grupo de dexametasona tenían una puntuación SOFA media de 6,1 (IC del 95%, 5,5-6,7) frente a 7,5 (IC del 95%, 6,9 a 8,1) en el grupo de atención estándar (diferencia, -1,16; IC del 95%, -1,94 a -0,38; $p=0,004$). No hubo diferencias significativas en los resultados secundarios de mortalidad por todas las causas a los 28 días, y duración de la ventilación mecánica a los 28 días. Treinta y tres pacientes (21,9%) en el grupo de dexametasona frente a 43 (29,1%) en el grupo de atención estándar experimentaron infecciones secundarias.

También han sido estudiadas la hidrocortisona y la metilprednisolona en la neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Un metaanálisis prospectivo de ensayos aleatorizados con el uso de diferentes corticosteroides estimó la asociación entre la administración, en comparación con la atención habitual o placebo, y la mortalidad por todas las causas a los 28 días en pacientes hospitalizados en estado crítico con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado⁵⁷. Se tomaron datos de 7 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de los corticosteroides en 1.703 pacientes críticamente enfermos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Los ensayos se realizaron en 12 países desde el 26 de febrero de 2020 hasta el 9 de junio de 2020, y la fecha del seguimiento final fue el 6 de julio de 2020. Los pacientes habían sido asignados al azar para recibir dexametasona, hidrocortisona o metilprednisolona sistémica (678 pacientes) o para recibir atención habitual o placebo (1.025 pacientes). Hubo 222 muertes entre los 678 pacientes asignados al azar a corticosteroides y 425 muertes entre los 1.025 pacientes asignados al azar a atención habitual o placebo (OR de resumen, 0,66 (IC 95%, 0,53 a 0,82); $p<0,001$ basado en un metaanálisis de efectos fijos). El OR resumido de efectos fijos para la asociación con la mortalidad fue 0,64 (IC95%, 0,50 a 0,82; $p<0,001$) para la dexametasona en comparación con la atención habitual o placebo (3 ensayos, 1.282 pacientes y 527 muertes), el OR fue 0,69 (IC95%, 0,43 a 1,12; $p=0,13$) para la hidrocortisona (3 ensayos, 374 pacientes y 94 muertes), y el OR fue 0,91 (IC del 95%, 0,29-2,87; $p=0,87$) para la metilprednisolona (1 ensayo, 47 pacientes y 26 muertes). En el análisis de sensibilidad por subgrupos en cuanto a la mortalidad, se encontró beneficio independiente de la edad y sexo, en pacientes tanto hospitalizados, como en cuidado intensivos en ventilación mecánica, pero no en los pacientes quienes reciben catecolaminas y tienen menos de 7 días de inicio de los síntomas.

El grupo español también comparó los resultados entre los pacientes tratados con corticosteroides tempranos (antes o dentro de las primeras 48 h del ingreso a la UCI) con aquellos que no recibieron corticosteroides tempranos (grupo retardado) o ningún corticosteroides en absoluto (grupo nunca), y también comparó el uso de bajas dosis de esteroides definido como: metilprednisolona $<1\text{mg}/\text{k}/\text{día}$ o dexametasona menor o igual a $0,12\text{mg}/\text{k}/\text{d}$ vs. las dosis moderadas o altas (dosis mayores a las anteriores). Se trató de un estudio de cohorte, multicéntrico, prospectivo, en pacientes adultos críticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ingresados en UCI entre marzo y junio de 2020⁵⁸. Un total de 691 pacientes de 882 (78,3%) recibieron corticosteroides durante su estancia hospitalaria. Los pacientes tratados con corticosteroides tempranos ($n=485$) tuvieron una menor mortalidad en la UCI (30,3% vs. nunca 36,6% y demorada 44,2%) y menor mortalidad a los 7 días (7,2% vs. nunca 15,2%) en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento temprano. También tuvieron un mayor número de días sin ventilador, menos estadía en la UCI y menos infecciones secundarias que los pacientes tratados con retraso. La mortalidad en la UCI fue menor cuando se utilizaron dosis moderadas a altas de corticosteroides (26,9% frente a 32,8% con dosis bajas; HR 0,58; IC 95%: 0,45 a 0,75).

Meduri y otros autores promueven el uso prolongado de los esteroides en el SDRA moderado y severo con metilprednisolona, con un bolo inicial de $1\text{mg}/\text{kg}$ y luego una infusión de $1\text{mg}/\text{k}/\text{d}$ por 14 días o antes si el paciente es liberado del ventilador, con base en un principio farmacológico en que los perfiles de concentración-tiempo logran una exposición óptima, principalmente en fases tempranas del SDRA cuando la fibroproliferación aún se encuentra en la fase inicial (con predominio del procolágeno tipo III). A su vez proponen un desescalonamiento a la mitad de la dosis ($0,5\text{mg}/\text{k}/\text{d}$) entre los días 15 y 21, con desmonte posterior entre el día 22 y 28, con el fin de recuperar el eje hipotalámico-pituitario-adrenal⁵⁹. Están pendientes los resultados de este protocolo en pacientes con SDRA moderado y severo por neumonía grave por SARS-CoV-2/COVID-19.

Como se reporta en la literatura, los esteroides han demostrado disminución de la mortalidad a 28 días, pero ¿es la mortalidad a los 28 días el mejor criterio de valoración en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?⁶⁰. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave a menudo requieren estancias prolongadas en la UCI y en el hospital, más allá del día 28, especialmente cuando reciben ventilación mecánica invasiva. En el estudio REMAP-CAP, la duración media de la estancia en la UCI fue de alrededor de 24 días y alrededor del 30% de los pacientes todavía estaban en la UCI el día 90. Finalmente, muchos pacientes desarrollan infecciones secundarias virales, bacterianas o fúngicas, que puede afectar el pronóstico; estas pueden ocurrir después del día 28 y, por lo tanto, no son evidentes en los análisis anteriores.

Si bien se tienen datos suficientes del beneficio de los esteroides en mortalidad a 28 días, se esperarán más estudios que comparen el tiempo de uso y si hay diferencia entre baja y moderadas-altas dosis.

Colchicina

La colchicina es un fármaco milenario, con algunos datos de su existencia 1500 AC cuando en unos papiros se describe el uso de Colchicum autumnale para el tratamiento analgésico y antiinflamatorio. En la actualidad tiene utilidad en algunas enfermedades como gota, pericarditis, enfermedad de Behcet y fiebre mediterránea familiar⁶¹.

En la inmunopatología de la infección por SARS-CoV-2 se describen 3 fases: infección temprana (replicación activa del virus en células blanco), fase pulmonar (se genera daño pulmonar por activación de respuesta inmunológica) y fase inflamatoria (que se genera por activación de moléculas de patrón asociados a patógenos); en esta última fase se presenta activación del inflamósoma que conduce a tormenta de citocinas, activación de neutrófilos y de fenómenos de trombosis. Por su mecanismo de acción se ha sugerido que la colchicina puede intervenir en este tipo de fenómenos. Durante la inflamación, los microtúbulos favorecen el movimiento (vía moléculas de adhesión celular MAC) sobre las superficies celulares; la colchicina bloquea la elongación de estos microtúbulos al inhibir el dímero de alfa/beta tubulina, afectando principalmente a los neutrófilos, células en las que se alcanzan mayor concentración del medicamento. También se ha demostrado que la colchicina disminuye la producción de citosinas al inhibir la activación del inflamósoma NLRP3; por este mecanismo se genera menor cantidad de IL1B, lo que conduce a la disminución de IL 6 y TNF con menor reclutamiento de células inflamatorias. Modelos en ratones muestran que la colchicina disminuye la liberación de alfa defensiva lo que potencialmente afecta procesos trombóticos; de igual forma por la afectación de los microtúbulos plaquetarios se podría tener menor agregación de estas células⁶².

Estos datos han llevado al estudio de esta molécula en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evaluando marcadores moleculares de inflamación⁶³ y en desenlaces clínicos. Un estudio observacional retrospectivo de 87 pacientes en unidad de cuidado intensivo mostró una posible disminución de riesgo de muerte en pacientes que recibieron colchicina (HR: 0,41 IC95% 0,17 a 0,98)⁴. En otro estudio observacional se compararon 105 pacientes hospitalizados que recibieron colchicina y cuidado estándar (para el momento del estudio lopinavir/ritonavir, Hidroxicloroquina y dexametasona) con 140 pacientes hospitalizados en manejo estándar; se reporta un posible beneficio en la mortalidad (84 Vs 64%)⁶⁴.

Sin embargo, el estudio de Deftereos et al. (GRECO 19) un ensayo clínico abierto aleatorizado, de 105 pacientes, que evalúa el efecto de colchicina en pacientes hospitalizados (en forma temprana) y se compara con cuidado usual. Los autores reportan una disminución en 2 puntos en el deterioro clínico medido por las escalas OMS; y se mostraron menores niveles de dímero D en el grupo que fue intervenido. A pesar de esto, no se reportaron efectos en favor de colchicina para mortalidad a 30 días o para requerimiento de ventilación mecánica⁶⁵.

Otro ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 72 pacientes hospitalizados, documentó una menor necesidad de oxígeno suplementario al día 7 (6 vs. 39%) y mayor probabilidad de egreso al día 10 (94 vs. 83%) en pacientes que reciben colchicina. Sin embargo, no se reportan diferencias en mortalidad, la calidad del estudio se ve comprometida por el tamaño de muestra ya que se afecta la precisión de los estimadores⁶⁶.

Actualmente se están realizando otros estudios clínicos; el instituto del Corazón de Montreal en un comunicado de enero 22 informó resultados preliminares del estudio COLCORONA; en este estudio se incluyeron pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID 19 (podrían tener o no confirmación con PCR). La intervención consistió en la administración de colchicina 0,5 mg 2 veces al día por 3 días seguida de 0,5 mg día hasta 30 días. El desenlace primario fue un desenlace compuesto (muerte u hospitalización por la enfermedad). Los autores informaron que el grupo que recibió colchicina tuvo una reducción del 21% en el riesgo de muerte u hospitalización en comparación con placebo, alcanzado significancia estadística en el análisis de 4.488 participantes, en 4.159 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (confirmado por PCR el desenlace primario) ocurrió en 4,6% y 6 % de pacientes con colchicina y placebo respectivamente (OR:0,75 IC 95%: 0,57 a 0,99). Sin embargo, al analizar solamente el desenlace de mortalidad no se favorece el uso de colchicina con un OR: 0,56 (IC 95% 0,19 a 1,66. El desenlace de requerimiento de hospitalización fue OR: 0,75 (IC95% 0,57 a 0,99) y para ventilación mecánica OR: 0,5 (IC 95% 0,23 a 1,07). Los eventos adversos serios se reportaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que recibieron placebo (4,9 colchicina vs. 6,3% placebo, p 0.05). La diarrea se reportó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que recibieron colchicina (13,7 vs. 7,3%). A pesar de ser un estudio con mayor número de pacientes, este estudio (COLCORONA) corresponde a un análisis interino con el 75% de los eventos para el desenlace primario, el número reducido de eventos reportados disminuye el poder del estudio y la ocurrencia eventos adicionales puede cambiar los resultados encontrados⁶⁷.

Teniendo en cuenta las limitaciones de la evidencia disponible, la incertidumbre del efecto y el desarrollo de varios estudios clínicos en curso, el consenso considera que la colchicina, aunque podría ser una intervención prometedora, en el momento solo se considerará por el panel de expertos como una molécula para uso en escenarios de estudios clínicos.

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

- Se recomienda no usar hidroxicloroquina o cloroquina en ningún escenario clínico en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Fuerte en contra

- Se recomienda no usar lopinavir/ritonavir en ningún escenario clínico en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte 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-CoV-2/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-CoV-2/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

- No se hace una recomendación ni a favor ni en contra del uso de tocilizumab como inmunomodulador en infección por SARS-CoV-2/COVID-19
- Se sugiere que la terapia con interferón B como antiviral en infección por SARS-CoV-2/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-CoV-2/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-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

Débil a favor

- Se sugiere que el uso de ivermectina como antiviral en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de **experimentos clínicos ambulatorios u hospitalarios aprobados.**

Débil a favor.

- Se sugiere que el uso de colchicina como antiinflamatorio en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

Débil a favor.

- No hay recomendación a favor o en contra del uso de estatinas en pacientes ambulatorios u hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Puntos de buena práctica:

- Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que vienen recibiendo crónicamente estatinas por otra indicación, especialmente aquellos con diabetes o dislipidemia deben seguir recibéndolas.
- Se recomienda que el uso de tenofovir/emtricitabina como antiviral en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

Fuerte a favor.

- Se sugiere que el uso de sofosbuvir/daclatasvir como antiviral en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

Débil a Favor.

- Se sugiere que el uso de vitamina C intravenosa como adyuvante en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sea en el escenario de experimentos clínicos ambulatorios u hospitalarios aprobados.

Débil a favor

- **No se emite recomendación** ni a favor ni en contra de la administración por vía oral de **vitamina D y zinc** en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

- Se recomienda no usar dióxido de cloro en ningún escenario clínico en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte en Contra.

- Se sugiere no usar nitazoxanida en ningún escenario clínico en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Débil en Contra.

- 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.
- Se recomienda el uso de dexametasona 6 mg/día o esteroides en dosis equivalentes únicamente en pacientes con hipoxemia, requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica, preferiblemente con más de 7 días desde el inicio de los síntomas.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica:

- No debe usarse corticoesteroides, con motivo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes sin requerimiento de oxígeno.
- Considerar el uso de corticoesteroides con otras indicaciones diferentes a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las que se considere eficaz (EPOC, crisis asmática, choque séptico con uso de vasopresores a dosis elevadas, insuficiencia adrenal etc.).
- Considerar el uso de dosis altas 20 mg dexametasona por día (protocolo CODEX) o 1 mg/kg por día de metilprednisolona en los casos con SDRA severo.
- Considerar el uso de profilaxis con ivermectina para evitar la hiperinfección por Strongyloides stercoralis, previo al uso de corticoesteroides.

- En pacientes en los que se documenta coinfección con Influenza el uso de oseltamivir es adecuado y debe considerarse el riesgo/beneficio del uso de dexametasona.

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

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 50.000 cel/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 Zunyo⁶⁸ con 72.314 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 síntomas⁶⁹ 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%⁷⁰. 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 dímero 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 tratamiento⁷¹.

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 autores 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 benefician 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.

