



Sociedad Española de
Medicina de Urgencias
y Emergencias



FLAME
FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE
MEDICINA DE EMERGENCIAS



Sociedad Española de Medicina
de Urgencias y Emergencias
Grupo Infecciones en Urgencias
INFURG-SEMESP



2º DOCUMENTO-AGOSTO 2020: “ACTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE ACTUACIÓN FRENTE A CASOS DE INFECCIÓN POR EL NUEVO CORONAVIRUS (SARS-CoV-2)”

***Nota:** El Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con infección en Urgencias (GT-LATINFURG), consciente de la gravedad e importancia para todo el mundo de la Pandemia originada por el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha elaborado un documento informativo y técnico destinado a los profesionales de los sistemas de Urgencias y Emergencias de nuestros países. Con la información científica e institucional más actualizada (que cambia día a día y debe ser revisada constantemente), el objetivo de este documento, pretende constituir una ayuda para la toma de decisiones durante la asistencia de pacientes adultos portadores de COVID-19. Si bien está basada en la más reciente evidencia publicada disponible sobre el tema, no es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal de salud en cada caso particular.*

COORDINADORES

GARCÍA Darío Eduardo, JULIÁN-JIMÉNEZ Agustín

AUTORES y SOCIEDADES CIENTÍFICAS PARTICIPANTES

- **ASOCIACIÓN BRASILEÑA DE MEDICINA DE EMERGENCIAS (ABRAMEDE)**
- **ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE ESPECIALISTAS EN MEDICINA DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS (ACEM)**
- **ASOCIACIÓN COSTARRICENSE DE MÉDICOS EMERGENCIÓLOGOS (ASOCOME)**
- **SOCIEDAD ARGENTINA DE EMERGENCIAS (SAE)**
- **SOCIEDAD CHILENA DE MEDICINA DE EMERGENCIAS (SOCHIMU)**
- **SOCIEDAD ECUATORIANA DE MEDICINA DE EMERGENCIA Y DESASTRES (SEMED)**
- **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS (SEMES)**
- **SOCIEDAD MEXICANA DE MEDICINA DE EMERGENCIAS (SMME)**
- **SOCIEDAD PARAGUAYA DE EMERGENCIAS MÉDICAS (SPEM)**

AUTORES

GARCÍA Darío Eduardo^{1,2,3}, **JULIAN-JIMENEZ Agustín**^{1,4,5}, **PIÑERA SALMERÓN Pascual**^{1,4,6}, **MENENDEZ Edgardo**^{1,2,7}, **GUIMARÃES Helio Penna**^{1,8,9}, **GONZÁLEZ DEL CASTILLO Juan**^{1,4,10}, **CANDEL GONZÁLEZ Francisco Javier**^{1,4,11}, **CORTÉS MARÍN César Emilio**^{1,12,13}, **GARCÍA LAMBERECHTS Eric Jorge**^{1,4,13}, **GONZALEZ BASCUÑAN Ulises**^{1,15}, **SCHUBERT Daniel Ujakow Correa**^{1,8,14}, **MALDONADO Augusto**¹⁵, **LOPEZ TAPIA Jesus Daniel**^{1,16}, **CAMARGO Gonzalo**^{1,2,17}, **ROSAS ROMERO Fabián Andrés**^{1,18,19}, **LAICA Nelson**^{1,20,21}, **DOLDAN OTAZO Christian**^{1,22}, **ENRIQUE AGUILAR Nilsa R.**^{1,22,23}, **BUITRAGO CARAZO Oscar E.**^{1,24}, **LOPEZ Paulina**^{1,20}

Para citar este informe: García DE, Julián-Jiménez A, en representación del Grupo de Trabajo Latinoamericano GT-LATINFURG. Actualización de las Recomendaciones de actuación frente a casos de infección por el Nuevo Coronavirus (SARS-CoV-2). Segundo Documento Agosto 2020. Disponible en <https://flameoficial.com/>

¹ Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con infección en urgencias (GT-LATINFURG)

² Sociedad Argentina de Emergencias (SAE)

³ Servicio de Admisión de Paciente Crítico (SAPC). Hospital Alta Complejidad El Cruce, Fcio Varela. Argentina

⁴ Grupo de Infecciones en Urgencias, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (INFURG-SEMES)

⁵ Servicio de Urgencias. Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España.

⁶ Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

⁷ Servicio de Emergencias. Hospital Churrucua, CABA, Argentina

⁸ Asociación Brasileña de Medicina de Emergencias (ABRAMEDE).

⁹ Doctor en Ciencias por la Universidad de Sao Paulo. Brasil.

¹⁰ Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

¹¹ Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.

¹² Sociedad Chilena de Medicina de Emergencias (SOCHIMU).

¹³ Profesor Asistente en Medicina de Urgencia

¹⁴ Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino-RJ. Brasil.

¹⁵ Sociedad Ecuatoriana de Medicina de Emergencias y Desastres (SEMED)

¹⁶ Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencias – SMME

¹⁷ Srio Trinidad de Ramos Mejía, CABA, Argentina

¹⁸ Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias (ACEM)

¹⁹ Servicio de Urgencias. Clínica La Colina, Colombia.

²⁰ Sociedad Ecuatoriana de Medicina de Emergencias y Desastres (SEMED)

²¹ Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social.

²² Sociedad Paraguaya de Emergencias Médicas (SPEM)

²³ Servicio de Urgencias. Hospital Rigoberto Caballero

²⁴ Asociación Costarricense de Médicos Emergenciólogos (ASOCOME)

1. INTRODUCCIÓN: PANDEMIA PROVOCADA POR COVID-19

Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES)

¿Cuál ha sido el impacto de la pandemia por la COVID-19 en la población mundial comparada con las epidemias de otros coronavirus?
 ¿Cuál ha sido la mortalidad de la pandemia por la COVID-19 en la población mundial comparada con las epidemias de otros coronavirus?
 ¿Cuándo empezó y como se desarrolló la pandemia por la COVID-19 en los distintos países Latinoamericanos?

Por tercera vez en las dos últimas décadas un coronavirus zoonótico saltó al ser humano y demostró capacidad para progresar en nuestra especie. Aunque conocíamos e identificábamos dos coronavirus *alfa* (HCoV-229E y HCoV-NL63) y dos coronavirus *beta* (HCoV-HKU1 y HCoV-OC43) como patógenos responsables de cuadros clínicos más banales en los seres humanos, en el año 2002 surgió un quinto coronavirus que originó el SARS (Síndrome Agudo Respiratorio Grave) que afectó a más de 8.000 personas en 32 países y tuvo una letalidad del 10%¹⁻³. Este virus se transmitió desde el murciélago herradura, a través de animales intermediarios como las civetas, al hombre y, posteriormente, por la vía aérea de persona a persona².

En el año 2012 se identificó y definió en Arabia Saudita el Síndrome Respiratorio por Coronavirus de Oriente Medio (MERS-CoV) que utilizó a camélidos para llegar al ser humano, y posteriormente pudo transmitirse entre personas. Con 2.516 casos, La letalidad de este sexto coronavirus fue mucho mayor, del 35%, aunque afortunadamente se limitó a 2.516 casos en 27 países localizados¹⁻³ (ver figura 1).

Coronavirus en el Siglo XXI				
Año Denominación	Afectación Lugar Transmisión	Origen Intermediario	Registros	Letalidad
2002 SARS	Epidemia China $R_0 \approx 1,8-2,5$		Casos: 8096 Muertes: 774 Países: 32	10 %
2012 MERS	Epidemia Oriente Medio $R_0 \approx 0,3-0,9$		Casos: 2516 Muertes: 858 Países: 27	35 %
2019 COVID-19	Pandemia Global $R_0 \approx 1,4-3,2$		Casos: 14.043.176 Muertes: 597.583 Países >200	1-5 %

* Datos a 20 julio 2020 R_0 = número reproductivo básico

Figura 1. Afectaciones graves por Coronavirus al ser humano (Fuente: elaboración propia)

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un agrupamiento de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, siete de ellos graves, con inicio de síntomas detectados a principio de diciembre de 2019⁴⁻⁶. Según se comunicó, todos los afectados tuvieron una exposición común en un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos de la propia ciudad de Wuhan, pero sin identificar la fuente del brote en ese momento. Dicho mercado fue cerrado el día 1 de enero de 2020^{5,6}.

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, que fue denominado “nuevo coronavirus” o “2019-nCoV”. Posteriormente, el virus se denominó SARS-CoV-2 (**Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2**), en español Síndrome Respiratorio Agudo Grave por el SARS-Co-2, y la enfermedad se denominó COVID-19 (**Coronavirus Disease 2019**). La secuencia genética del virus fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero⁵⁻⁷.

El 13 de enero de 2020, se confirmó oficialmente un caso de COVID-19 en Tailandia, el primero registrado fuera de China⁶.

Dado el impacto que la COVID-19 estaba teniendo en China y el Sudeste Asiático, el 30 de enero la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de SARS-CoV-2 como una “Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII)”. Esta era la sexta vez que la OMS declaraba una ESPII desde la entrada en vigor del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) en 2005. El informe de situación de la OMS del 30 de enero señala la existencia de un total de **7.818 casos confirmados** en todo el mundo, la mayoría de ellos en China y 82 en otros 18 países. La OMS evaluó el riesgo en China como muy alto y el riesgo mundial como alto⁵⁻⁷.

La COVID-19 es una zoonosis, análisis filogenéticos han identificado al murciélago como reservorio (96% similitud con cepa de coronavirus similar al SARS -BatCov RaTG13-, aislada en murciélagos). Otros huéspedes intermedios están aún pendientes de identificar y confirmar^{8,9}.

En Estados Unidos (EEUU) de América se comunicó oficialmente el primer caso el 21 de enero de 2020. En España, el 31 de enero de 2020, posteriormente durante el mes de febrero y marzo se fueron confirmando en los distintos países Latinoamericanos (**tabla 1**)^{4,6,10}.

La OMS, el 11 de marzo de 2020, profundamente preocupada por los alarmantes niveles de propagación de la enfermedad y por su gravedad, y por la también alarmante inacción y falta de respuesta en la toma de medidas preventivas de distintos países con transmisión comunitaria, determinó que la COVID-19 debía caracterizarse como una PANDEMIA global y grave^{4,6}.

21 de enero de 2020 en Estados Unidos de América
31 de enero de 2020 en España
26 de febrero de 2020 en Brasil
28 de febrero de 2020 en México
29 de febrero de 2020 en Ecuador
1 de marzo de 2020 en Argentina y en República Dominicana
3 de marzo de 2020 en Chile
6 de marzo de 2020 en Perú, Colombia y Costa Rica
7 de marzo de 2020 en Paraguay
El 13 de marzo de 2020 en Venezuela
El 18 de marzo de 2020 en el Salvador y Nicaragua

Tabla 1. Fechas del primer caso confirmado de COVID-19 en distintos países Americanos y España. Fuente: www.who.int (Organización Mundial de la Salud)

A 20 de julio de 2020 en más de 200 países o regiones geográficas en el Mundo se han registrado oficialmente 14.539.733 casos con un ritmo de 166.735 casos nuevos por día. Y en total se habían contabilizado 607.206 muertos (con cerca de 5000 por día)¹⁰. Todos ellos confirmados por PCR (reacción en cadena de la polimerasa), aunque la estimación real de casos no confirmados multiplicaría estas cifras por un número no consensuado, tanto de casos sufridos como de personas fallecidas¹¹.

La afectación por continentes y países durante el 2020 ha sido muy distinta, intensificándose en China y el hemisferio norte durante febrero, marzo y abril de 2020 y aumentando de forma evidente en Centro y Suramérica en abril, mayo y junio de 2020^{6,10,11}. A 20 de julio de 2020, los países con más casos confirmados son: Estados Unidos (3.794.355), Brasil (2.098.389), India (1.118.618), Rusia (776.212), Perú (353.590), Sudáfrica (364.328), México (344.224), Chile (330.930) y Reino Unido (294.070)¹⁰. En la **tabla 2** se muestra el recuento de casos registrados y personas fallecidas por la COVID-19 en el mundo, España y distintos países de nuestro entorno Latinoamericano. En la **figura 2** se muestra un mapa sinóptico donde se representan los casos registrados por millón de habitantes en los distintos países y regiones del Mundo. En ese momento, con casi 15 millones de personas infectadas en todo el mundo y con ya más de 600.000 de fallecidos, la COVID-19 determina una letalidad del 4,17% (entre 1-5% según distintos países y momentos de la evolución de la Pandemia)^{3,11}.

Tabla 2. Casos registrados al 20 de julio de 2020 por COVID-19 en distintos países de America y España.

Fuente: Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 181. (Consultado el 20 de julio 2020). Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200719-covid-19-sitrep-181.pdf?sfvrsn=82352496_2

	CASOS CONFIRMADOS	MUERTES
GLOBALMENTE	14.539.733	607.206
ESTADOS UNIDOS	3.794.355	140.716
ARGENTINA	126.755	2.281
BRASIL	2.098.398	79.488
COLOMBIA	197.278	6.736
COSTA RICA	11.114	62
CHILE	330.930	8.503
ECUADOR	74.013	5.313
EL SALVADOR	12.207	344
ESPAÑA	264.836	28.422
MÉXICO	344.224	39.184
NICARAGUA	3.147	99
PARAGUAY	3.721	31
PERÚ	353.590	13.187
REPÚBLICA DOMINICANA	53.956	993
VENEZUELA	11.891	112