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 casos⁷²⁻⁷⁶, desde la epidemia por influenza española a principios del siglo pasado, con una reducción de la mortalidad del 37% en el grupo control contra un 16% en el grupo que recibió producto sanguíneo⁷⁷. En la epidemia de SARS en 2004, se evaluó de nuevo el uso de plasma de pacientes convalecientes en un estudio en 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 clínicos^{78,79}. Una revisión sistemática con metaanálisis exploratorio en pacientes con SARS viral concluye que hay una reducción en mortalidad comparado con no intervención (OR: 0,25; IC95% 0,14 a 0,45; $I^2 = 0\%$). Sin embargo, es de mencionar, que los estudios fueron de baja calidad y carecían de un grupo control definido⁸⁰.

Los reportes iniciales de casos específicamente en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 eran escasos, informes de prensa mencionan mejoría en 245 pacientes; sin embargo, estos no fueron reportados en una revista científica. El primer reporte formalmente publicado en esta pandemia, corresponde una serie 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 ventilatorio⁸¹.

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 aprobó para el tratamiento de pacientes en ese estado. Sin embargo, existía 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 blanca. 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 ACE2. 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 avanzada. A pesar de estas preocupaciones, una publicación que analizó los desenlaces en 20.000 pacientes hospitalizados la incidencia de eventos adversos serios fue baja; incluyendo reacciones transfusionales <1%, eventos tromboembólicos <1% y eventos cardiovasculares alrededor del 3%⁸².

Un estudio retrospectivo multicéntrico en Estados Unidos, que analizó una cohorte de 3.083 pacientes, encontró que la transfusión de plasma de convalecientes no benefició a los pacientes en ventilación mecánica. Dentro de los pacientes que no estaban ventilados, quienes recibieron plasma con títulos altos de anticuerpos tuvieron menor mortalidad que quienes recibieron plasma con títulos bajos. Además, quienes lo recibieron en los tres primeros días del diagnóstico tuvieron menor riesgo de muerte⁸³. De este y los hallazgos de otros estudios⁸⁴, surge el enfoque del uso de plasma de convalecientes con alto título de anticuerpos tempranamente (dentro de los primeras 72 horas de inicio de los síntomas) en pacientes con particular alto riesgo de complicaciones de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

A pesar de las expectativas generadas por las observaciones retrospectivas y las series pequeñas; además de los argumentos teóricos sobre el posible beneficio de esta terapia^{76,85}, los múltiples estudios aleatorizados publicados no muestran un mayor beneficio con el uso de plasma de convalecientes en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2/COVID-19⁸⁶⁻⁸⁸.

Una revisión sistemática de Cochrane revisó la información de 4 estudios controlados (1 aleatorizado, terminado tempranamente, con 103 participantes; 3 estudios de intervención no aleatorizados, que incluyeron en total 236 participantes), para determinar la efectividad del plasma de pacientes convalecientes. Los pacientes del grupo control recibieron tratamiento estándar. No se encontró certeza en la disminución de muerte por cualquier causa RR: 0,89, IC95% 0,61 a 1,31; (muy baja certeza de evidencia), tampoco se pudo establecer con certeza que la terapia prolongó el tiempo a la muerte (HR: 0,74, 95% IC95% 0,30 a 1,82; estudios controlados: H: 0,46, IC95% 0,22 a 0,96; muy baja certeza de evidencia). Con respecto a la presentación de síntomas a los 7 o 14 días tampoco hay certeza del beneficio⁸⁴.

En el estudio argentino aleatorizado, doble ciego, el uso de temprano de plasma de convaleciente con alto título (>1:1000), el cual se encuentra en el 28% de la población de potenciales donantes, redujo en un 48% -60% el riesgo de enfermedad respiratoria severa (16 vs. 31%, $p = 0,03$) sin un aumento en efectos adversos. Con una reducción relativa en la mortalidad del 50%, aunque no estadísticamente significativa (2/80 vs 5/80, RR: 0,5, IC 95% 0,09 – 2,65)⁸⁹.

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.
- Se sugiere que la terapia con plasma convaleciente con títulos altos ($>1:1000$) solo puede ser considerada en forma temprana, dentro de las primeras 72 horas de inicio de los síntomas, en pacientes con alto riesgo de complicaciones por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 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/ventilación⁷¹.

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 mecánica⁹⁰.

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 respiratoria agudo (SDRA) o falla del órgano terminal⁷⁰.

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 enfermedad⁹¹. 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 Berlín⁹¹, 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 invasiva⁹².

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 experticia. 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 termomodulación 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.

Utilidad de la cánula de alto flujo como medida de soporte ventilatorio en el paciente adulto con sospecha o diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en insuficiencia respiratoria aguda

La cánula de alto flujo (CAF) ofrece flujos altos (hasta 60 litros/minuto) que aportan una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) constante que reduce el espacio muerto y produce una presión positiva que genera reclutamiento alveolar

y puede redistribuir el líquido alveolar⁹³⁻⁹⁶. Se ha reportado que, al generar aerosoles, aumenta el riesgo de contagio para el personal de salud⁹⁴, hasta el punto que se ha recomendado su uso en salas con presión negativa. Recientes publicaciones han establecido que la cánula de alto flujo genera una corta distancia de dispersión de aerosoles con lo cual, las medidas de distanciamiento, un adecuado equipo de protección personal y, donde estén disponibles, salas de presión negativa para dar seguridad a su uso⁹⁶. A pesar que la experiencia en la actual pandemia ha sido escasa, basada en series de casos, estudios retrospectivos y de metodología limitada, ha resultado ser promisorio en cuanto a la mejoría en la oxigenación y la tolerancia por el paciente⁹⁷. Sin embargo, hasta el momento no se ha establecido que la cánula de alto flujo evite la intubación. La CAF puede prolongar la decisión de intubación y al favorecer la lesión pulmonar autoinducida (P-SILI) por aumento del esfuerzo inspiratorio. Por lo anterior, es necesario un estricto y estrecho monitoreo del paciente durante una o dos horas para definir si ha habido mejoría o no mientras se realizan estudios que demuestren que evita la intubación y genera desenlaces clínicos importantes como menor estancia en UCI, menor estancia hospitalaria y menos días de ventilación mecánica⁹⁸.

El monitoreo del paciente con CAF para la toma de decisión de éxito o fracaso de esta estrategia y considerar la posibilidad de intubación incluye la evaluación gasimétrica, la oximetría de pulso, así como considerar los criterios para intubación: frecuencia respiratoria >30 por minuto, deterioro de consciencia, inestabilidad hemodinámica, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$, $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$, índice de ROX < 2,85, $\text{SpO}_2 < 93\%$ (99–101).

Recomendaciones sobre cánulas de alto flujo

- **Se sugiere** el uso de cánula de alto flujo, donde esté disponible, en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con hipoxemia leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ o índice $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) y que no tengan esfuerzo inspiratorio.

Débil a favor

- **Se sugiere** la cánula de alto flujo en caso de agotamiento de ventiladores mecánicos.

Débil a favor

- **Se sugiere** la intubación inmediata de pacientes con índice de ROX ($[\text{SpO}_2/\text{FiO}_2] / \text{Frecuencia respiratoria}$) < 2,85 a las 2 horas de iniciada la oxigenación con cánula de alto flujo teniendo en cuenta que el retraso en la intubación aumenta la mortalidad.

Débil a favor

Punto de buena práctica

- Se debe utilizar esta estrategia según concepto de médico tratante, preferencias del paciente y la familia, así como la disponibilidad de recursos en la institución

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 recomienda 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 1 mcg/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 sí 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^{76,80}. 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}.

La mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y enfermedad grave 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 ha asociado con disminución de la probabilidad de sobrevivir a corto plazo¹⁰². El primer estudio que abordó este tópico en infección por SARS-CoV-2/COVID-19, hecho 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 grave, siendo esta determinada como un desenlace primario compuesto, dado por ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), uso de ventilación mecánica o muerte⁷⁰. Este y otros trabajos fueron reunidos en un metaanálisis, documentando el pobre pronóstico de los pacientes con trombocitopenia, y llevando a la recomendación de hospitalizar a los pacientes con estas condiciones, sin importar si la sintomatología es leve, y señalando un riesgo mayor de complicaciones en pacientes con edad avanzada o comorbilidades¹⁰³.

Posteriormente, una serie retrospectiva 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 1000 µg/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 determinó en esta serie la asociación de la terapia anticoagulante con los desenlaces⁷¹.

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. 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 concluyó que los resultados anormales en estos parámetros de laboratorio se asociaban con un pobre pronóstico pero hasta este momento no se había dilucidado el papel de la terapia anticoagulante¹⁰².

El mismo autor del estudio anterior y sus colaboradores exploraron entonces, en un estudio retrospectivo el papel del uso de heparinas de forma profiláctica al menos 7 días en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. El desenlace primario fue mortalidad a 28 días pero no se encontraron diferencias en toda la población de estudio, pero si hubo un beneficio protector del uso de terapia anticoagulante en pacientes que tuvieran un puntaje de SIC igual o mayor a 4¹⁰⁴.

Tabla 1. Puntaje SIC (Sepsis induced-coagulopathy)

Criterio	Parámetro	Puntaje
Recuento de plaquetas	100.000 a 150.000/L	1
	< 100.000/L	2
INR	1.2 – 1.4	1
	> 1.4	2
Puntaje SOFA	1	1
	≥ 2	2

Por otra parte, se empezaron a reportar incidencias variables de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Por ejemplo, el metaanálisis de Nopp et al., realizado sobre estudios en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 encontró una prevalencia global de TEV de 14,1% (IC 95%, 11,6 a 16,9)¹⁰⁵, que contrastaba con las cifras pre pandémicas donde la incidencia de TEV en hospitalizados era de 0,3% a 1% para casos sintomáticos y de 2,8% a 5,6% para TEV en general, mientras que para pacientes en estado crítico era de 5% a 16%. Dada esta evidencia, se sugirió que todos los pacientes ingresados en una institución hospitalaria deberían recibir profilaxis antitrombótica activa, a menos de que su uso esté contraindicado, recomendación que es común en la mayoría de las guías disponibles¹⁰⁶. Otros estudios, realizados después del alta hospitalaria posterior a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 reportan incidencia de TEV sintomático entre 0% y 0,6% hasta 42 días después del alta hospitalaria¹⁰⁷, lo que no justifica el uso masivo de anticoagulación en el hogar, excepto en casos individualizados, ajustados por riesgo. Debe anotarse que no hay a la fecha estudios clínicos controlados evaluando la efectividad de la anticoagulación en el paciente ambulatorio con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Otro hallazgo de estos estudios fue que la prevalencia de TEV fue mayor en los estudios que utilizaron cribado ecográfico (40,3%; IC 95%, 27,0 a 54,3) que en los estudios que no lo hicieron (9,5%; IC95%, 7,5 a 11,7)¹⁰⁵. Sin embargo, a la fecha, no hay datos publicados que demuestren la utilidad clínica de la vigilancia rutinaria de la trombosis venosa profunda mediante ecografía de las extremidades inferiores en esta población, de allí que esto depende de las condiciones de los pacientes, criterio médico y disponibilidad de recursos.

Una vez establecido el beneficio clínico de la profilaxis antitrombótica activa con dosis estándar en pacientes hospitalizados, varios autores empezaron a explorar la posibilidad de usar dosis superiores, basados en datos derivados de escenarios clínicos con comportamientos de coagulación intravascular diseminada similares¹⁰⁸. Es así, como Barret et al., del instituto Koch para la investigación integrativa en cáncer, realizaron un comentario a las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia argumentando que en los pacientes más graves, el uso de dosis superiores a las dosis estándar en tromboprofilaxis podría ofrecer mayores beneficios, dado que los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tenían

tendencia a la trombosis microvascular y macrovascular, con raros eventos de sangrado, y con niveles de fibrinógeno superiores a 700 e inclusive 900 mg/dL asociados a niveles de antitrombina III usualmente bajos, lo cual podía señalar una alta posibilidad de resistencia a la acción de las heparinas y, en este sentido, la tromboprofilaxis estándar podría ser insuficiente. Para ese momento, se argumentó que la mortalidad en cuidado crítico era notable (entre 22% y 64%), y que una de las características más frecuentes en los estudios histopatológicos *post-mortem* era la presencia de fibrina asociada a microtrombosis en la vasculatura pulmonar, siendo muy posible que en los cuadros graves, pasen desapercibidos eventos trombóticos que pueden ser atribuidos a la progresión infecciosa de la enfermedad^{109,110}.

Posteriormente, un estudio realizado en Países Bajos, en pacientes hospitalizados en sala general y UCI demostró alta incidencia de trombosis venosa profunda (37%), inclusive bajo tromboprofilaxis activa ajustada por peso. La incidencia fue especialmente alta en pacientes en UCI con alto recuento leucocitario, elevada relación neutrófilos/linfocitos y dímero D elevado. Los autores concluyeron que el umbral de sospecha de trombosis venosa profunda debería ser bajo y se debería buscar activamente la presencia de este en pacientes ingresados en UCI¹¹¹. Lo mismo fue descrito por Klok et al., también en Países bajos, observando hasta 31% de complicaciones trombóticas en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19¹¹².

Un nuevo metaanálisis, publicado en el marco de las guías de la Sociedad Americana de Hematología, comparó las probabilidades de hemorragia y eventos trombóticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tratados con tromboprofilaxis activa con dosis estándar y dosis intermedias (ver tabla) o anticoagulación terapéutica. Se encontró que la posibilidad de TEV y la mortalidad no cambió al usar dosis diferentes de anticoagulantes, sin embargo, en pacientes críticamente enfermos, la anticoagulación con dosis intermedia o terapéutica se asoció con una menor probabilidad de embolia pulmonar (OR:0,09; IC95%, 0,02 a 0,57) pero mayor probabilidad de hemorragia (OR: 3,84; IC95%, 1,44 a 10,21). Con estos datos, la misma Sociedad señala que el nivel de evidencia es de muy baja certeza, y con los datos encontrados no es factible predecir la posibilidad de complicaciones hemorrágicas con la tromboprofilaxis con dosis superiores a las estándares o con anticoagulación plena en todos los pacientes, de allí que sigue recomendando el uso de dosis estándar de tromboprofilaxis para los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pero aclara que puede haber beneficio con la tromboprofilaxis a dosis intermedias, en algunos pacientes, especialmente los que se encuentran críticamente enfermos, en donde se debe tomar una decisión individualizada basada en el riesgo de trombosis y de sangrado para elegir la dosis de anticoagulante a emplear, al menos, hasta que se cuente con más estudios que permitan definir la mejor estrategia de dosificación¹¹³.

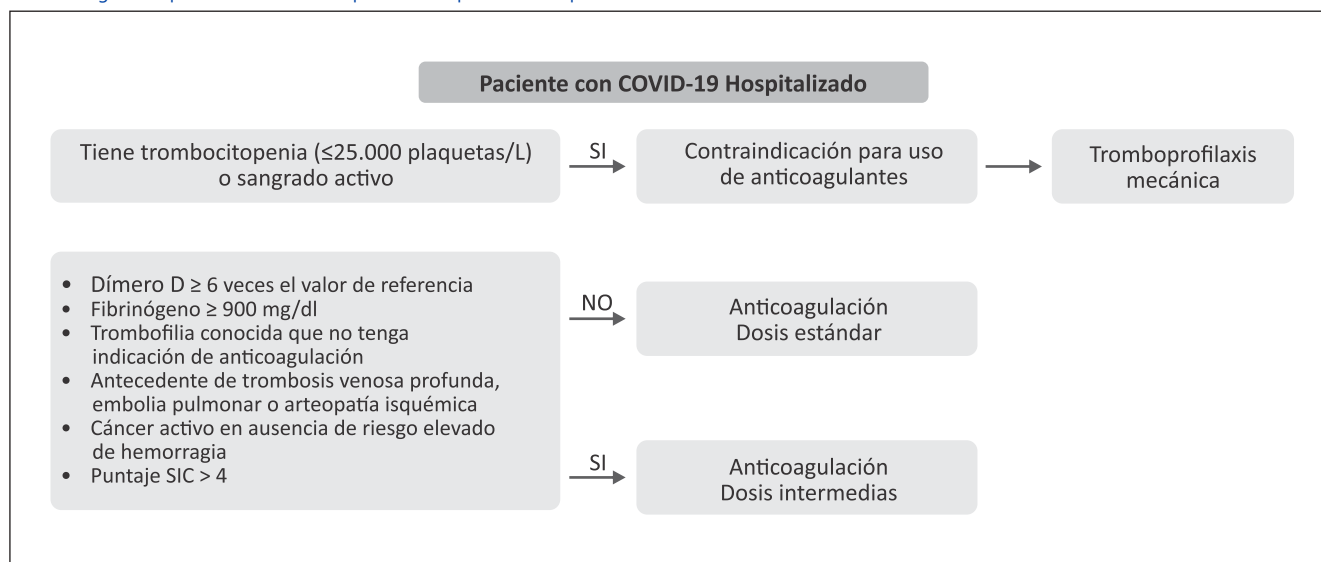
Tabla 2. Esquemas de dosificación para uso de trombopprofilaxis en Covid-19

Dosis estándar	Depuración de creatinina $\geq 30\text{mL/min}$	Depuración de creatinina $< 30\text{mL/min}$ (o no disponibilidad de heparinas de bajo peso molecular)
Estándar	Enoxaparina 40mg día	Heparina 5000 unidades c/8 horas
Obeso ($\geq 120\text{kg}$ o $\text{IMC} \geq 35$)	Enoxaparina 40mg c/12 horas o 0.5 mg/kg c/24 horas (dosis máxima 100 mg día).	Heparina 7500 unidades c/8 horas.
Dosis intermedias	Depuración de creatinina $\geq 30\text{mL/min}$.	Depuración de creatinina $< 30\text{mL/min}$ (o no disponibilidad de heparinas de bajo peso molecular).
Estándar	Enoxaparina 0,5 mg/kg c/12 horas o 1 mg/kg c/24 horas.	Heparina 7.500 unidades c/8 horas.
Obeso ($\geq 120\text{ kg}$ o $\text{IMC} \geq 35$)	Enoxaparina 0,5 mg / kg c/12 horas (dosis máxima 100 mg dos veces al día).	Heparina 10.000 unidades c/8 horas.

Para enero de 2021 hay datos preliminares de 3 estudios prospectivos (ACTIV-4, REMAP-CAP y ATACC), informados por NIH que sugieren que la anticoagulación con dosis completa para adultos con enfermedades moderadas (hospitalizados pero no ventilados mecánicamente) redujo la necesidad de ventilación mecánica, pero los datos aún no están publicados¹¹⁴. NIH, señaló que las recomendaciones en este sentido deberían ser interinas y aunque pueden tener un beneficio que no ha sido comprobado, es razonable aumentar la intensidad de la anticoagulación al criterio del médico tratante de acuerdo con 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. 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 trombótica¹¹⁵. Debe tenerse en

cuenta que los resultados preliminares del análisis interino del estudio REMAP-CAP (en colaboración con los estudios ACTIV-4 y ATTACC), obligaron a suspender una rama del estudio, al encontrar que la heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular preventiva a dosis plena para los pacientes de la UCI con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 parecía fútil y posiblemente insegura, en comparación con la dosis profiláctica tradicional(116). El estudio STOP-COVID, para enero de 2021, realizado en pacientes críticos no encontró beneficio sobre la disminución de mortalidad con la iniciación de la anticoagulación terapéutica dentro de los primeros 2 días de admisión en la UCI¹¹⁷.

Es importante generar actualizaciones con base en la evidencia, los hallazgos clínicos de los estudios y las recomendaciones que sucesivamente se tengan disponibles pues los ensayos que abordan el riesgo y el beneficio de la trombopprofilaxis con dosis estándar y más altas muestran resultados mixtos^{118,119}.

Tabla 3. Algoritmo para el uso de trombopprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19

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.

Antiagregación

Recomendaciones

- No hay recomendación a favor o en contra del uso de antiagregación plaquetaria (ácido acetil salicílico, clopidogrel, ticagrelor) en pacientes ambulatorios u hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Punto de buena práctica

Los pacientes que vienen recibiendo crónicamente antiagregación plaquetaria y tienen infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pueden seguirla recibiendo.

Anticoagulación profiláctica ambulatoria

- Se recomienda no usar anticoagulación profiláctica en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con manejo ambulatorio

Fuerte en contra

Puntos de buena práctica:

- Los pacientes ambulatorios que vienen recibiendo crónicamente anticoagulación por indicación médica y tienen infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pueden seguirla recibiendo.

- En el manejo ambulatorio debe recomendarse a los pacientes: deambulación frecuente, evitar permanecer por mucho tiempo acostado o sentado, evitar cruzar las piernas, cambiar de posición cada 30-60 min, movimientos de flexoextensión y de rotación de los pies y evitar la deshidratación.
- Los pacientes que han requerido hospitalización y se hayan anticoagulado con dosis superiores a las de profilaxis, sin demostrar enfermedad tromboembólica, no requieren continuar la anticoagulación ambulatoriamente en forma rutinaria.
- En pacientes con condiciones de riesgo para tromboembolismo y según escalas de predicción clínica considerar anticoagulación profiláctica (por ejemplo, inmovilización y cáncer).

Profilaxis antitrombótica activa hospitalaria y anticoagulación

Recomendaciones

- Se recomienda que todos los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 deben recibir profilaxis antitrombótica activa si no hay contraindicaciones. Deben realizarse ajustes de acuerdo con la función renal, el peso y la edad.

Fuerte a favor

- Se sugiere que en los pacientes adultos con bajo riesgo de sangrado y con un curso clínico grave o crítico, (pacientes en uci y post-uci), y elevación del Dímero D mayor a 6 veces el valor de referencia del laboratorio o fibrinógeno mayor a 900 mg/dl, y que tengan recuento plaquetario por encima de 25.000, se considere la profilaxis dosis intermedias según el riesgo de trombosis por condiciones previas. Deben realizarse ajustes de acuerdo con la función renal, el peso y la edad.

Débil a favor

- Se recomienda no usar dosis plenas de anticoagulación como medida profiláctica de enfermedad tromboembólica en pacientes críticos. No se deben usar dosis plenas de agentes anticoagulantes, en ausencia de sospecha o confirmación del diagnóstico de complicaciones trombóticas por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o indicaciones previas o diferentes para anticoagulación.

Fuerte en contra

- Se recomienda, cuando los anticoagulantes estén contraindicados (plaquetas menores a 25.000) o no disponibles, usar tromboprofilaxis mecánica (por ejemplo, dispositivos de compresión neumática).

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 a dosis terapéuticas.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica:

- Al usar enoxaparina en dosis mayores a las convencionales de tromboprolifaxis considere ajuste de la dosis según los cambios en la TFG (menor 30 mL/min) durante la evolución, así como monitoría de actividad anti-Xa, si está disponible siguiendo protocolo institucional, para garantizar dosis de profilaxis adecuadas.
- Se recomienda mantener un alto índice de sospecha para complicaciones trombóticas (embolismo pulmonar y otras presentaciones de TEV, trombosis arteriales sistémicas y microtrombosis) en pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Si hay sospecha de enfermedad tromboembólica y se debe esperar más de 4 horas para la realización de imágenes (angioTAC o gammagrafía) o más de 24 horas para realización de ultrasonido compresivo, se debe iniciar anticoagulación plena empírica mientras se establece el diagnóstico. Deben realizarse ajustes de acuerdo con la función renal, el peso y la edad y tener en cuenta el riesgo de sangrado del paciente.
- En pacientes hospitalizados en UCI se puede realizar una búsqueda rutinaria de enfermedad tromboembólica venosa con ultrasonido compresivo cada 7 días sin importar que existan cambios en su condición clínica.

V.A.7. ¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes con sospecha o diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presentan trombosis venosa iliofemoral, o isquemia aguda de extremidad por trombosis arterial?

La trombosis vascular periférica incluye la oclusión arterial con isquemia aguda de extremidad, isquemia visceral, tromboembolismo venoso y oclusión de accesos vasculares para terapia de reemplazo renal^{120–123}.

Las indicaciones en las cuales se puede considerar la fibrinólisis selectiva con catéter son básicamente la isquemia aguda de una extremidad por oclusión arterial, la tromboembolia pulmonar, la trombosis venosa profunda iliofemoral (proximal), la trombosis venosa profunda proximal axilo-subclavia, la trombosis de los accesos venosos para diálisis y en los pacientes pediátricos en los casos de trombosis o embolia arterial con extremidad isquémica y en casos seleccionados de trombosis venosa profunda proximal de extremidades^{123–126}.

La Trombólisis selectiva con catéter en enfermedad vascular tromboembólica es una terapia dirigida con imagen cineangiográfica, en la cual un agente fibrinolítico es administrado directamente dentro de un trombo a través de un catéter de infusión introducido dentro del mismo^{123,127,128}.

El diagnóstico y manejo temprano mejoran el pronóstico y secuelas del evento. Se recomienda la eliminación del trombo mediante procedimientos endovasculares, en trombosis venosa iliofemoral menor de 2 semanas, y en trombosis ar-

terial con isquemia aguda de extremidad (Rutherford IIa – IIb) cuando no esté indicado un procedimiento quirúrgico abierto. La trombólisis dirigida por catéter se debe considerar como una alternativa a la cirugía^{120,121,123,129,130}.

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 produce un estado hipercoagulable y se asocia a eventos tromboembólicos venosos hasta en un 25% de los pacientes con neumonía grave en UCI, relacionándose a un peor pronóstico. La trombosis arterial se presenta hasta en un 16,3%, asociándose a pérdida de la extremidad y muerte^{115,131–133}.

La suspensión súbita del flujo arterial lleva a un alto riesgo de pérdida de una extremidad, o necrosis visceral por isquemia. La trombosis venosa proximal tiene un alto riesgo de tromboembolismo pulmonar y de secuelas crónicas de difícil manejo como es el síndrome posttrombótico. Los accesos vasculares para terapia de reemplazo renal pueden perderse definitivamente en casos de trombosis de la fistula arteriovenosa, requiriendo una nueva fistula o un acceso por catéter para diálisis. La intervención temprana puede evitar dichos riesgos. Sin embargo, el procedimiento implica un riesgo de transmisión del SARS-CoV-2/COVID-19 al personal de salud, especialmente al estar expuesto por tiempo prolongado durante la intervención, razón por la cual disminuir el tiempo de exposición, del equipo de salud al paciente, disminuiría el riesgo de transmisión^{120,121,131,134–136}.

En los pacientes con trombosis arterial o venosa, in situ o por embolia, el uso de fibrinolíticos (como el rtPA) administrados directamente en el trombo a través de un catéter selectivo en el sitio de la oclusión, permite una resolución más rápida de la oclusión trombótica o embólica con menos dosis total del agente fibrinolítico y por ende con menos complicaciones hemorrágicas que con el uso sistémico^{120,123,137–140}. Aunque no se ha demostrado claramente la presencia de viremia en los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19, algunos estudios relacionan la RNAemia viral y la carga viral RNA en plasma como asociación en enfermedad crítica^{141–143}.

El uso de piezas de alta velocidad por tiempo prolongado en trombólisis mecánica o aspirativa, permite la formación de aerosoles que eventualmente pueden ser transmisores de SARS-CoV-2/COVID-19 al personal de salud. Por lo tanto, disminuir el tiempo de exposición al paciente y la generación de aerosoles con una técnica farmacológica o farmacomecánica pueden disminuir el riesgo de transmisión de la enfermedad al personal de la salud. Ante una trombosis vascular periférica que requiera intervención, el manejo médico o expectante puede llevar a progresión de la isquemia con pérdida de la extremidad, necrosis visceral, pérdida de acceso vascular o síndrome posttrombótico^{144,145,146}.

El manejo con trombólisis guiada por catéter con RTPA tiene riesgo de sangrados menores o mayores, que son menos frecuentes y severos, que al usar trombólisis sistémica. El uso de dispositivos de tromboaspiración o trombectomía mecá-

nica o farmacomecánica, implican riesgo de lesión vascular, sangrado por aspiración, hemólisis, tromboembolismo pulmonar. El tiempo de exposición a un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 incrementa el riesgo de transmisión especialmente en procedimientos generadores de aerosoles. Utilizar una terapia como la trombólisis dirigida por catéter con RTPA cuando un procedimiento quirúrgico no está indicado, favorece la buena evolución del evento trombotico vascular periférico, al restituir el flujo arterial o venoso^{109,120,121,147,148}.

La trombólisis dirigida por catéter consiste en la punción de la vena o la arteria proximal o distal al trombo, seguida de la colocación de un catéter multiperforado para la aplicación intratrombo del trombolítico (RTPA), iniciando con una dosis de carga, seguido de una infusión continua hasta por 24 horas, se realiza una angiografía de control valorando la permeabilidad y necesidad de procedimientos complementarios. La trombólisis mecánica implica en uso de un dispositivo que genera maceración y succión del coagulo. El uso de dispositivos de trombólisis farmacomecánica utilizan tanto la maceración mecánica del trombo y succión, como la aplicación de un trombolítico, siendo el de mayor uso la RTPA^{122,123,129,140,149,150}.