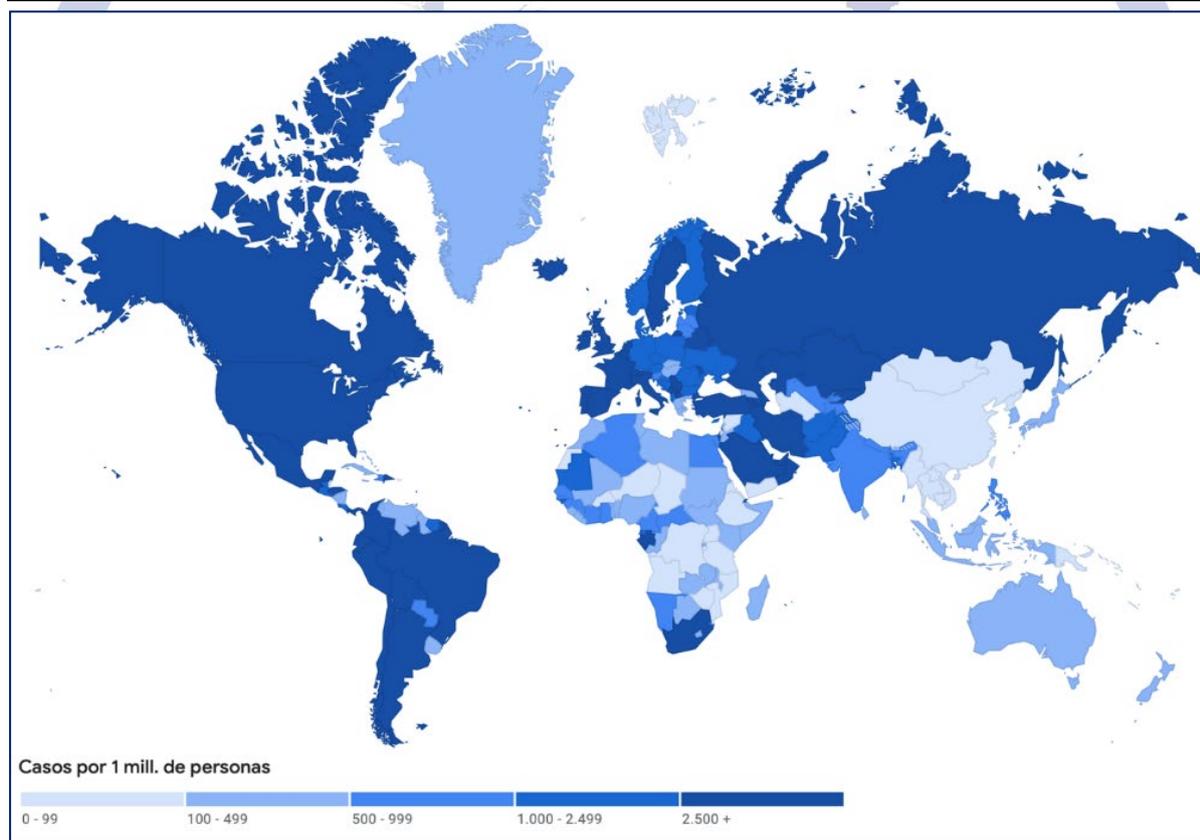


Figura 2. Representación de la tasa de afectados por millón de habitantes a nivel mundial. Fuente: Adaptada de Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 181. (Consultado 20 de julio 2020). Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200719-covid-19-sitrep-181.pdf?sfvrsn=82352496_2

Una de las características fundamentales del enorme impacto de la Pandemia por COVID-19 es su gran capacidad de transmisión. Ésta, se estima habitualmente a partir del denominado número reproductivo básico (R_0), que es el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso y varía proporcionalmente en función de los contactos sociales. Un valor de R_0 inferior a 1 indica una escasa capacidad de extensión de una enfermedad infecciosa, mientras que valores de R_0 superiores a 1 indican la necesidad de emplear medidas de control para limitar su propagación³. Así, estimaciones fiables sitúan el valor R_0 de la COVID-19 entre 1,4 a 3,2 en los meses iniciales de la pandemia (aunque dos revisiones recientes recogen distintos estudios que lo sitúan entre 1,5 a 6,1), similar al R_0 del SARS coronavirus al inicio de aquella epidemia que se redujo a un R_0 de 0,67 a 1,23 al final de la misma. Por contraposición, el MERS coronavirus se había mantenido siempre en valores de R_0 más bajos (0,29 a 0,89)²⁻⁴. Lo que explica, a pesar de las distintas letalidades mostradas en la **figura 1**, el impacto limitado que tuvieron las epidemias de SARS y de MERS coronavirus. Mientras, tras más de seis meses de afectación mundial por COVID-19, coexisten países y regiones con R_0 menores a 1 (en los que se ha contenido y cambiado la tendencia de la curva epidémica) y otros donde la propagación continúa aumentando con R_0 mayores de 1-2^{4,11-13}.

La vía de transmisión entre humanos se considera similar a la descrita para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos. El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva⁴.

El periodo de incubación mediano es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días. El 97,5% de los casos sintomáticos se desarrollan en los 11,5 días tras la exposición^{4,11-13}.

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica^{4,14}.

A 20 de julio de 2020 la Pandemia, lejos de controlarse y remitir en su intensidad, avanza y progresa sin freno por toda América, con especial incidencia en EE.UU, Brasil, Perú, México, Chile...y en mayor o menor medida en el resto de países del GT-LATINFURG (Argentina, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Nicaragua, Paraguay, República Dominicana, Venezuela), así como por otras regiones y países (como La India o Sudáfrica). En Europa, como es el caso de España, surgen múltiples rebrotes localizados y todo parece indicar que se producirá una segunda oleada en las próximas semanas o meses¹⁰. Desgraciadamente, tras siete meses de batalla contra el SARS-CoV-2, las armas más poderosas continúan siendo la responsabilidad, las medidas preventivas (mascarilla, higiene de manos

y protección adecuada, distancia social) y la ayuda del manejo, tratamientos y soporte, que hemos aprendido “a ciegas” durante lo que va de 2020. Ojalá la Humanidad afronte unida y decidida la Pandemia hasta que se encuentre la vacuna deseada para todos^{11,15,16}.

2. ETIOLOGÍA

Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES)

¿Cuál y cómo es el coronavirus que origina la COVID-19 comparado con otros coronavirus que han afectado al ser humano?

¿Cuál es la morfología y estructura del SARS-CoV-2 comparada con la de otros coronavirus que han afectado al ser humano?

El nuevo coronavirus (CoV) o “2019-nCoV” fue nombrado “coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2” (SARS-CoV-2) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), y la enfermedad causada por este se denominó COVID-19^{17,18,19}. El análisis filogenético de 10 secuencias de genoma completo de SARS-CoV-2 demostró que están relacionadas con dos coronavirus con origen en los murciélagos (grado de similitud de secuencia del 88-89% con bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) que fueron notificados durante 2018 en China^{9,12,20,21}. Pero, solo muestra un 80% de similitud con el genoma del CoV del SARS de 2002 y alrededor de un 50% con el MERS. Esto lleva a pensar que el SARS-CoV-2 es un virus nuevo, derivado directamente de los murciélagos, y no un virus derivado de otras cepas de CoV con afectación del ser humano. Los huéspedes intermedios están pendientes de identificar y confirmar (aunque se han barajado como posibles el pangolín, serpientes o tortugas)^{9,12,20,21}. Ver **figura 1**.

Los CoV causan infecciones respiratorias e intestinales en animales y humanos. Aunque, no se consideraron altamente patógenos para los humanos hasta la epidemia de SARS en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, ya que los coronavirus que circulaban antes de ese tiempo en personas causaban principalmente infecciones leves en pacientes inmunocompetentes^{13,22}. Diez años después surgió otro CoV altamente patógeno, con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) iniciado en Arabia Saudita que también originó una nueva epidemia^{2,13,22}.

El SARS-CoV-2 (**figura 3**) presenta un genoma ARN (ácido ribonucleico) monocatenario de sentido positivo que pertenece al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, que se subdivide en cuatro géneros: *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, *deltacoronavirus*. Los *alphacoronavirus* y *betacoronavirus* se originan en murciélagos e infectan solo a mamíferos.

Hasta 2020, se tenía conocimiento de CoV que infectaban a los humanos incluyendo: 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV; todos de origen animal. Se considera que el SARS-CoV, MERS-

CoV, HCoV-NL63 y HCoV-229E se originaron en murciélagos, mientras que el HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 probablemente se originaron en roedores. El SARS-CoV-2 se considera el séptimo miembro de la familia CoV que infectan a los humanos. Así, basado en la caracterización molecular, se clasificó como un nuevo *betacoronavirus* que pertenece al subgénero *Sarbecovirus* (MERS y SARS también pertenecen al mismo género)^{8,13,20-22}.

El SARS-CoV-2 tiene una morfología característica: partículas víricas de forma circular de un tamaño de 60-140 nm de diámetro. **Ver figura 3.** Son virus envueltos, por una bicapa lipídica formada por las membranas de las células del huésped al que infectan. Posee 4 proteínas estructurales: S (spike), M (membrana), E (envoltura) y N (nucleocápside). Algunos *betacoronavirus* también tienen hemaglutinina (SARS-Cov-2 no la tiene). Las proteínas S, M y E están embebidas en la envoltura mientras que la N, forma parte del núcleo de la partícula vírica, íntimamente asociada al material genético, dando lugar a la nucleocápside^{8,13,20-22}.