El objetivo de este tratamiento es restaurar el flujo arterial y/o venoso para disminuir el riesgo de complicaciones y sus secuelas. La trombólisis farmacológica y la farmacomecánica son procedimientos más rápidos que la tromboaspiración mecánica, al disminuir el tiempo quirúrgico, disminuye el tiempo de exposición del personal de la salud a un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, aunque son procedimientos claramente complementarios. En pacientes con trombosis vascular periférica aguda, que tengan indicación de eliminación del trombo, se debería preferir una trombólisis farmacológica con RTPA, por ser un procedimiento más corto y no generador de aerosoles, cuando una cirugía abierta no esté indicada^{120,121,123,126,132,151}.

Puntos de buena práctica

- En pacientes con trombosis vascular periférica aguda que tengan indicación de eliminación de trombo, se deben realizar las intervenciones que requieran el menor tiempo quirúrgico, menor movilización y menor tiempo posible.
- La trombólisis guiada por catéter cumple los requisitos anteriormente mencionados dejando los métodos mecánicos para cuando el médico tratante lo considere necesario.

V.A.8. ¿Qué estrategias pueden ser implementadas para prevenir episodios de lesión renal aguda?

En el Consenso colombiano sobre la prevención, diagnóstico y manejo de Lesión Renal Aguda (LRA) por infección por SARS-CoV-2/ COVID-19, se proponen medidas en fase aguda para la prevención de LRA, las cuales incluyen con-

trol hemodinámico, del volumen intravascular, metabólico y precauciones en el uso de medicamentos nefrotóxicos, así como el seguimiento estandarizado, entre otras¹⁵². La Lesión renal aguda (LRA) afecta a cerca del 20% de los pacientes hospitalizados y más del 50% de los pacientes en la UCI y es una complicación muy frecuente asociada a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se asocia con resultados adversos, incluido el desarrollo o empeoramiento de las comorbilidades, la progresión a enfermedad renal crónica como una manifestación del Síndrome Post-COVID-19, incrementando el costo y la utilización de recursos sanitarios. La severidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, grado de viremia, estado respiratorio, leucocitosis, linfopenia, marcadores elevados de inflamación, hipovolemia, rabdomiólisis, exposición a medicamentos nefrotóxicos y requerimiento de ventilación mecánica se han asociado con el desarrollo de LRA en fase aguda. A su vez la LRA se ha asociado con el desarrollo de ERC y muerte¹⁵². Por lo cual, la generación de recomendaciones enfocadas en la prevención, reducirá el impacto de la progresión de la lesión renal, el requerimiento de soporte renal, las secuelas y la evolución a enfermedad renal crónica.

Respecto a los marcadores de evaluación, dos estudios propusieron un “tratamiento basado en lactato” para orientar el manejo de los pacientes en cuidado crítico^{153,154}. En este contexto, la hiperlactatemia y la saturación venosa mixta de oxígeno (ScvO₂), la ScvO₂ puede proporcionar información importante sobre el equilibrio entre el transporte de oxígeno y la demanda de oxígeno. Por ejemplo, en el contexto de shock séptico, ScvO₂ baja indica una insuficiencia del transporte de oxígeno, especialmente en el contexto de hiperlactatemia. En pacientes con valores bajos de ScvO₂ (<70%) se asoció con un mejor resultado que un tratamiento protocolizado diferente que no usa esta medición para guiar la terapia¹⁵³. Una disminución temprana de los niveles de lactato en sangre puede indicar la resolución de la hipoxia tisular global y se ha asociado con una disminución de la tasa de mortalidad¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Pan J, et al., en una revisión sistemática y metaanálisis evaluó el uso de los niveles séricos de lactato para guiar la reanimación de pacientes con choque. En comparación con la terapia guiada por saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂), la terapia dirigida al aclaramiento temprano de lactato se asoció con una reducción de la mortalidad (RR 0,68; IC del 95%: 0,56 a 0,82), menor duración de la estancia en la UCI (DM 1,64 días, IC del 95%) - 3,23 a - 0,05) y menor duración de la ventilación mecánica (DM - 10,22 h; IC del 95%: - 15,94 a - 4,50). Sin embargo, un nivel alto de lactato no siempre indica hipovolemia; también puede ser causada por disfunción mitocondrial, insuficiencia hepática, agonistas beta, isquemia mesentérica o epinefrina¹⁵⁶. En el ensayo ANDROMEDA-SHOCK, la prueba de llenado capilar (TRC) cada 30 min se asoció con una reducción no significativa de la mortalidad (HR 0,75; IC del 95%: 0,55-1,02) en comparación con la medición de lactato sérico cada 2 h. La prueba de llenado capilar, es simple y fácil de utilizar en casi cualquier entorno. Dadas

las posibles mejoras en la mortalidad, la estadía y la duración de la ventilación mecánica que pueden producir, así como su disponibilidad, sugerimos utilizar parámetros dinámicos de temperatura cutánea, tiempo de llenado capilar y/o medición de lactato, ScVO₂, sobre parámetros estáticos para evaluar el líquido, la capacidad de respuesta en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y shock¹⁵⁸.

La sobrecarga de líquidos se define mediante un valor de corte del 10% de la acumulación de líquidos, que se asocia con peores resultados¹⁵⁷. Las medidas dinámicas para evaluar si un paciente necesita líquido adicional para aumentar el volumen sistólico, ha implicado un gran esfuerzo por mejorar los protocolos de manejo de los líquidos. El principio, detrás de las medidas dinámicas los cambios en la presión intratorácica impuestos por la ventilación mecánica repercuten en el retorno venoso y el consiguiente gasto cardíaco. Durante una respiración con presión positiva, se ha demostrado que el llenado del VD disminuye en un 20-70%, lo que lleva a una disminución del volumen sistólico que puede amplificarse por un grado creciente de hipovolemia^{157,158}. Este hallazgo indica que las medidas dinámicas permiten la discriminación de situaciones hemodinámicas dependientes e independientes de la precarga (es decir, estas medidas identifican la posición de la curva de Frank-Starling individual de un paciente). Actualmente se encuentran disponibles diferentes medidas dinámicas que pueden evaluarse de forma rutinaria junto a la cama utilizando sistemas de monitorización hemodinámica estándar y mínimamente invasivos. Bednarczyk JM et al. analizaron el efecto de la evaluación dinámica en el contexto del manejo de líquidos sobre los resultados importantes de los pacientes en la UCI que requieren reanimación con líquidos, evidenciando que el uso de la evaluación dinámica para guiar la terapia con líquidos reduce la mortalidad (RR 0,59; IC del 95%: 0,42 a 0,83), la duración de la estancia en la UCI (DM - 1,16 días, IC del 95% - 1,97 a - 0,36) y la duración de ventilación mecánica (-2,98 h, IC del 95%: -5,08 a -0,89). Estas estrategias de evaluación dinámica incluyen la variación de la presión del pulso (VPP) y la variación del volumen sistólico (SVV) a través de la línea arterial o de forma no invasiva mediante pletismografía, así como la variación del flujo aórtico y la colapsabilidad o distensibilidad de la vena cava determinada por Doppler y otras modalidades de ecocardiografía^{159,160}. La necesidad de líquido adicional también puede evaluarse observando la respuesta a un desafío de volumen. Después de la administración rápida de un bolo de líquido por vía intravenosa (es decir, 500 ml en <30 min) o una prueba de elevación pasiva de las piernas, lo que equivale a una carga de líquido, se evidencia un aumento en el retorno venoso y un incremento consecuente del gasto cardíaco¹⁶¹⁻¹⁶⁵.

En estados de bajo flujo, los mecanismos compensadores neurohumorales producen una redistribución del flujo a lechos no espláncnicos y a nivel renal una redistribución corticomedular, convirtiendo el tejido medular renal en una

zona vulnerable a la lesión¹⁶¹. De igual forma, el flujo sanguíneo renal se ve reducido de forma refleja en presencia de hipoxemia y/o hipercapnia. Los pacientes con enfermedad pulmonar asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 deben mantenerse normovolémicos para preservar el flujo sanguíneo renal, siendo la evaluación del estado de volumen un verdadero reto clínico¹⁶². Del otro lado del espectro, la administración liberal de líquidos además del potencial de empeorar la lesión pulmonar en presencia de una membrana alveolo capilar seguramente alterada, puede producir por sí misma un incremento en el riesgo de desarrollar lesión renal como lo demostró el estudio de Grissom. Desde el punto de vista de las metas hemodinámicas que se deben tener con un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se recomienda seguir los lineamientos de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, orientada a mantener un óptimo estado de volumen, unas presiones de perfusión en un rango que permita la regulación de los flujos regionales en los distintos órganos y el mantenimiento del gasto cardíaco¹⁵².

Establecidos para una perfusión sistémica óptima¹⁵². Silversides JA et al. demostraron que los adultos y niños con SDRA o sepsis, tratados de acuerdo con una estrategia conservadora de líquidos en la fase posterior a la reanimación de una enfermedad crítica tuvieron más días sin ventilador y menor estancia en UCI, en comparación con los pacientes tratados con una estrategia de fluidos liberal¹⁶⁷. Lewis SR, en un estudio que comparó el uso de cristaloides versus coloides en pacientes críticamente enfermos, no mostró ningún resultado que favoreciera el uso de coloides para la reanimación con líquidos en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y shock¹⁶⁸. Antequera Martín AM et al. compararon soluciones de cristaloides tamponadas (equilibradas) intravenosas con solución salina al 0,9% para la reanimación de adultos y niños críticamente enfermos, sin evidenciar diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria (OR 0,91; 95% CI 0,83-1,01) o lesión renal aguda (OR 0,92, 95% CI 0,84-1,00) entre los tratamientos. Sin embargo, las estimaciones puntuales para ambos resultados sugieren un potencial beneficio de las soluciones de cristaloides tamponadas. En ausencia de daño aparente, y considerando los costos aproximadamente equivalentes, se sugiere usar soluciones de cristaloides balanceadas sobre soluciones de cristaloides no balanceadas para la reanimación de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y shock. En entornos con disponibilidad limitada de soluciones tamponadas, la solución salina al 0,9% sigue siendo una alternativa razonable¹⁵⁷. Respecto al uso de coloides, la evidencia sustenta limitar su uso para la reanimación del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y shock, en virtud de que están asociados a un mayor riesgo de sangrado, requerimiento de transfusiones y terapia de reemplazo renal particularmente con los dextranos, y a la ausencia de beneficios y alto costo de las terapias basadas en almidones de hidroxietilo, gelatinas y albumina¹⁵².

El uso de múltiples medicamentos nefrotóxicos es común entre los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que tienen un alto riesgo de LRA, por lo cual es importante evitar o ajustar de manera adecuada el uso de medicamentos nefrotóxicos. Estudios colaborativos de un solo centro y de varios centros que han utilizado registros médicos electrónicos para identificar a los niños expuestos a ≥ 3 fármacos nefrotóxicos llevaron a una disminución sostenida de la LRA. Varios fármacos o sus metabolitos propuestos para uso en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se excretan y/o metabolizan a través de los riñones y requieren un ajuste de dosis o están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal o durante el TSR. Además, otras terapias convencionales, como antibióticos o anticoagulantes, pueden tener alteraciones en la farmacocinética en pacientes con LRA¹⁵².

Dos estudios controlados aleatorios sobre el uso de la furosemida para prevenir o tratar la IRA. Un total de 11 estudios con 962 pacientes fueron considerado en esta revisión^{156,166,167,158–161,162–164}. La furosemida no pareció reducir el riesgo de requerimiento de terapia de reemplazo renal (riesgo relativo (RR) 1,02, IC 95% 0,90–1,16, $p=0,73$) y mortalidad hospitalaria (RR 1,12, IC 95% 0,93–1,34, $p=0,23$) cuando se usa como medicamento preventivo o terapéutico en pacientes con riesgo de LRA establecido, utilizando la mortalidad por todas las causas como punto final. Se ha demostrado que la furosemida reduce la lesión en la medula renal, durante condiciones hipóxicas. Pero puede inducir aciduria y nefrotoxicidad. Las dosis altas de furosemida pueden precipitar la vasoconstricción y puede ser perjudicial en pacientes con disfunción miocárdica. La evidencia demuestra, que la evaluación del gasto urinario un día antes, con un valor de corte de 125 ml/día, tuvo un adecuado rendimiento para predecir la interrupción exitosa de las terapias de reemplazo renal continuo (CRRT) en pacientes oligúricos tratados con diuréticos de asa después de CRRT. Por lo que el gasto urinario y la terapia diurética agresiva se asociaron con la interrupción exitosa de la CRRT^{168–172}.

Recomendaciones

- Se recomienda establecer todas las medidas preventivas de lesión renal aguda en el estado agudo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, como la estrategia más efectiva para prevenir el desarrollo de enfermedad renal aguda y progresión a enfermedad renal crónica asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID en las fases denominadas Sintomático en Curso y Síndrome Post-COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda mantener las medidas de tratamiento y prevención de progresión de enfermedad renal crónica según las recomendaciones vigentes de las guías nacionales e internacionales.

Fuerte a favor

Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, el diagnóstico y el manejo de la lesión renal aguda por SARS-CoV-2/COVID-19

- Se recomienda el manejo individualizado hemodinámico y del volumen intravascular, para garantizar perfusión renal guiado por evaluaciones dinámicas convencionales de respuesta a volumen y del estado cardiovascular de acuerdo la disponibilidad en centro.

Fuerte a favor

- Se recomienda el uso de cristaloides balanceados para la expansión del volumen intravascular en pacientes con riesgo de LRA o con LRA a menos que exista una indicación específica para el uso de otros líquidos, especialmente con fines de evitar sobrecarga de fluidos.

Fuerte a favor

- Se recomienda evitar medicamentos nefrotóxicos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), bloqueadores del eje renina angiotensina aldosterona, medios de contraste yodados, aminoglucósidos, vancomicina, entre otros, realizando ajuste de dosis cuando sea pertinente de acuerdo al protocolo.

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar evaluación y seguimiento estandarizado de función renal en pacientes hospitalizados con COVID-19, incluyendo control diario de creatinina en sangre y monitoreo de gasto urinario.

Fuerte a favor

- Se recomienda el control estricto del balance de líquidos y monitoreo de electrolitos para mitigar la indicación de terapia de soporte renal anticipada, producto de complicaciones prevenibles o adquiridas por el manejo farmacológico.

Fuerte a favor

- Se recomienda prevenir hipercalemia en pacientes con COVID-19, establecer las medidas farmacológicas vigentes oportunamente.

Fuerte a favor

- Se recomienda en casos de falla respiratoria por SARS CoV-2 realizar ventilación mecánica protectora para mitigar baro y volutrauma, con sus repercusiones renales reconocidas.

Fuerte a favor

- Se recomienda considerar el uso de diuréticos de asa para el manejo de balance de fluidos.

Fuerte a favor

*Rev. Colomb. Nefrol. 2 de junio de 2020;7(Supl.2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/473>

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 cardíaca, disminución de la reserva cardíaca, 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 desacondicionamiento 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 intubación mayor de 48 horas en la unidad de cuidado intensivo para prevenir y minimizar las complicaciones del síndrome de desacondicionamiento físico por encamamiento crítico:

- **Estabilidad hemodinámica:** FC en reposo $\leq 50\%$ de FC máxima para la edad, Variabilidad PA $\leq 20\%$, ECG normal (No IAM reciente o arritmia cardíaca). $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$; $\text{SpO}_2 > 90\%$; caída $\text{SpO}_2 \leq 4\%$ 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 tetrapleja, 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 fisiatría:** 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.9. ¿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)¹⁷³, Ministero della salute, Consiglio Superiore di Sanità, Italy (28 February 2020)¹⁷⁴, China CDC, National Centre for Infectious Diseases (NCID) Singapore¹⁷⁵, CDC USA y European Centre for Disease Prevention and Control (10 Mar 2020)¹⁷⁶; 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.10. ¿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 vida¹⁷⁷.

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 personalizado¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. 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^{178,179,181,182}. 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^{181,182}. 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.11. ¿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^{177,179,180}. Los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar enfermedades graves son los más ancianos y los que tienen una mayor carga de enfermedad crónica¹⁸⁰.

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 decisiones 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 apoyo¹⁸³. Otra opción según la complejidad del caso también es la activación de comité de ética de manera prioritaria¹⁸³.

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

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*. 2020 Mar;105938.
- 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.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. 2020;(December). Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19200030_eng.pdf?sequence=17&isAllowed=y
- 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 (ELACOI). *medRxiv*. 2020 Apr;2020.03.19.20038984.
- 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).
- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec;NEJMoa2031994.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(19):1813–26.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(19):1827–37.
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 Sep;324(11):1048–57.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May;0(0):1569–78.
- Piscocoy A, Ng-Sueng LF, Parra del Riego A, Cerna-Viacava R, Pasupuleti V, Roman YM, et al. Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Bhatt GC, editor. PLoS One*. 2020 Dec;15(12):e0243705.
- Pan et al. WHO Solidarity Trial Consortium.-Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020 Dec;
- Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science (80-) [Internet]*. 2020 Aug 21 [cited 2021 Mar 16];369(6506):1010–4. Available from: <http://science.sciencemag.org/>
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhowre R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med [Internet]*. 2021 Jan 21 [cited 2021 Mar 16];384(3):238–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332778/>
- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med [Internet]*. 2021 Jan 21 [cited 2021 Mar 16];384(3):229–37. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2029849>
- A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 Dec 22 [cited 2021 Mar 16];384(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356051/>
- Pan American Health Organization (PAHO). Recommendation Regarding the Use of Ivermectin as a Treatment for COVID-19.
- Del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas JR, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Oct;173(7):536–41.
- Davies MA. HIV and risk of COVID-19 death: A population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv*. medRxiv; 2020. p. 2020.07.02.20145185.
- Vizcarra P, Pérez-Eliás MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort Summary Background Information about incidence, clinical characteristics, and outcomes of HIV-infected individuals with severe acute respiratory syndrome coronavirus. 2020;7.
- Search of: tenofovir | Covid19 - List Results - ClinicalTrials.gov.
- Ayerdi O, Puerta T, Clavo P, Vera M, Ballesteros J, Fuentes ME, et al. Preventive Efficacy of Tenofovir/Emtricitabine against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 among Pre-Exposure Prophylaxis Users. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Nov;7(11).
- Ju J, Li X, Kumar S, Jockusch S, Chien M, Tao C, et al. Nucleotide analogues as inhibitors of SARS-CoV Polymerase. *Pharmacol Res Perspect*. 2020 Dec;8(6).
- Chan HT, Chao CM, Lai CC. Sofosbuvir/daclatasvir in the treatment of COVID-19 infection: A meta-analysis. *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2021.
- Kasgari HA, Moradi S, Shabani AM, Babamahmoodi F, Davoudi Badabi AR, Davoudi L, et al. Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: A single-centre, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Nov;75(11):3373–8.
- Eslami G, Mousaviasl S, Radmanesh E, Jelvey S, Bitaraf S, Simmons B, et al. The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Nov;75(11):3366–72.
- Sadeghi A, Asgari AA, Norouzi A, Kheiri Z, Anushirvani A, Montazeri M, et al. Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Nov;75(11):3379–85.
- Roosbeh F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, Merat S, Wentzel H, et al. Sofosbuvir and daclatasvir for the treatment of COVID-19 outpatients: a double-blind, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Feb;76(3):753–7.
- Nourian A, Khalili H, Ahmadinejad Z, Kouchak HE, Jafari S, Manshadi SAD, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir in treatment of patients with covid-19: a randomized clinical trial. *Acta Biomed*. 2020 Nov;91(4):1–14.
- Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Guo G, Luo G, et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. 2020 Aug;
- Kumari P, Dembra S, Dembra P, Bhawna F, Gul A, Ali B, et al. The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus*. 2020 Nov;12(11).
- Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study." *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Oct;203:105751.
- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: A randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2020 Nov;
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Hospital Length of Stay in Patients with Severe COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized Controlled Trial. *medRxiv*. medRxiv; 2020. p. 2020.11.16.20232397.
- Hassan MH, Abdelmaksoud AA, Ghweil AA, Rashad A, Aref ZF, Khodeary A, et al. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: Possible role of zinc. 2020 Nov;
- Abd-El salam S, Soliman S, Esmail ES, Khalaf M, Mostafa EF, Medhat MA, et al. Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: A Randomized, Multicenter Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Nov;1–5.
- Actualización del coronavirus (COVID-19): La FDA advierte a empresas que

- comercializa productos peligrosos de dióxido de cloro que afirman tratar o prevenir el COVID-19 | FDA.
38. INFORME DE VALORACIÓN DEL DIOXIDO DE CLORO COMO TRATAMIENTO FRENTE AL CORONAVIRUS (SARS-CoV-2). 2020.
 39. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Alertas sanitarias medicamentos y productos biológicos. Clorito de sodio en solución publicitado como: Solución Mineral Milagrosa o Suplemento Mineral Maestro (SMM). 2015 [Internet]. Available from: http://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/INFORMES DE SEGURIDAD/Medicamentos/2015/Enero/FV_información_pacientes_SMM_feb_2015.pdf
 40. Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos. ALERTA SANITARIA Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Alerta No. 081-2020. 2020;(09):1-4. Available from: https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS_SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2020/Mayo/Alerta_No_%203081-2020-Dióxido de Cloro_vff.pdf
 41. Salud OP de la. La OPS no recomienda tomar productos que contengan dióxido de cloro, clorito de sodio, hipoclorito de sodio o derivados, 16 de julio del 2020. OPS; 2020 Jul.
 42. Burela A, Hernández-Vásquez A, Comandé D, Peralta V, Fiestas F. Dióxido de cloro y derivados del cloro para prevenir o tratar la COVID-19: revisión sistemática. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020 Sep;37(4):605-10.
 43. Rossignol JF. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. Vol. 110, *Antiviral Research*. Elsevier; 2014. p. 94-103.
 44. Lokhande AS, Devarajan P V. A review on possible mechanistic insights of Nitazoxanide for repurposing in COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2021 Jan;891:173748.
 45. Calderón JM, del Rocio del RF, Coria LP, Briones Garduño JC, Figueroa JM, Vargas Contreras MJ, et al. Nitazoxanide against COVID-19 in three explorative scenarios. *J Infect Dev Ctries*. 2020 Sep;14(9):982-6.
 46. Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, Junior MACM, Tierno PFGMM, Moura MA, et al. Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2020 Dec;2003725.
 47. Lima Martínez MM, Contreras MA, Marín W, D'Marco L. Statins in COVID-19: is there any foundation? [Internet]. Vol. 32, *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*. Elsevier Doyma; 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 278-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482680/>
 48. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 134, *American Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 153-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482680/>
 49. Onorato D, Pucci M, Carpena G, Henry BM, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Protective Effects of Statins Administration in European and North American Patients Infected with COVID-19: A Meta-analysis [Internet]. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2021 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482680/>
 50. Gupta A, Madhavan M V, Poterucha TJ, DeFilippis EM, Hennessey JA, Redfors B, et al. Association Between Antecedent Statin Use and Decreased Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Res Sq* [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2021 Mar 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32818209>
 51. Saeed O, Castagna F, Agalliu I, Xue X, Patel SR, Rochlani Y, et al. Statin Use and In-Hospital Mortality in Patients With Diabetes Mellitus and COVID-19. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Mar 16];9(24):e018475. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33092446/>
 52. Tan WYT, Young BE, Lye DC, Chew DEK, Dalan R. Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Mar 16];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196257/>
 53. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 1033-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196257/>
 54. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020 Mar.
 55. Horby et al. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030-40.
 56. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Mar 16];8(3):267-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043986/>
 57. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Mar 16];324(13):1307-16. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/de/publications/effect-of-dexamethasone-on-days-alive-and-ventilator-free-in-pati>
 58. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 16];324(13):1330-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876694/>
 59. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochwerg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS [Internet]. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 2284-96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06289-8>
 60. De Backer D, Azoulay E, Vincent JL. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence [Internet]. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 627. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03360-0>
 61. Dasgeb B, Komreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018/01/03. 2018 Feb;178(2):350-6.
 62. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif J-C, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Dec 8;annrheumdis-2020-219174. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2020/12/08/annrheumdis-2020-219174.abstract>
 63. Demidowich AP, Levine JA, Apps R, Cheung FK, Chen J, Fantoni G, et al. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: results from a pilot randomized controlled trial. *Int J Obes* [Internet]. 2020;44(8):1793-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0598-3>
 64. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1286-9.
 65. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. 2020 Jun;3(6):e2013136-e2013136.
 66. Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Benatti MN, Rezek UC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *medRxiv*. 2020 Jan;2020.08.06.20169573.
 67. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021 Jan;2021.01.26.21250494.
 68. 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*. 2020;2019:3-6.
 69. 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.
 70. 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*. 2020 Feb.
 71. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
 72. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jan 7 [cited 2021 Mar 17];374(1):33-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735992/>
 73. 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.
 74. Hui DS. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Lessons learnt in Hong Kong [Internet]. Vol. 5, *Journal of Thoracic Disease*. Pioneer Bioscience Publishing; 2013 [cited 2021 Mar 17]. p. S122. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735992/>
 75. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Mar 17];22(9):1554-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735992/>

76. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Mar 13;130(4):1545–8.
77. 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.
78. Hung IFN, To KKW, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2021 Mar 17];52(4):447–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248066/>
79. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with Convalescent Plasma for Influenza A (H5N1) Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Oct 4 [cited 2021 Mar 17];357(14):1450–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914053/>
80. 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.
81. 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;
82. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Mar 17];95(9):1888–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861333/>
83. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2021 Mar 17];NEJMoa2031893. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031893>
84. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2020 Oct 12 [cited 2021 Mar 17];10:CD013600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044747/>
85. 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.
86. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto M V., Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 24 [cited 2021 Mar 17];384(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232588/>
87. Diago-Sempere E, Bueno JL, Sancho-López A, Rubio EM, Torres F, de Molina RM, et al. Evaluation of convalescent plasma versus standard of care for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients: study protocol for a phase 2 randomized, open-label, controlled, multicenter trial. *Trials* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Mar 17];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406353/>
88. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2021 Mar 17];371. Available from: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3939>
89. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2021 Mar 17];384(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406353/>
90. 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;120(2):323–52.
91. 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.
92. Ortiz G, Dueñas C, Garay M, Al E. Consenso Colombiano de SDRA. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;In Press(1).
93. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Med Intensiva* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Mar 17];44(7):429–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569120300942>
94. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2017 Jul 12 [cited 2021 Mar 17];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28701227/>
95. Roca O, Hernández G, Díaz-Lobato S, Carratalá JM, Gutiérrez RM, Masclans JR. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure [Internet]. Vol. 20, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2016 [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121707/>
96. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: Risk of bio-aerosol dispersion [Internet]. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020 [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00892-2020>
97. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Mar 17];323(11):1061–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
98. Miller DC, Pu J, Kukafka D, Bime C. Failure of High Flow Nasal Cannula and Subsequent Intubation Is Associated With Increased Mortality as Compared to Failure of Non-Invasive Ventilation and Mechanical Ventilation Alone: A Real-World Retrospective Analysis. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Oct 29 [cited 2021 Mar 17];088506662096804. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066620968041>
99. Geng S, Mei Q, Zhu C, Yang T, Yang Y, Fang X, et al. High flow nasal cannula is a good treatment option for COVID-19 [Internet]. Vol. 49, *Heart and Lung*. Mosby Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 17]. p. 444–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319029/>
100. Slessarev M, Cheng J, Ondrejicka M, Arntfield R. Patient self-proning with high-flow nasal cannula improves oxygenation in COVID-19 pneumonia [Internet]. Vol. 67, *Canadian Journal of Anesthesia*. Springer; 2020 [cited 2021 Mar 17]. p. 1288–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319029/>
101. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Mar 17]. p. 2329–30. Available from: <https://jamanetwork.com/>
102. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020/03/13. 2020 Apr;18(4):844–7.
103. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar;506:145–8.
104. 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 May 27 [cited 2021 Mar 17];18(5):1094–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14817>
105. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Mar 17];4(7):1178–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766883/>
106. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;n/a(n/a).
107. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2021 Mar 17];136(11):1342–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766883/>
108. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):786–7.
109. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;n/a(n/a).
110. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Apr;n/a(n/a).
111. 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*. 2020 May;n/a(n/a).
112. Klok FA, Kruip 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*. 2020 Apr;S0049-3848(20)30120-1.
113. Cuker A, Tseng E, Nieuwlaar R, et al. Should DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity vs. Prophylactic intensity be used for Patients with COVID-19 related critical illness who do not have [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/3CQ7J0SWt58>
114. National Heart, Lung and Blood Institute (NIH). Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized