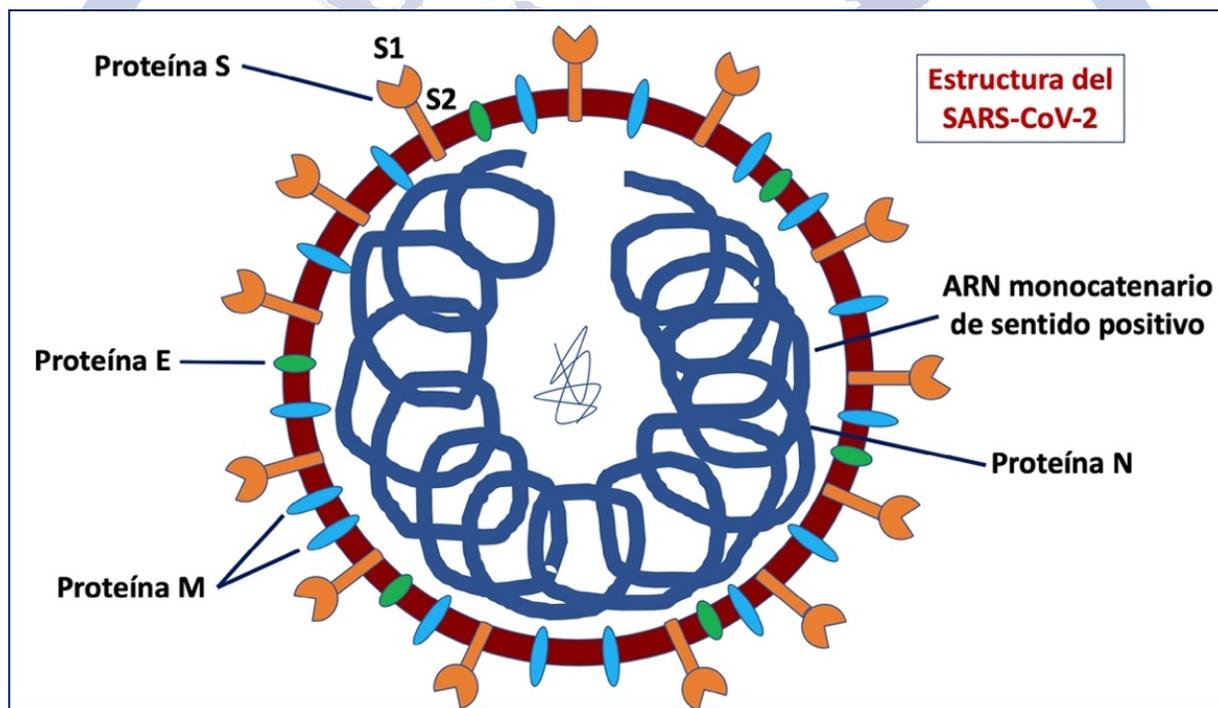


Figura 3. Estructura del SARS-CoV-2 (Fuente: elaboración propia)

En cuanto a sus componentes estructurales, cabe hacer una mención especial a:

- **Proteína S:** transmembrana, forma homotrímeros en la superficie, dando a la partícula vírica un aspecto de corona. Es esencial para la entrada del virus en la célula del huésped, ya que interacciona con receptores específicos. Determina el tropismo tisular y determina el rango de hospedadores. Al ser una proteína altamente glicosilada tiene un importante papel en la inducción

de la respuesta inmune del hospedador. Dividida en dos dominios: S1, determina la unión al receptor, y S2, para la fusión con la célula. La proteína S es la más diferenciada respecto a los otros CoV [27 sustituciones de aa, 6 de ellas en el dominio de unión al receptor (RBD)]. El RBD de S1 determina la unión al receptor (el SARS-Cov-2 utiliza la ECA2: enzima convertidora de angiotensina) mientras que S2 determina la fusión¹⁹⁻²².

- **Proteína M:** Es la proteína más abundante. Determina la forma del virus. Es esencial para orquestar el ensamblaje y formar la envoltura de las partículas víricas maduras¹⁹⁻²².
- **Proteína E:** La menos abundante y más enigmática. Forma una viroporina (canal iónico). Tiene múltiples funciones, entre otras, la salida del virus de la célula. Interviene en la patogenicidad (factor virulencia). La inactivación o ausencia de esta proteína altera la virulencia de coronavirus¹⁹⁻²².
- Las **proteínas M y E** del SARS-Cov-2 son idénticas a la del SARS-CoV¹⁹⁻²².
- **Proteína N.** Se une al RNA viral, y es esencial en el empaquetamiento del material genético en la partícula vírica. Mejora la eficiencia de la transcripción¹⁹⁻²².

Además, se han identificado 15 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias que intervienen en diversos procesos¹⁹⁻²².

Es previsible que SARS-CoV-2 mute, a medida que pase el tiempo, y esto podría hacer que su virulencia se vea modificada de forma desigual en los distintos países. Con la información disponible actualmente, análisis genéticos poblacionales de 103 genomas SARS-CoV-2 indican que este virus ha evolucionado en dos tipos principales (designados L y S), definidos por dos SNP (*single nucleotide polymorphism*) diferentes. Aunque el tipo L (70%) es más frecuente que el tipo S (30%), este último parece ser la versión inicial. El tipo L, es más agresivo y se propaga más rápidamente que el S, sin embargo, la frecuencia del tipo L está disminuyendo debido a la presión selectiva causada por el hombre con medidas preventivas y controlando su propagación. Se cree que la presión selectiva no está siendo igual para ambos tipos, el tipo S al ser menos agresivo sufre menor presión selectiva^{11,16,19}. En cualquier caso, aunque la agresividad del SARS-CoV-2 se pudiera ir atenuando y el número de casos menos virulentos o asintomáticos fuera mayor (especialmente entre la población más joven como se está viendo en los países que superaron la primera oleada de la Pandemia)^{4,23}, no deberíamos olvidar las lecciones aprendidas y esperar que solo con la llegada de las estaciones calurosas o los tratamientos actuales podamos resolver y dominar la Pandemia por COVID-19^{15,24,25}. Puesto que su evolución no deja de sorprendernos y molestarnos con el paso del tiempo y rebotes.

3. CONCEPTOS Y DEFINICIONES DE CASO DE INFECCIÓN POR EL NUEVO CORONAVIRUS (SARS-CoV-2)

Buitrago Carazo Oscar (ASOCOME), Camargo Gonzalo (SAE), Schubert Daniel Ujakow Correa (ABRAMEDE), Cortez Marín Cesar (SOCHIMU), Doldan Otazo Christian (SPEM), Enrique Aguilar Nilsa Romina (SPEM), González Bascuñan Ulises (SOCHIMU), Guimarães Helio Penna (ABRAMEDE), Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES), Laica Nelson (SEMED), Lopez Paulina (SEMED), Lopez Tapia Jesus Daniel (SMME), Rosas Romero Fabian (ACEM)

3.1. DEFINICIONES DE CASOS

¿Cuáles son los escenarios de transmisión de la COVID-19 que define la OMS?
¿Cuál es el concepto y definición de caso sospechoso o en investigación en los distintos países integrantes del GT-LATINFURG comparados con los publicados por la OMS?
¿Cuál es el concepto y definición de caso confirmado en los distintos países integrantes del GT-LATINFURG comparados con los publicados por la OMS?
¿Cuál es el concepto y definición de contacto estrecho en los distintos países integrantes del GT-LATINFURG comparados con los publicados por la OMS?