- COVID-19 patients. [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/news/2021/full-dose-blood-thinners-decreased-need-life-support-and-improved-outcome-hospitalized>
115. 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*. 2020 Apr;382(17):e38.
 116. NHS. COVID-19 Therapeutic Alert CEM/CMO/2020/042 23 December 2020 Therapeutic Anticoagulation (Heparin) in the Management of Severe COVID-19 (SARS-CoV-2 Positive Patients). Disponible en: www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAttachment.aspx?Attach.
 117. Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, Wang W, Rosovsky RP, Brenner SK, et al. Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 26;
 118. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1858.
 119. 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*. 2019 Nov;17(11):1989–94.
 120. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochenne C, Debus ES, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;59(2):173–218.
 121. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9–82.
 122. Jerjes-Sánchez C, Cantú-Brito C, Arauz A, Martínez-Sánchez C, Sandoval-Zárate J, Ramírez-Rivera A, et al. Guías para Anticoagulación y Trombolisis del Tromboembolismo Venoso, Infarto con Elevación del ST, Cardioembolismo Cerebral y del Infarto Cerebral Agudo. *Arch Cardiol México*. 2017;87(1):1–66.
 123. Hernández C, Lozano JM, Muñoz JF, Velásquez D, Escobar Á, Villegas J, et al. Consenso colombiano de fibrinólisis selectiva con catéter en enfermedad vascular tromboembólica César. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27(1):55–65.
 124. Veerasuri S, Kulkarni SR, Wilson WR, Paravastu SCV. Bilateral Acute Lower Limb Ischemia Secondary to COVID-19. *Vasc Endovascular Surg*. 2021;55(2):196–9.
 125. Visveswaran G, Morparia K, Narang S, Sturt C, Divita M, Voight B, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Thrombosis: Phlegmasia Cerulea Dolens Presenting with Venous Gangrene in a Child. *J Pediatr*. 2020;226(1):281–4.
 126. Patti G, Lio V, Cavallari I, Gragnano F, Riva L, Calabrò P, et al. Questions and Answers on Practical Thrombotic Issues in SARS-CoV-2 Infection: A Guidance Document from the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(6):559–70.
 127. Xu YD, Zhong BY, Yang C, Cai XS, Hu B, Wang XY, et al. Comparison of catheter-directed thrombolysis with and without percutaneous mechanical thrombectomy for subacute iliofemoral deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2020;35(8):589–96.
 128. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):751–3.
 129. Sheikh AS, Bhuvu D, Surana P. Approach To Superior Mesenteric Artery Thrombus By Interventional Radiology- A Rare Presentation of COVID-19 : A Case Report. *Int J Heal Clin Res*. 2020;3(11):276–81.
 130. Patel P, Yu Y, Zia S, Padberg F, Curi M, Huang J. Systemic Thrombolysis as Initial Treatment of COVID-19 Associated Acute Aortoiliac and Lower Extremity Arterial Thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 2020;70:297–301.
 131. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–4.
 132. Ulloa JH, Figueroa V, Cifuentes JS, Pinto P, Lurie F. The Impact of COVID-19 on Vascular Surgery Practice : A Systematic Review. *Vasc Endovascular Surg*. 2021;
 133. 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 Jul 1 [cited 2021 Mar 17];191:145–7. Available from: [/pmc/articles/PMC7146714/](https://pmc/articles/PMC7146714/)
 134. Akoluk A, Mazahir U, Douedi S, Aziz A, Obagi A, Kiss D, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Treated with VA-ECLS and Catheter tPA. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:0–2.
 135. Adams E, Broce M, Mousa AY. Proposed Algorithm for Treatment of Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *Ann Vasc Surg*. 2021;70(January):282–5.
 136. Stevenson A, Davis S, Murch N. Pulmonary embolism in acute medicine: A case-based review incorporating latest guidelines in the COVID-19 era. *Br J Hosp Med*. 2020;81(6):1–12.
 137. Qanadli SD, Gudmundsson L, Rotzinger DC. Catheter-directed thrombolysis in COVID-19 pneumonia with acute PE: Thinking beyond the guidelines. *Thromb Res*. 2020;192(April):9–11.
 138. Pendower L, Benedetti G, Breen K, Karunanithy N. Catheter-directed thrombolysis to treat acute pulmonary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):1–5.
 139. Galastri FL, Valle LGM, Affonso BB, Silva MJ, Garcia RG, Junior MR, et al. COVID-19 complicated by pulmonary embolism treated with catheter directed thrombectomy. *Vasa - Eur J Vasc Med*. 2020;49(4):333–7.
 140. Fleck D, Albadawi H, Shamoun F, Knuttinen G, Naidu S, Oklu R. Catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis: Literature review and practice considerations. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S228–37.
 141. Bermejo-Martin JF, González-Rivera M, Almansa R, Micheloud D, Tedim AP, Domínguez-Gil M, et al. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):1–13.
 142. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3).
 143. Bikkeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up JACC. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–73.
 144. Vulliamy P, Jacob S, Davenport RA. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1053–4.
 145. Cannegieter SC, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):439–45.
 146. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26(1):12–24.
 147. Wicky S, Pinto EG, Oklu R. Catheter-directed thrombolysis of arterial thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(4):441–5.
 148. Ebben HP, Jongkind V, Wisselink W, Hoksbergen AWJ, Yeung KK. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(5):667–75.
 149. Elbasty A, Metcalf J. Safety and Efficacy of Catheter Direct Thrombolysis in Management of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review. *Vasc Spec Int*. 2017;33(4):121–34.
 150. Mastoris I, Kokkinidis DG, Bikakis I, Archontakis-Barakakis P, Papanastasiou CA, Jonnalagadda AK, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulation for the prevention and treatment of post-thrombotic syndrome in deep vein thrombosis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Phlebology*. 2019;34(10):675–82.
 151. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care*. 2020;22(2):95–7.
 152. González C, Yama E, Yomayusa N, Vargas J, Rico J, Ariza A, et al. Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, el diagnóstico y el manejo de la lesión renal aguda por SARS-CoV-2/COVID-19. *Rev Colomb Nefrol*. 2020 Jun;7(Supl.2 SE-Artículo de investigación original).
 153. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov;345(19):1368–77.
 154. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock*. *Crit Care Med*. 2004;32(8).
 155. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010 Feb;303(8):739–46.
 156. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep;182(6):752–61.
 157. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018 Feb;378(9):829–39.
 158. Perel A, Pizov R, Cotev S. Respiratory variations in the arterial pressure during mechanical ventilation reflect volume status and fluid responsiveness. *Intensive Care Med*. 2014 Jun;40(6):798–807.
 159. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier

- Y, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):935-9.
160. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohé J, Jacques D. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care*. 2005 Oct;9(5):R562-8.
 161. Weil MH, Henning RJ. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesth Analg*. 1979;58(2):124-32.
 162. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011 Jun;17(3):290-5.
 163. Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1333-7.
 164. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1402-7.
 165. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul J-L. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1125-32.
 166. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Asociación colombiana de Infectología. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19. *Rev Colomb infectología*. 2020;24:47.
 167. Beraud A-S, Rizk NW, Pearl RG, Liang DH, Patterson AJ. Focused transthoracic echocardiography during critical care medicine training: curriculum implementation and evaluation of proficiency*. *Crit Care Med*. 2013 Aug;41(8):e179-81.
 168. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb;315(8):801-10.
 169. Pichette V, Geadah D, du Souich P. Role of plasma protein binding on renal metabolism and dynamics of furosemide in the rabbit. *Drug Metab Dispos*. 1999 Jan;27(1):81-5.
 170. Brater DC. Resistance to diuretics: emphasis on a pharmacological perspective. *Drugs*. 1981 Dec;22(6):477-94.
 171. Pichette V, du Souich P. Role of the kidneys in the metabolism of furosemide: its inhibition by probenecid. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Feb;7(2):345-9.
 172. Lassnigg A, Donner EVA, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of Renoprotective Effects of Dopamine and Furosemide during Cardiac Surgery. 2000;97-104.
 173. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. *Who*. 2020;2019(January):12.
 174. Ministero della salute, Consiglio Superiore di Sanità, Italy (28 February 2020).
 175. China CDC, National Centre for Infectious Diseases (NCID) Singapore. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/publications.html>.
 176. 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.
 177. 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.
 178. 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>
 179. 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.
 180. 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>
 181. 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.
 182. 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.
 183. 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?

Es una prioridad proporcionar un buen control de síntomas a todos los pacientes durante la pandemia, no sólo porque todos ellos deben ser atendidos (como principio clave del proceso de clasificación en escenarios de pandemia) sino también porque el personal de salud que se enfrenta a pacientes en sufrimiento sin las herramientas para su alivio, tiene como consecuencia tasas más altas de agotamiento¹.

Los síntomas clínicos suelen ser respiratorios, sin embargo otros síntomas como fiebre y delirium son también frecuentes, este último especialmente en pacientes con mayores factores de riesgo o comorbilidades^{2,3}. Según el metaanálisis de Rodríguez-Morales et al., son 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%) las manifestaciones clínicas más prevalentes². En la población pediátrica es importante mencionar los síntomas gastrointestinales como diarrea, vómito y deshidratación⁴.

Estos síntomas en especial en la población con factores de riesgo pueden llegar a ser muy significativos y afectar su calidad de vida, sobre todo en los escenarios donde los pacientes tienen cuadros clínicos que requieren tratamiento hospitalario, pero no tienen indicación o necesidad de manejo avanzado o en UCI^{1,2}. Por esto, se recomienda evaluar 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^{1,5-7}.

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, presencia de falla renal, elevación de transaminasas o peso menor de 50Kg⁵.

~~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)~~

En caso de refractariedad al síntoma se sugiere el uso de analgésicos antiinflamatorios (AINEs), aunque cabe anotar que no se ha realizado ningún ensayo clínico con el objetivo de evaluar su eficacia y seguridad en las infecciones por SARS-CoV-2/COVID-19⁸. Pese a algunos resultados iniciales desfavorables, no hay evidencia que indique un peor desenlace en los pacientes con dicha infección y uso concomitante

de AINEs⁸⁻¹⁰. Se debe tener precaución al usarlos, en razón a los efectos secundarios tanto renales como gastrointestinales, particularmente en personas con factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular). Así mismo se contraindica su uso en mayores de 65 años así como en pacientes con falla renal crónica, falla cardíaca o insuficiencia hepática¹¹⁻¹³.

Otra opción para la fiebre que no responde a acetaminofén o se encuentre contraindicado, es el metamizol (dipirona) administrando la necesidad, sin superar la dosis máxima al día de 4 gr. Tener en cuenta: estado hemodinámico evitando su uso si se documenta hipotensión, recuento de leucocitos/plaquetas y objetivos terapéuticos para establecer riesgo/beneficio de su uso^{14,15}.

Dolor

El dolor es un síntoma frecuente en pacientes SARS-CoV-2/COVID-19, en especial la presencia de dolor de tipo somático, se ha reportado: dolores musculares (36%), dolor torácico (21%), dolor de cabeza y dolor de garganta^{3,5}. Los pacientes también pueden presentar dolor de características neuropáticas siendo una de sus principales causas la polineuropatía. (ver síntomas neuropáticos. Sección poblaciones especiales)

El dolor en los adultos debe ser evaluado con la escala subjetiva verbal, calificando de manera 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 aumento en el riesgo de delirium 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 física¹⁶.

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 enfermedad¹⁶.

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 (por las iniciales inglesas de sus apartados- Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) para la evaluación del dolor en niños entre 1 mes y 36 meses de edad o en niños mayores con dificultades cognitivas para el autorreporte^{16,17}. 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^{16,17}.

Estos diferentes instrumentos están validados para medir la intensidad del dolor en niños. 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 autorreporte¹⁷.

Tabla 1. Escala FLACC

	0	1	2
Cara	Ninguna expresión particular o sonrisa	Muecas ocasionales, ceño fruncido, inexpresivo o desinteresado	Temblor 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	Sollozo 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.

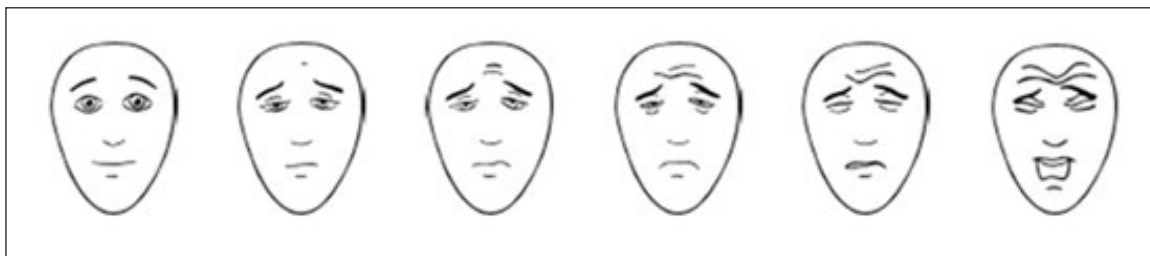


Figura 1. Escala de Caras Revisada¹⁵

Después de establecer la intensidad del dolor y si nos encontramos ante la presencia de dolor tipo somático:

Dolor leve: inicio de acetaminofén oral como primera línea, o en caso de no tolerancia a la vía oral su uso venoso. Considerar reducción de dosis en paciente anciano frágil, presencia de falla renal, elevación de transaminasas o peso menor de 50Kg⁵. En caso de refractariedad al síntoma se sugiere el uso de analgésicos antiinflamatorios, se sugiere su uso para control sintomático como segunda línea, teniendo en cuenta los efectos secundarios tanto renales como gastrointestinales, particularmente en personas con factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular).