La OMS ha definido cuatro escenarios de transmisión de la COVID-19¹⁵:

- **Ausencia de casos:** países/territorios/zonas que no presentan ningún caso.
- **Casos esporádicos:** países/territorios/zonas con uno o más casos, importados o detectados localmente.
- **Agrupamiento de casos:** países/territorios/zonas que presentan casos agrupados en el tiempo, la localización geográfica y/o por exposición común.
- **Transmisión comunitaria:** países/territorios/zonas que sufren brotes de transmisión local más importantes, definidos por medio de una evaluación de factores, entre los que figuran los siguientes:
 - Gran número de casos que no guardan relación con las cadenas de transmisión.
 - Gran número de casos detectados mediante vigilancia centinela de laboratorio o por el mayor número de las pruebas que dan positivo en muestras centinela (pruebas sistemáticas de secreciones respiratorias realizadas en laboratorios establecidos).
 - Múltiples agrupamientos de casos no relacionados en diversos sectores del país/territorio/zona.

Los países podrían presentar uno o más de estos escenarios en el plano subnacional y deberían adaptar y ajustar su enfoque al contexto local. Por otro lado, también pueden desplazarse en ambos sentidos entre escenarios de transmisión, de tal manera que por ejemplo el escenario «Ausencia de casos» incluye tanto a los países que nunca han presentado ningún caso de COVID-19 como a los que sí que los han tenido pero que en el momento de definir el escenario no presentan casos activos^{15,26}.

En la **tabla 3**, se pueden ver las definiciones de casos en algunos países de Latinoamérica y España.

Tabla 3. Definiciones de Casos en algunos países de Latinoamérica – España

<p>Argentina²⁷</p> <p>CASO SOSPECHOSO o PROBABLE</p>	<p>Criterio 1: Toda persona (de cualquier edad) que presente dos o más de los siguientes síntomas: Fiebre (37.5°C o más), Tos, Odinofagia, Dificultad respiratoria, Anosmia/disgeusia de reciente aparición, sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica Y que en los últimos 14 días: Tenga un historial de viaje fuera o dentro del país, a zonas de transmisión local (ya sea comunitaria o por conglomerados) Ó que en los últimos 14 días: tenga residencia en zonas de transmisión local (ya sea comunitaria o por conglomerados) de COVID-19 en Argentina Ó Resida o trabaje en instituciones cerradas ó de internación prolongada* Sea Personal esencial** Resida en barrios populares o pueblos originarios*** *penitenciarias, residencias de adultos mayores, instituciones neuropsiquiátricas, hogares de niñas y niños **se considera personal esencial: Fuerzas de seguridad y Fuerzas Armadas Personas que brinden asistencia a personas mayores *** Se considera barrio popular a aquellos donde la mitad de la población no cuenta con título de propiedad, ni acceso a dos o más servicios básicos. Fuente: Registro Nacional de Barrios Populares</p> <p>Criterio 2: Toda persona (de cualquier edad) que presente dos o más de los siguientes síntomas: Fiebre (37.5°C o más), Tos, Odinofagia, Dificultad respiratoria, Anosmia/disgeusia de reciente aparición, sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica Y Requiera internación, independientemente del nexo epidemiológico</p> <p>Criterio 3: Toda persona que sea contacto estrecho de caso confirmado de COVID-19: Ante la presencia de 1 o más de estos síntomas: fiebre (37.5°C o más), tos, odinofagia, dificultad respiratoria, anosmia/disgeusia de reciente aparición.</p> <p>Criterio 4: Todo paciente que presente anosmia/disgeusia, de reciente aparición y sin otra etiología definida y sin otros signos o síntomas. NOTA: Ante la presencia de este como único síntoma, se indicará aislamiento durante 72 horas, indicando toma de muestra para diagnóstico por PCR, al tercer día de iniciado síntomas.</p> <p>Criterio 5: SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO* POST- COVID19 EN PEDIATRÍA: *Definición adaptada de la OMS: Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días: Y dos de los siguientes: a) Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies). b) Hipotensión o shock. c) Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de Troponina / NT-proBNP). d) Evidencia de coagulopatía (elevación de PT, PTT, Dímero-D). e) Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).Y Marcadores elevados de inflamación, como eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina.Y Ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos)</p> <p>DEFINICIÓN DE CASO CONFIRMADO COVID-19 EN PEDIATRÍA: Toda persona que cumple con criterios de caso sospechoso (1 al 4) que presente resultados positivos por rtPCR para SARS CoV-2. Y Toda persona que cumple con criterio 5 (síndrome inflamatorio multisistémico) y que presenta resultado positivo por rtPCR y/o serología positiva para SARS CoV-2.</p> <p>Caso sospechoso en personal de salud (trabajador de salud): 1-Personal de salud que reside Y trabaja en áreas sin transmisión local de SARS-Cov-2 :Toda persona que presente dos o más de los siguientes síntomas: fiebre (37.5°C o más), tos, odinofagia, dificultad respiratoria, anosmia, disgeusia. 2-Personal de salud que reside en áreas con transmisión local deSARS-Cov-2 Y/O trabaje en centros de salud que atienda pacientes con COVID-19 :Toda persona que presente de 1 o más de estos síntomas: fiebre (37.5°C o más), tos, odinofagia, dificultad respiratoria, anosmia/disgeusia de reciente aparición NOTA: Ante la presencia de un único síntoma, se indicará aislamiento durante 72 horas, indicando toma de muestra para diagnóstico por PCR, al tercer día de iniciado síntomas. NOTA: todo personal de salud, contacto estrecho de casos confirmados, debe cumplir con aislamiento preventivo obligatorio por 14 días desde último contacto</p>
<p>CONTACTO ESTRECHO</p>	<p>DEFINICIÓN DE CONTACTO ESTRECHO: Se considerará como contacto estrecho a: Toda persona que haya proporcionado cuidados a un caso confirmado mientras el caso presentaba síntomas o durante las 48 horas previas al inicio de síntomas y que no hayan utilizado las medidas de protección personal adecuadas. Cualquier persona que haya permanecido a una distancia menor a 2 metros con un caso confirmado mientras el caso presentaba síntomas, o durante las 48 horas previas al inicio de síntomas. durante al menos 15 minutos. (ej. convivientes, visitas, compañeros de trabajo). Adicionalmente debe considerarse: Contacto estrecho en barrios populares, pueblos originarios, instituciones cerradas o de internación prolongada a:Toda persona que comparta habitación, baño o cocina con casos confirmados de COVID-19.Toda persona que concurra a centros comunitarios (comedor, club, parroquia, paradores para personas en situación de calle, etc) y haya mantenido estrecha proximidad con un caso confirmado, mientras el caso presentaba síntomas (menos de 2 metros, durante 15 minutos). CONTACTO ESTRECHO EN PERSONAL DE SALUD: Se considerará personal de salud expuesto a SARS-CoV-2 a quienes sin emplear correctamente equipo de protección personal apropiado: Permanezcan</p>