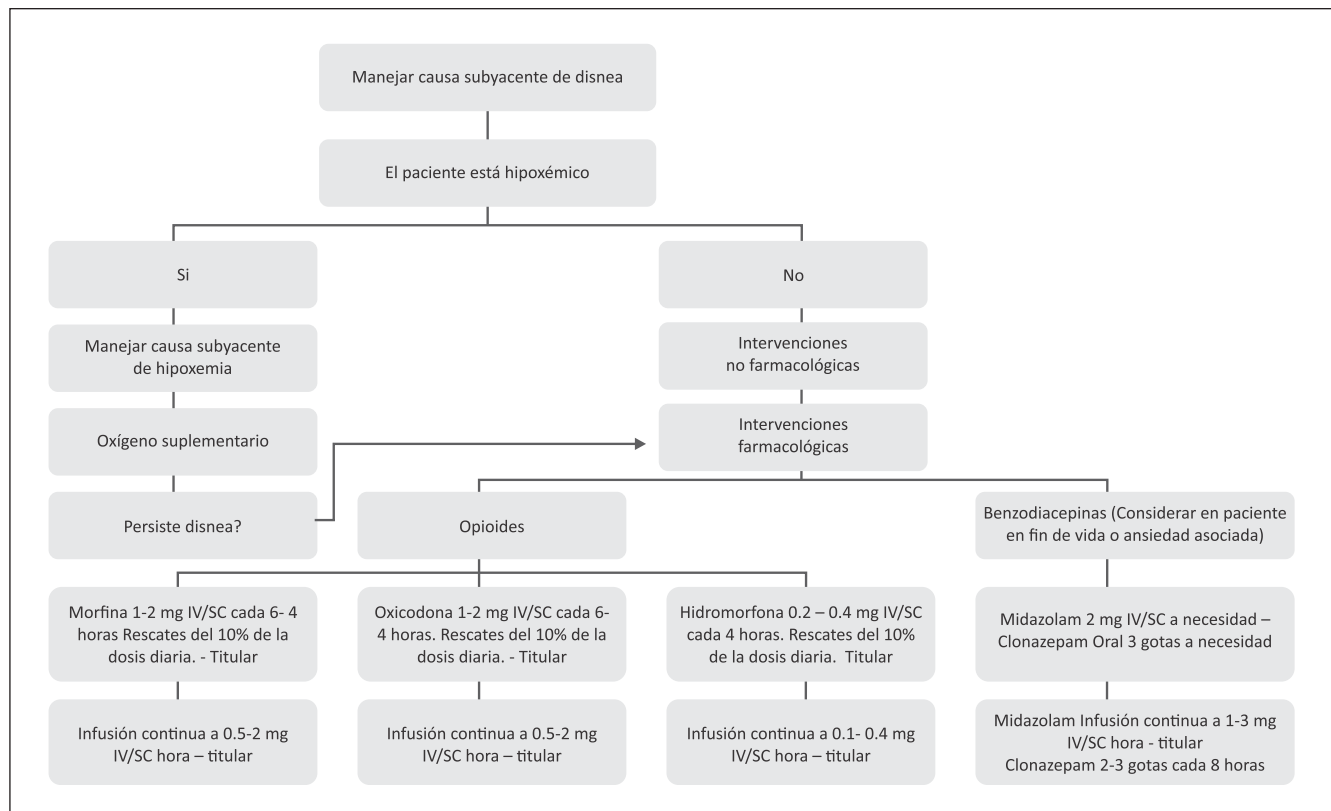
Dolor moderado o severo: uso de opioides débiles dentro de los que encontramos tramadol, la codeína y la hidrocodona. Si el dolor no presenta mejoría se recomienda el uso de opioides fuertes como morfina oral por horario. Usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad con vigilancia de efectos adversos.

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. Aunque se conoce que la primera causa de disnea en estos pacientes es la hipoxemia, se deberán evaluar causas adicionales a ésta y ofrecer el manejo etiológico más apropiado para su resolución. Se con-

sidera que el tratamiento inicial es el uso de oxígeno suplementario el cual disminuye la sensación de disnea en pacientes con hipoxemia, sin embargo, 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 prona además el uso de técnicas de relajación⁵. Un método para la medición de la disnea es el uso de escalas numéricas como la escala de Borg modificada, la cual sirve para realizar una medición de 0 a 10 de la intensidad de la disnea.

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 disnea¹⁸. La Sociedad Respiratoria Europea en su consenso sobre cuidado paliativo recomienda los opioides a dosis bajas para el manejo de la disnea¹⁹. 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 gastrointestinal muy frecuente¹⁸. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona 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 benzodiacepinas de acción rápida como el midazolam^{1,5}, 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, se puede presentar en el paciente ambulatorio y hospitalario.

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 año¹⁶.

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 oral, 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 a dosis bajas.

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 oxycodona o hidromorfona IV/SC^{16,17}.

Secreciones

Las secreciones respiratorias pueden ser difíciles de controlar y alteran 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 ipratropio^{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

La probabilidad de que ocurra delirium multifactorial en esta población es relativamente alta, aún sin síntomas respiratorios y en especial en situación de fin de vida, se ha descrito hasta 77% en pacientes en el contexto de cuidados paliativos y 79,5% en pacientes hospitalizados en UCI²⁰. Los síntomas pueden variar desde el delirium hipoactivo hasta la agitación y/o inquietud psicomotora, siendo esta última presentación la más frecuentemente descrita²¹.

Para realizar el diagnóstico oportuno se plantea el uso de escalas, tales como la 4AT (no validada en Colombia)^{20,22} y la *Confusion Assessment Method* (CAM) que, aunque no cuenta con estudios específicos de validación, es de amplio uso y conocimiento²³. Ver figura 2.

Es muy importante valorar y tratar de corregir factores reversibles como hipoxemia, dolor, retención urinaria o impacción fecal y evaluar la presencia de complicaciones vasculares en el sistema nervioso central^{7,18,21}. Adicionalmente se proponen medidas de manejo no farmacológicas tales como reorientación diaria del paciente, uso de dispositivos electrónicos para mantener el contacto con familiares y evitar medicamentos con efectos anticolinérgicos, opioides y benzodiacepinas en lo posible²⁰.

Con respecto a su tratamiento farmacológico, los antipsicóticos son los medicamentos de primera elección, específicamente en delirium hiperactivo²⁴, teniendo especial consideración en relación con el riesgo de su uso y la prolongación del QT²⁵. Se recomienda el uso de haloperidol, quetiapina u olanzapina; los dos últimos exclusivamente por vía oral y el haloperidol por vía oral en caso de estar disponible, o por vía subcutánea o intravenosa en caso contrario^{20,22,26}.

Si predomina insomnio por intranquilidad o agitación nocturna, considerar uso de quetiapina o levomepromazina en pacientes que toleren la vía oral^{5,7,24}; si no es posible, estaría indicada levomepromazina por vía SC (a la fecha no disponible en nuestro país) o midazolam SC^{20,22,26}.

~~En pacientes en tratamiento CON hidroxyclorequina 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 benzodiacepinas~~

Si el paciente se encuentra en tratamiento con medicamentos que puedan aumentar el QT, considerar el uso de olanzapina iniciando con dosis bajas, pues dentro de los antipsicóticos es el que cuenta con un mejor perfil de seguridad^{20,25}. Otras opciones a contemplar son el uso de trazodona o benzodiacepinas^{21,24,17,19}.

En niños, las causas del delirium son múltiples y están relacionadas con efectos adversos de benzodiacepinas y opioides con gran frecuencia. Existen múltiples escalas para su diagnóstico, se sugiere utilizar las adoptadas por las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de cada institución. Se recomienda en general, antipsicóticos como el haloperidol, risperidona y olanzapina^{27,28}.

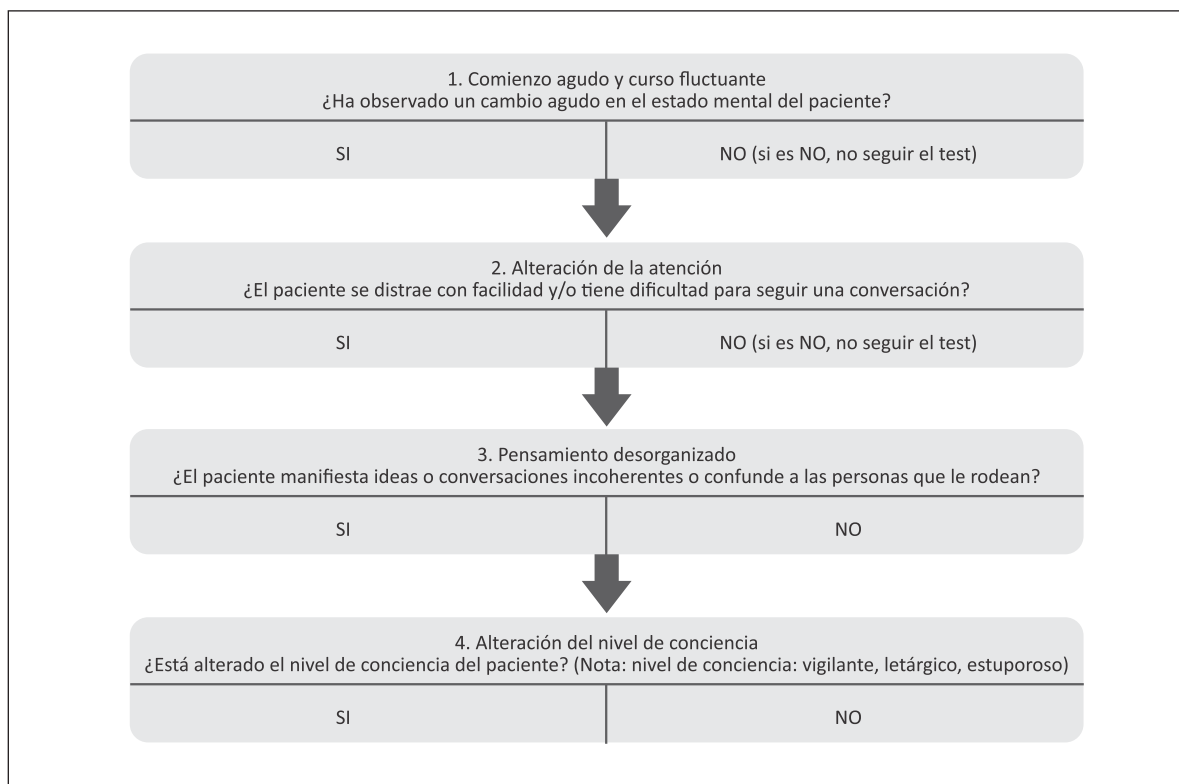


Figura 2. Confusion Assessment Method (CAM)*

*Para el diagnóstico de delirium son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos

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 población 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 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

- Se recomienda no usar AINEs como antipirético en mayores de 65 años o en personas con factores de riesgo para nefropatía, enfermedad cardiovascular o enfermedad gastrointestinal en razón a los efectos secundarios.

Fuerte en contra

- Se sugiere en menores de 65 años el uso de AINEs como antipiréticos para control sintomático, siempre que no existan factores de riesgo para enfermedad renal, cardiovascular o gastrointestinal. El uso debe ser por el menor tiempo y a las menores dosis posibles.

Débil a favor

Disnea

- Se sugiere evaluar y tratar las causas subyacentes relacionadas con disnea e hipoxemia, incluyendo el uso de oxigenoterapia.

Débil a favor

- 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.

Débil a favor

- En los niños, los opioides son la primera línea en manejo farmacológico de la disnea: morfina e hidromorfona. El uso de opioides fuertes en la población pediátrica afectada por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 será un escenario excepcional dado el porcentaje bajo de complicaciones en este grupo etéreo.

Débil a favor

- Se sugiere el uso de benzodiazepinas en casos de ansiedad asociado a disnea que no haya mejorado con el uso de opioides. Se debe usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad.

Débil a favor

Puntos de buena práctica

- 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 prona. 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.

Dolor

Puntos de buena práctica

- 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, Consolability)
- En niños entre 3 y 7 años de edad o en niños mayores con dificultades cognitivas para el autorreporte la escala Revisada de Caras.

Recomendaciones

- Se recomienda en adultos que presenta dolor de intensidad leve uso de acetaminofen

Fuerte a favor

- Se recomienda no usar AINEs como antipirético en mayores de 65 años o en personas con factores de riesgo para nefropatía, enfermedad cardiovascular o enfermedad gastrointestinal en razón a los efectos secundarios.

Fuerte en contra

- Se sugiere en menores de 65 años el uso de AINEs como antipiréticos para control sintomático, siempre que no existan factores de riesgo para enfermedad renal, cardiovascular o gastrointestinal. El uso debe ser por el menor tiempo y a las menores dosis posibles.

Débil a favor

Puntos de buena práctica

- 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 oral por horario. Usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad con vigilancia de efectos adversos.

- En niños, en 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.

Delirium

Recomendaciones

- Se sugiere identificar y tratar posibles causas de delirium (para el manejo no farmacológico), incluyendo la oxigenoterapia para tratamiento de hipoxemia.

Débil a favor

En adultos:

- En pacientes con delirium hiperactivo, se recomienda uso de haloperidol vía oral o IV/SC si no es posible el uso de la vía oral, usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad, considerar uso por horario cada 8 horas o infusión continua si el síntoma es persistente. En caso de no mejoría, evaluar el uso de benzodiazepinas.

Débil a favor

- Se sugiere el uso de quetiapina o levomepromazina en pacientes en los que predomine el insomnio por intranquilidad o agitación nocturna. En caso de no mejoría o incapacidad para la vía oral, evaluar de manera individualizada el uso de benzodiazepinas por vía IV o SC.

Débil a favor

- Se sugiere el uso de olanzapina en pacientes con delirium que reciben medicamentos con riesgo de prolongación del QT, iniciando con dosis bajas. Se debe individualizar como última opción el uso de benzodiazepinas.

Débil a favor

Punto de buena práctica

En niños:

- Las causas del delirium son múltiples y están relacionadas con efectos adversos de benzodiazepinas y opioides. Se recomienda, en general, antipsicóticos como el haloperidol, risperidona y olanzapina.

Tos

Puntos de buena práctica

- 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 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 que el síntoma sea persistente sin eficacia a codeína o antitusivos, se sugiere

inicio morfina oral, 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 e hidromorfona IV/SC a dosis bajas.

- 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

Puntos de buena práctica

- Se recomienda el uso de butil bromuro de hioscina en vía SC/IV.
- Se recomienda en el uso de bromuro de ipratropio en inhala-cámara.
- No se recomienda el uso de estrategias de fluidificación de secreciones
- No se recomienda usar micronebulizaciones.