		a una distancia menor de dos metros de un caso confirmado de COVID-19 durante por lo menos 15 minutos (por ejemplo, compartir un consultorio o una sala de espera). Tengan contacto directo con secreciones (por ejemplo, tos, estornudo, etc.). Tengan contacto directo con el entorno en el que permanece un paciente confirmado (como habitación, baño, ropa de cama, equipo médico, entre otros, incluye los procedimientos de limpieza de estos). Permanezcan en el mismo ambiente durante la realización de procedimientos que generen aerosoles. No se considerará personal de salud expuesto a SARS-CoV-2 a quienes hayan empleado correctamente el equipo de protección personal apropiado en todo momento.
	CASO CONFIRMADO	Todo caso sospechoso o probable que presente resultados positivos por rtPCR para SARS CoV-2.
Brasil ²⁸	CASO SOSPECHOSO:	DEFINICIÓN 1: SÍNDROME GRIPAL (SG): Individuo con una afección respiratoria aguda, caracterizada por al menos dos (2) de los siguientes signos y síntomas: fiebre (incluso si se refiere), escalofríos, dolor de garganta, dolor de cabeza, tos, secreción nasal, trastornos olfativos o trastornos del gusto. Notas : <ul style="list-style-type: none"> En niños: también considerar la obstrucción nasal, en ausencia de otro diagnóstico específico. En ancianos: también considerar criterios, como síncope, confusión mental, somnolencia excesiva, irritabilidad e inapetencia. Si se sospecha COVID-19, la fiebre puede estar ausente y los síntomas gastrointestinales (diarrea) pueden estar presentes. DEFINICIÓN 2: SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE (SRAG): Individuo con SG que presenta: disnea / molestias respiratorias O presión persistente en el pecho O saturación de O2 inferior al 95% en el aire ambiente O color azulado de los labios o la cara. Notas : <ul style="list-style-type: none"> En niños: observe aleteo de la nariz, cianosis, circulación intercostal, deshidratación y falta de apetito.
	CASO CONFIRMADO:	POR CRITERIOS CLÍNICOS: Caso de SG o SRAG con confirmación clínica asociada con anosmia (disfunción olfatoria) O ageusia (disfunción gustativa) sin otra causa previa. POR CRITERIOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO: Caso de SG o SRAG con antecedentes de contacto cercano o domiciliario, en los 14 días anteriores a la aparición de signos y síntomas con caso confirmado de COVID-19. POR CRITERIOS DE IMAGEN CLÍNICA Caso de SG o SARS o muerte por SARS que no pudo confirmarse por criterios de laboratorio Y que presenta al menos uno (1) de los siguientes cambios tomográficos: <ul style="list-style-type: none"> Opacidad periférica, bilateral, de vidrio esmerilado, con o sin consolidación o líneas intralobulares visibles ("pavimento"), O Opacidad de vidrio mate multifocal con morfología redondeada con o sin consolidación o líneas intralobulares visibles ("pavimento"), O HALO SIGNO INVERSO u otros hallazgos de neumonía organizada POR CRITERIOS DE LABORATORIO Caso de SG o SRAG con prueba de: BIOLOGÍA MOLECULAR: resultado DETECTABLE para SARS-CoV-2 realizado por el método RT-PCR en tiempo real. INMUNOLÓGICAS REACTIVO resultado de IgM, IgA y / o IgG * realizado por los métodos siguientes: Ensayo inmunoenzimático (ELISA); Inmunocromatografía (prueba rápida) para detección de anticuerpos; Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), BÚSQUEDA DE ANTIGENOS: resultado REACTIVO para SARS-CoV-2 por el método de inmunocromatografía para la detección de antígenos.
	CASO SG O SRAG NO ESPECIFICADO	Si un GS o SARS para el cual no hubo identificación de ningún otro agente causal o no se puede recolectar / procesar una muestra clínica para diagnóstico de laboratorio, o no fue posible confirmar por criterios clínicos y epidemiológicos, cuadro clínico o clínico.
	CASO DESCARTADO	Caso de SG para el cual se identificó otro agente etiológico, confirmado por un método de laboratorio específico, excluyendo la posibilidad de una coinfección, O confirmación por una causa no infecciosa, atestiguada por el médico responsable.
Chile ²⁹	CASO SOSPECHOSO:	Paciente que presenta un cuadro agudo con al menos dos de los síntomas compatibles con COVID-19: fiebre (37.8°C o más), tos, disnea, dolor torácico, odinofagia, mialgias, calofríos, cefalea, diarrea o pérdida brusca del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia). Paciente con infección respiratoria Aguda grave (que requiera hospitalización).
	CASO CONFIRMADO:	Toda persona que cumpla la definición de caso sospechoso en que la prueba específica para SARS-CoV-2 resultó "positiva". Test de PCR positivo; o en segundo lugar, que cuentan con una imagen de scanner de tórax con características que ya están estandarizadas internacionalmente típicas de la infección por SARS-CoV-2. Además, se considera como caso confirmado quien haya desarrollado los síntomas descritos, y que tiene un test serológico positivo de anticuerpos IgM/IgG.
	CASO PROBABLE	Paciente que cumple con la definición de caso sospechoso en el cual el resultado de pa PCR es indeterminado.

		Personas que han estado en contacto estrecho* con un caso confirmado, y desarrollan al menos un síntoma compatible con COVID-19 dentro de los primeros 14 días posteriores al contacto. No será necesaria la toma de examen PCR para las personas que cumplan con criterios de caso probable.
	CASOS ASINTOMÁTICOS	Toda persona asintomática identificada a través de estrategia de búsqueda activa en la que la prueba específica de SARS-CoV-2 resultó "positiva". Respecto a la definición de contactos, estos serán clasificados según su riesgo de exposición a SARS-CoV-2 (coronavirus): De acuerdo a la definición vigente, se define que los contactos son aquellas personas asintomáticas que estuvieron en cercanía de un paciente COVID-19 confirmado. Los contactos serán clasificados según su riesgo de exposición a coronavirus en:
	CLASIFICACION DE CONTACTO	CONTACTO ESTRECHO: Toda persona en contacto con un caso confirmado de COVID-19, entre 2 días antes del inicio de síntomas y 14 días después del inicio de síntomas del enfermo, cumpliéndose además una de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> Haber mantenido más de 15 minutos de contacto cara a cara, a menos de un metro. Haber compartido un espacio cerrado por 2 horas o más, tales como lugares como oficinas, trabajos, reuniones, colegios. Vivir o pernoctar en el mismo hogar o lugares similares a hogar, tales como, hostales, internados, instituciones cerradas, hogares de ancianos, hoteles, residencias, entre otros. Haberse trasladado en cualquier medio de transporte cerrado a una proximidad menor de un metro con otro ocupante del medio de transporte. Contactos de bajo riesgo CONTACTOS DE ALTO RIESGO: Personas que brindaron atención de salud directa a casos confirmados de COVID-19 sin uso de equipo de protección personal (EPP) adecuado entre de 2 días antes del inicio de síntomas y 14 días después del inicio de síntomas. a) Personal de salud. c) Residentes y trabajadores de casas de reposo, recintos penitenciarios u otros recintos de larga estadía. CONTACTOS DE BAJO RIESGO: Personas que fueron contactos de caso confirmado o sospechoso de COVID-19 y que no cumplen los criterios de caso estrecho o de alto riesgo, explicitados anteriormente.
Colombia ³⁰	CASO 1. PROBABLE HOSPITALIZADO	Paciente con fiebre cuantificada mayor o igual a 38 C y tos, con cuadro de infección respiratoria aguda grave IRAG que desarrolla un curso clínico inusual o inesperado Y CUMPLA CON UNO: Viaje Internacional / o zona de transmisión local (Bogotá) <ul style="list-style-type: none"> Persona de alta movilidad Contacto estrecho con casos confirmado Trabajador hospitalario
	CASO 2. Infección respiratoria aguda AMBULATORIO	Persona que tenga UNO de los siguientes: Fiebre mayor de 38 C, Tos, Dificultad Respiratoria, Odinofagia, Fatiga/Astenia Y CUMPLA CON UNO: Viaje Internacional / o zona de transmisión local (Bogotá) <ul style="list-style-type: none"> Persona de alta movilidad Contacto estrecho con casos confirmado Trabajador hospitalario
	CASO 3.1 INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE	Persona con FIEBRE Y TOS, de no más de 10 días que requiere hospitalización o UCI
	CASO 3.2: INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA LEVE	Persona con FIEBRE Y TOS, de no más de 7 días que NO requiere hospitalización <ul style="list-style-type: none"> Adultos mayores de 60 años Personas con comorbilidad Poblaciones especiales
	CASO 4 muerte probable por covid 19	Todas las muertes por infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico de etiología desconocida.
	CASO 5. ASINTOMÁTICO	Contacto estrecho de caso confirmado COVID 19 que no ha manifestado síntomas en los primeros 7 días posteriores a la última exposición no protegida
Costa Rica ³¹	DEFINICIÓN OPERATIVA DE CASO	Criterios de caso 1 Paciente con tos y fiebre, con cuadro de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) que desarrolla un curso clínico inusual o inesperado, especialmente un deterioro repentino a pesar del tratamiento adecuado, que requiera internación y además que tenga: <ol style="list-style-type: none"> Historial de viaje a países y áreas con circulación viral confirmada del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en los 14 días anteriores al inicio de los síntomas, o Una ocupación como trabajador de la salud u otro personal que labora en un entorno que atiende a pacientes con IRAG con etiología desconocida, o Antecedentes de contacto estrecho en los últimos 14 días con un caso probable o confirmado de infección respiratoria aguda grave por el nuevo coronavirus. Criterios de caso 2 Persona con presencia de al menos dos de los siguientes síntomas más frecuentes: fiebre, tos, dificultad respiratoria, odinofagia o fatiga; y que además que tenga:

		<p>a. Historial de viaje a áreas designadas como de alto riesgo o con un número alto de casos con circulación viral confirmada del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en los 14 días anteriores al inicio de los síntomas, o</p> <p>b. Una ocupación como trabajador de la salud u otro personal que labora en un entorno que atiende a pacientes con IRAG con etiología desconocida, o</p> <p>c. Antecedentes de contacto estrecho en los últimos 14 días con un caso probable o confirmado de infección respiratoria aguda grave por el nuevo coronavirus.</p> <p>Criterios de caso 3 Persona asintomática que cumple con alguno de los siguientes criterios:</p> <p>a. Historial de viaje a áreas designadas con circulación viral confirmada del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en los 14 días anteriores, o</p> <p>b. Antecedentes de contacto estrecho en los últimos 14 días con un caso probable o confirmado de infección respiratoria aguda grave por el nuevo coronavirus o</p> <p>c. Vive en el mismo hogar, ser una pareja íntima o brindar atención en un entorno no médico (como un hogar) para una persona con COVID-19 sintomática confirmada por laboratorio sin usar las precauciones recomendadas para el cuidado en el hogar y el aislamiento en el hogar.</p>
	CONTACTOS	<p>Clasificación de CONTACTOS: Un contacto es una persona que experimentó cualquiera de las siguientes exposiciones durante los 2 días antes y 14 días posteriores al inicio de los síntomas de un caso probable o confirmado:</p> <p>Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado a un metro de distancia por más de 15 minutos.</p> <p>Contacto físico directo con un caso, probable o confirmado.</p> <p>Atención directa a un paciente con enfermedad COVID-19 probable o confirmada sin usar el equipo de protección personal adecuada.</p> <p>BAJO RIESGO HOSPITALARIO: Contacto CARA A CARA con caso sospechoso, probable o confirmado, CON manejo adecuado de equipos de protección personal según nivel de exposición COMUNIDAD: Cuidador de un caso probable o confirmado aislado en una habitación individual con mascarilla quirúrgica. El cuidador con mascarilla quirúrgica siguiendo las medidas de bioseguridad.</p> <p>MEDIANO RIESGO HOSPITALARIO: Contacto FÍSICO DIRECTO con caso probable o confirmado de COVID-19, SIN uso de equipos de protección personal. COMUNIDAD: Persona que mantiene contacto limitado por corto tiempo con caso probable o confirmado (compras en la tienda, panadería, farmacia).</p> <p>ALTO RIESGO HOSPITALARIO: Contacto ESTRECHO con caso sospechoso, probable o confirmado de COVID-19 SIN uso de equipos de protección personal COMUNIDAD: Contacto CARA A CARA con caso sospechoso, probable o confirmado sin uso de equipo de protección personal. Personas que vivan en el mismo domicilio o brinden atención en el hogar a una persona confirmada de COVID-19 sin usar las precauciones recomendadas para el cuidado y el aislamiento en el domicilio.</p>
	CASO SOSPECHOSO	Un CASO SOSPECHOSO con prueba de laboratorio (RT-PCR) COVID-19 positiva para infección, independientemente de los signos y síntomas O Un caso probable que cuente con Rx, TAC y otros exámenes de apoyo diagnóstico compatibles con COVID-19, en ausencia de otra etiología que lo explique. Se confirmará exclusivamente por clínica. ESTO TIENE QUE SER SUFICIENTEMENTE DOCUMENTADO PARA SU CLASIFICACIÓN FINAL
	CASO CONFIRMADO	Corresponde a una persona a quien se le ha confirmado, la infección por el virus que causa la enfermedad COVID-19, indistintamente de los síntomas y signos clínicos.
Ecuador 29,32,33	CASO SOSPECHOSO:	<p>Persona con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo / síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos, dificultad para respirar), y un historial de viaje o residencia en un país o una localidad del Ecuador, que informa la transmisión local de la enfermedad COVID-19, durante los 14 días anteriores al inicio de los síntomas;</p> <p>O</p> <p>Persona con alguna enfermedad respiratoria aguda y que haya estado en contacto con un caso COVID-19 confirmado o probable (ver definición de contacto cercano) en los últimos 14 días antes del inicio de los síntomas;</p> <p>O</p> <p>Persona con enfermedad respiratoria aguda grave (fiebre y al menos un signo / síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos, dificultad para respirar; y que requiere hospitalización) y en ausencia de un diagnóstico etiológico confirmado que explique completamente la presentación clínica.</p>
	CASO SOSPECHOSOS Síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en niños	<p>Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre desde hace 3 días o más; y dos de los criterios siguientes:</p> <p>a) Erupción o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies).</p>