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 160 mg/5ml Jarabe 250 mg/5ml	Fiebre – Dolor	500 – 1.000 mg cada 8 horas oral o IV	Vía Oral 10 – 15 mg/kg/dosis cada 6 horas Máximo 60 mg/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 <i>Solo si el síntoma es refractario</i>	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 12 mg/5ml	Tos	5 ml cada 8 horas	Contraindicada en niños	
Codeína	Tab 8 - 30 mg en combinación con acetaminofén 325 mg	Tos Dolor leve a moderado	30 mg cada 8 – 6 horas	Contraindicada en niños	Evitar su uso en falla renal.
Morfina	Ampollas 10 mg/ml Solución oral 3% (30 mg/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 horas. Disnea o dolor: 2-3 mg IV/C cada 6 horas.	Endovenosa 0.05-0.1 mg/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 10 mg/ml Tabletas 10 mg	Disnea moderada a severa Tos refractaria Dolor severo adultos	1- 2 mg IV/SC cada 6 -8 horas.	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 2 mg/ml	Disnea moderada a severa Tos refractaria Dolor severo adultos Dolor moderado a severo en niños	0,2 mg IV/SC cada 6 horas.	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 5 mg/ml	Delirium	0,5 - 1 mg por vía oral. 0,5 - 1 mg IV/SC cada 8-12 horas. Titular dosis según respuesta, máximo 10 mg/día y 5 mg/día en el adulto mayor.	<12 años 0.025-0.5 mg/kg/día cada 12 horas y >12 años 2- 5mg/dosis cada 8-12 horas.	Considerar NO uso en caso que el paciente se encuentre en tratamiento con medicamentos con riesgo de prolongación del QT.
Quetiapina	Tabletas 25 mg	Delirium	12,5 - 50 mg oral en la noche.	Contraindicado en niños.	Considerar NO uso en caso que el paciente se encuentre en tratamiento con medicamentos con riesgo de prolongación del QT.
Olanzapina	Tabletas de 5 mg y 10 mg	Delirium	2,5 - 5 mg cada 12h.	Seguridad y eficacia no establecida en menores de 10 años.	Considerar en pacientes con riesgo de interacción medicamentosa.
Levomepromazina	Gotas 40 mg/ml	Delirium	4 - 6 gotas oral en la noche.		Considerar NO uso en caso que el paciente se encuentre en tratamiento con medicamentos con riesgo de prolongación del QT.
Midazolam	Ampollas 5 mg/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	0,25 - 1 mg oral.	Vía oral 0.02 -0.05 mg/kg/dosis	Algunos pacientes pueden presentar reacciones paradójicas como agitación, delirio o sedación excesiva
B Bromuro Hioscina	Ampollas 20 mg Tabletas 10 mg	Broncorrea	10 - 20 mg cada 6 - 8 horas vía oral o IV.		Tiene efectos anticolinérgicos que podrían aumentar el delirium en algunos pacientes.

V.B.2. ¿Cómo debe ser el manejo paliativo en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentran en situación de fin de vida?

La pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 ha incrementado la demanda de diversos servicios de salud en todo el mundo, especialmente en urgencias, hospitalización y unidades de cuidados intensivos. A pesar de los esfuerzos de los equipos de salud, para muchos pacientes la atención no se escalará a un entorno de cuidados intensivos y se orientará el esfuerzo terapéutico a medidas de confort hacia el final de su vida.

Los estudios en este grupo de pacientes evidencian que la disnea y la agitación son los síntomas más frecuentes. El control de estos síntomas se logró en la mayoría de los casos con dosis usuales de opioides y benzodiacepinas respectivamente²⁹⁻³¹.

Algunos estudios han sugerido que la carga de síntomas en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al final de la vida, podría ser mayor de lo habitual comparado con los pacientes sin dicha infección¹⁹, lo que genera desafíos para el personal sin experiencia o con poca experiencia en cuidados paliativos³². La Sociedad Respiratoria Europea conformó un grupo de trabajo especial para dar recomendaciones frente al cuidado paliativo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Un total de 68 expertos en cuidado paliativo, medicina respiratoria y medicina crítica fueron encuestados para construir este consenso. Dentro de sus recomendaciones se encuentran algunas ya mencionadas para el manejo de disnea (ver manejo sintomático), adicionalmente recomiendan que en casos de difícil control de síntomas en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave, se debería hacer partícipe a un equipo especializado en cuidados paliativos¹⁹.

Recomendaciones

- Se sugiere que los pacientes que a causa de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se encuentren en situación de fin de vida deben recibir tratamiento para el control de síntomas de manera interdisciplinaria, brindando alivio y confort como objetivos terapéuticos primarios.

Débil a favor

- Se sugiere brindar apoyo psicosocial y espiritual a la familia, preferiblemente a través de tecnologías de la telecomunicación para el apoyo en la comunicación de malas noticias y el proceso de duelo.

Débil a favor

- Se sugiere que en casos de difícil control de síntomas se consulte al equipo de cuidados paliativos de la institución.

Débil a favor

Referencias

- Arya A, Buchman S, Gagnon B, Downar J. Pandemic palliative care: beyond ventilators and saving lives. *Can Med Assoc J*. 2020;1-5.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34(January).
- 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.
- Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 1;9(1):707-13.
- Lawrie I, Murphy F. COVID-19 and Palliative, End of Life and Bereavement Care in Secondary Care: role of the specialty and guidance to aid care, version 4: 20 April 2020. *Assoc Palliat Med Gt Britain Irel*. 2020;(April):36.
- Ferguson L, Barham D. Palliative Care Pandemic Pack: A Specialist Palliative Care Service Response to Planning the COVID-19 Pandemic. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60(1):e18-20.
- 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 23;150:w20235.
- Youseffard M, Zali A, Zarghi A, Madani Neishaboori A, Hosseini M, Safari S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19: A systematic review on current evidence. *Int J Clin Pract*. 2020;74(9):1-8.
- Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, Shamas N, Alsawaidan L, Mardawi G. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infectious Diseases and Therapy*. 2020.
- Rinott E, Kozar E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1259.e5-1259.e7.
- European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>.
- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020 Mar 17;368:m1086.
- 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>.
- Schüchen RH, Mücke M, Marinova M, Kravchenko D, Häuser W, Radbruch L, et al. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. Vol. 9, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. Wiley Blackwell; 2018. p. 1235-54.
- Medicines Agency E. EMA recommends aligning doses of metamizole medicines and their use during pregnancy and breastfeeding. 2018;44(December).
- Cabezón-Gutiérrez L, Khosravi-Shahi P, Custodio-Cabello S, Muñoz-González F, Cano-Aguirre M del P, Alonso-Viteri S. Opioids for management of episodic breathlessness or dyspnea in patients with advanced disease. Vol. 24, *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag; 2016. p. 4045-55.
- Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA, Datla S, Dirksen CD, Johnson MJ, et al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017 Nov 1;50(5).
- Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2020 Mar;
- Janssen DJA, Ekström M, Currow DC, Johnson MJ, Maddocks M, Simonds AK, et al. COVID-19: guidance on palliative care from a European Respiratory Society international task force. *Eur Respir J*. 2020;56(3).
- Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, Rajaratnam T, Ravindran M, Gosse P, et al. A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. Vol. 141, *Journal of Psychosomatic Research*. Elsevier Inc.; 2021.
- Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, Madva E, et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. Vol. 61, *Psychosomatics*. Elsevier Inc.; 2020. p. 585-96.
- Yahya AS, Khawaja S. COVID-19 in Care Home Settings. *Prim care companion CNS Disord*. 2020 Jun;22(3).

23. Franco JG, Molano JC, Rincón H, Velasquez Tirado JD, Cardeño C, Patarroyo Rodríguez L, et al. Consenso del Comité de Psiquiatría de Enlace de la Asociación Colombiana de Psiquiatría sobre el diagnóstico y tratamiento del delirium en el contexto de la pandemia por COVID-19. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2020;
24. 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%20sus>.
25. Lambiase PD, De Bono JP, Schilling RJ, Lowe M, Turley A, Slade A, et al. British heart rhythm society clinical practice guidelines on the management of patients developing QT prolongation on antipsychotic medication. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2019;8(3):161–5.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: Summary of NICE guidelines. *BMJ.* 2020;369(April):1–4. Available from:
27. Smith HAB, Gobin 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.
28. Smith HAB, Brink E, Fuchs DC, Ely EW, Pandharipande PP. Pediatric Delirium. Monitoring and Management in the Pediatric Intensive Care Unit. Vol. 60, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2013. p. 741–60.
29. Alderman B, Webber K, Davies A. An audit of end-of-life symptom control in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) dying in a hospital in the United Kingdom. *Palliat Med.* 2020;34(9):1249–55.
30. Hetherington L, Johnston B, Kotronoulas G, Finlay F, Keeley P, McKeown A. COVID-19 and Hospital Palliative Care – A service evaluation exploring the symptoms and outcomes of 186 patients and the impact of the pandemic on specialist Hospital Palliative Care. *Palliat Med.* 2020;34(9):1256–62.
31. Jackson T, Hobson K, Clare H, Weegmann D, Moloughney C, McManus S. End-of-life care in COVID-19: An audit of pharmacological management in hospital inpatients. Vol. 34, *Palliative Medicine*. 2020. p. 1235–40.
32. Etkind SN, Bchir MB, Bone AE. The Role and Response of Palliative Care and Hospice Services in Epidemics and Pandemics : A Rapid Review to Inform Practice During the COVID-19 Pandemic. *J of Pain Symptom Manag.* 2020;60(1):e31–40.

Nombres y perfiles de los autores y participantes

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

Bladimir Alejandro Gil Valencia.
Médico Anestesiólogo, Intensivista, Epidemiólogo.
Clínica Las Américas Auna, Clínica Medellín.
Universidad Pontificia Bolivariana

Camilo Alberto. González González.
Médico, MSc.
Especialista en Medicina Interna y Nefrología Centro de
Gestión de Conocimiento-ASOCOLNEF Clínica Colsanitas

Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.
MSc en epidemiología clínica
Asociación colombiana de Infectología
Hospital universitario Nacional
Clínica universitaria Colombia

Carmelo Dueñas Castell
Médico Neumólogo Intensivista
Unidad de Cuidado Intensivos Gestión Salud, Universidad de
Cartagena, Universidad Metropolitana, Cartagena
Asociación Colombiana Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Daniel Montoya Roldan
Médico internista.
Fellow de infectología
Universidad Pontificia Bolivariana

Diana Catalina Velilla
Especialista en Medicina del dolor y Cuidados Paliativos
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos ACCP

Eduardo López Medina
Pediatra Infectólogo Epidemiólogo
Centro de Estudios en Infectología Pediátrica
Universidad Del Valle
Centro médico Imbanaco

Elisabeth Ramos Bolaños
MD Internista
Magister en Epidemiología de la Universidad del Norte
Fellow de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Universidad
de Cartagena
Asociación Colombiana de medicina Crítica y de Cuidado
intensivo

Erika León Guzmán
Médica, Especialista en Epidemiología General.
Magíster en Epidemiología Clínica.
Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia.
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Erika Yama Mosquera
Médico Internista y nefróloga.
Comité de Gestión De Conocimiento ASOCOLNEF
Asociación Colombiana De Nefrología

Erika Paola Vergara Vela
Médico especialista en medicina interna y epidemiología.
Residente infectología. Universidad Nacional de Colombia

Ernesto Martínez Buitrago
Médico Internista Infectólogo
Profesor asistente Universidad del Valle
Jefe de infectología Hospital Universitario del Valle y
Organización Christus Sinergia.
Director Científico SIES Salud

Francisco José Molina Saldarriaga
MD Internista, Intensivista. Magister Epidemiología Clínica
CES. Estudiante Doctorado Ciencias Médicas UPB. Intensivista
Clínica Bolivariana y Soma.

Fredy O. Guevara P.
Médico internista infectólogo
Jefe Nacional Del Departamento de Enfermedades Infecciosas
- Colsanitas
Infectólogo Fundación Santafé de Bogotá

Gabriel Fernando Mejía Villate
Cirujano Vascular. Jefe de Servicio Cirugía Vascular & Endovascular.
Clínica Universitaria Colombia. Vicepresidente Asociación Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología

Guillermo Ortiz Ruíz
Internista neumólogo intensivista epidemiólogo
Hospital Santa Clara de Bogotá
Universidad el Bosque

Gustavo Eduardo Roncancio Villamil
Medicina Interna- Infectología
Clínica Cardio VID, Medellín,
Docente Universidad Pontificia Bolivariana,
Grupo de Investigación MICROBA,
Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia,
ACIN Antioquia
Jaime Alberto Patiño Niño
Infectólogo Pediatra
Fundación Valle del Lili, Cali
Universidad ICESI
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Javier Ricardo Garzón Herazo
Médico Internista Infectólogo
Hospital Universitario de San Ignacio
Clínica del Country / Clínica La Colina

José Millán Oñate Gutiérrez
Medicina Interna Infectología
Centro Médico Imbanaco
Clínica Occidente

Juan Carlos Jiménez Illera
Médico cirujano, Universidad Metropolitana de Barranquilla
Magister en medicina alternativa área terapia neural
Universidad Nacional de Colombia
Asociación colombiana de terapia neural, ACOLTEN

Kelly Chacón
Magíster en Epidemiología
Centro de Gestión de Conocimiento-ASOCOLNEF
Clínica Colsanitas

Lucas Lopez-Quinceno
MD, Especialista en epidemiología.
Magíster en epidemiología.
Magíster en Economía de la Salud (c)

Manuel Andrés Garay Fernández
Médico internista neumólogo intensivista
Subred Integrada Servicios de Salud Centro Oriente
Hospital Santa Clara
Universidad El Bosque
Asociación Colombiana Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Mateo Gómez Díaz
Especialista en Medicina del dolor y Cuidados Paliativos
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos ACCP
Nancy Yomayusa Gonzalez
Médico Especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Especialista Rehabilitación Oncológica
Centro de Gestión de Conocimiento - ASOCOLNEF
Instituto Global de Excelencia Clínica-Keralty

Pedro Fernando Giraldo
Médico anesthesiólogo intensivista
Instituto Nacional de Cancerología
Subred Centro Oriente de Salud
Universidad Militar Central

Pedro Pablo Pérez
Especialista en medicina familiar - sub especialista en medicina del dolor y cuidados paliativos
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos ACC

Pío López
Pediatra Infectólogo
Director Departamento de Pediatría Universidad del Valle
Director Centro de Estudios en Infectología Pediátrica
Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Sandra Liliana Parra Cubides
Médica internista - Especialista en medicina del dolor y cuidados paliativos
Clínica El Rosario Medellín
Presidente de la Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos

Vanessa Correa Forero
Médica especialista en Medicina Interna
Fellow de Infectología
Pontificia Universidad Javeriana

Virginia Abello Polo
Medicina Interna- Hematología
Hospital de San José
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Clínica del Country
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)

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

Avalan:



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Colombia



UNIVERSIDAD
EL BOSQUE
Vigilada Mineducación



UNIVERSIDAD
DEL QUINDÍO



Universidad
del Valle



Universidad Tecnológica
de Pereira



ACADEMIA COLOMBIANA DE PATOLOGÍA ORAL



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



ASOCIACIÓN
COLOMBIANA
DE CIRUGÍA



Asociación Colombiana
de Coloproctología



ACC Paliativos
Asociación Colombiana
de Cuidados Paliativos



AsoColDerma®
Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica



Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo
Fundada en 1950



aced



ACEM
Asociación Colombiana de Especialistas
en Medicina de Urgencias y Emergencias



ASCOFAME
Asociación Colombiana de
Facultades de Medicina



ASOCIACIÓN
COLOMBIANA DE
FARMACOVIGILANCIA



ASCOFI
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE FISIOTERAPIA



A.C.G.
Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947





SOCOLMEDA
Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura
哥伦比亚中医针灸协会