	y adolescentes:	<p>b) Hipotensión o shock.</p> <p>c) Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluyendo hallazgos de Ecocardiografía o elevación de Troponina y de péptido natriurético -proBNP)</p> <p>d) Evidencia de coagulopatía (a partir del TP, TPT, o de valores Dímeros D elevados).</p> <p>e) Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal). f) Elevados marcadores de inflamación como VSG, PCR o procalcitonina.</p> <p>f) Que no exista otra causa microbiana obvia de inflamación, incluyendo la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócico o estreptocócico.</p> <p>g) Evidencia de COVID-19 (RCP-TR, prueba de antígeno o serología positiva), o probable contacto con pacientes con COVID-19.</p>
	CASO PROBABLE:	<p>Un caso sospechoso para quien el resultado de la prueba de laboratorio (RT-PCR es NO concluyente</p> <p>O</p> <p>Un caso sospechoso para quien, por cualquier motivo, no se pudo realizar la prueba de laboratorio (RT-PCR) para el virus COVID-19 y no se logró tomar una segunda muestra.</p> <p>O</p> <p>Un caso sospechoso que fallece sin que se haya obtenido una muestra. Se considerará caso Probable hasta que concluya la investigación clínica epidemiológica.</p>
	CASO CONFIRMADO:	<p>Un caso sospechoso con prueba de laboratorio (RT-PCR) COVID-19 positiva para infección, independientemente de los signos y síntomas</p> <p>O</p> <p>Un caso probable que cuente con Rx, TAC y otros exámenes de apoyo diagnóstico compatibles con COVID-19, en ausencia de otra etiología que lo explique. Se confirmará exclusivamente por clínica. ESTO TIENE QUE SER SUFICIENTEMENTE DOCUMENTADO PARA SU CLASIFICACIÓN FINAL.</p>
	CASO DESCARTADO:	<p>Caso sospechoso con investigación completa y con resultados de laboratorio negativos.</p> <p>IMPORTANTE: Tomar en cuenta otros signos y síntomas como: anosmia, ageusia, trastornos digestivos como diarrea, en la sospecha de COVID-19</p>
España ^{34,35}	CASO SOSPECHOSO	<p>CASO SOSPECHOSO: Cualquier persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de aparición súbita de cualquier gravedad que cursa, entre otros, con fiebre, tos o sensación de falta de aire. Otros síntomas como la odinofagia, anosmia, ageusia, dolores musculares, diarreas, dolor torácico o cefaleas, entre otros, pueden ser considerados también síntomas de sospecha de infección por SARS-CoV-2, según criterio clínico.</p>
	CASO PROBABLE	<p>CASO PROBABLE: Persona con infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico y radiológico compatible con COVID-19 y resultados de PCR negativos, o casos sospechosos con PCR no concluyente</p>
	CONTACTO ESTRECHO	<p>El estudio y seguimiento de los contactos estrechos tiene como objetivo realizar un diagnóstico temprano en los contactos estrechos que inicien síntomas y evitar la transmisión en periodo asintomático y paucisintomático</p> <p>Se clasifica como CONTACTO ESTRECHO :</p> <p>a) Cualquier persona que haya proporcionado cuidados a un caso: personal sanitario o socio-sanitario que no han utilizado las medidas de protección adecuadas, miembros familiares o personas que tengan otro tipo de contacto físico similar.</p> <p>b) Cualquier persona que haya estado en el mismo lugar que un caso, a una distancia menor de 2 metros (ej. convivientes, visitas) y durante más de 15 minutos.</p> <p>c) Se considera contacto estrecho en un avión, tren u otro medio de transporte de largo recorrido (y siempre que sea posible el acceso a la identificación de los viajeros) a cualquier persona situada en un radio de dos asientos alrededor de un caso y a la tripulación o personal equivalente que haya tenido contacto con dicho caso (anexo 3).</p> <p>El periodo a considerar será desde 2 días antes del inicio de síntomas del caso hasta el momento en el que el caso es aislado. En los casos asintomáticos confirmados por PCR, los contactos se buscarán desde 2 días antes de la fecha de diagnóstico.</p> <p>Las personas que ya han tenido una infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR en los 6 meses anteriores estarán exentas de hacer cuarentena.</p>
	CASO CONFIRMADO	<p>CASO CONFIRMADO</p> <p>1. Con infección activa:</p> <p>a) Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso y con PCR positiva.</p> <p>b) Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso, con PCR negativa y resultado positivo a IgM por serología de alto rendimiento (no por test rápidos).</p> <p>c) Persona asintomática con PCR positiva con Ig G negativa o no realizada.</p> <p>2. Con infección resuelta: Persona asintomática con serología Ig G positiva independientemente del resultado de la PCR (PCR positiva, PCR negativa o no realizada).</p>
MÉXICO ^{36,37,38}	CASO SOSPECHOSO	<p>1. Persona de cualquier edad que presente enfermedad respiratoria aguda leve o grave y que cuente con alguno de los siguientes antecedentes hasta 14 días del inicio de síntomas:</p> <p>1. Haber estado en contacto con un caso confirmado o bajo investigación a COVID-19, o</p> <p>2. Viaje o estancia a países con transmisión local comunitaria* de COVID-19 (*China, Hong Kong, Corea del Sur, Japón, Italia, Irán y Singapur.)"</p>

		<p>2. Persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o dolor de cabeza*. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: Dificultad para respirar (dato de alarma), Dolor en las articulaciones, Dolor muscular, Dolor de garganta, Escurrimiento nasal, Conjuntivitis (enrojecimiento, picazón y ojos llorosos), Dolor en el pecho</p> <p>*En menores de 5 años, la irritabilidad puede sustituir al dolor de cabeza.</p> <p>3. Al individuo susceptible que presenta algunos síntomas o signos compatibles con el padecimiento o evento de vigilancia. (Gobierno de México, 2020).</p>
	CASO CONFIRMADO	<p>1. Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio emitido por el InDRE.”</p> <p>2. Caso cuyo diagnóstico se corrobora por medio de estudios auxiliares, o aquel que no requiere estudios auxiliares, pero presenta signos o síntomas propios del padecimiento o evento bajo vigilancia, o aquel que presente evidencia de asociación epidemiológica con algún caso confirmado por laboratorio”</p>
	CONTACTO	<p>Toda persona que no tiene síntomas y tiene o pudo haber estado en convivencia con algún caso sospechoso o confirmado una vez iniciados los síntomas compatibles de COVID-19.” Ante la identificación de casos sospechosos de COVID-19 se deberá proceder a la identificación y seguimiento de la totalidad de los contactos durante los 14 días posteriores al inicio de síntomas del caso índice (Algoritmo de Seguimiento de Contactos de COVID-19)</p> <p>Clasificación de contactos por riesgo.</p> <p>1. RIESGO “MÁS ALTO”:</p> <p>a) Al personal médico como parte de la atención o el examen médico, de casos sospechosos y/o confirmados de COVID-19, independientemente del equipo de protección utilizado.</p> <p>b) Personas con contacto cara a cara acumulativo durante al menos 15 minutos, como parte de una conversación, o personas de comunidades en el mismo hogar.</p> <p>c) Personas con contacto directo con secreciones o fluidos corporales, en particular con secreciones respiratorias de un caso confirmado de COVID-19, por ejemplo: besos, contacto con vómitos, reanimación boca a boca, tos, etc.</p>
	CASO DESCARTADO	No se encuentran actualmente definiciones emitidas por instituciones mexicanas oficiales.
	PACIENTE INFECTADO	Persona que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio emitido por el InDRE.
	PACIENTE RECUPERADO	<p>1. Diagnóstico previo de COVID-19 documentado con prueba PCR positiva para SARS-CoV-2 y que resulte negativa a los 14 días posteriores de haber concluido los síntomas o una prueba serológica positiva para anticuerpos contra el SARS-CoV-2 después de la recuperación, si no se realizaron pruebas de diagnóstico previas en el momento en que se sospechó COVID-19.</p> <p>2. Resolución completa de síntomas relacionados a la infección de COVID-19 al menos 14 días antes de la donación.</p>
NICARAGUA³⁹	CASO PROBABLE	<p>1. Toda persona que presente síntomas y signos de infección respiratoria aguda más:</p> <p>a) Historia de viaje en los últimos 14 días previo al inicio de los síntomas respiratorios o que resida en un área con evidencia de transmisión local de personas con la COVID-19</p> <p>b) Historia de contacto estrecho con un caso confirmado o sospechoso de la COVID-19 al menos 48 hrs previo de la aparición de los síntomas respiratorios.</p> <p>2. Cualquier persona hospitalizada con enfermedad respiratoria aguda grave o neumonía atípica sin etiología precisada.</p> <p>3. Cualquier caso sospechoso en que los pruebas de RT-PCR no son concluyentes o no están disponibles.</p>
	CONTACTO ESTRECHO	<p>1. Brinda atención directa a pacientes con el nuevo coronavirus (COVID-19), trabaja con personal de salud infectados con nuevos coronavirus, visita paciente o permanece en el mismo entorno cercano de un paciente de nuevo coronavirus (COVID-19).</p> <p>2. Trabajan juntos o comparte el mismo ambiente de clase con el paciente nuevo coronavirus (COVID-19)</p> <p>3. Viaja junto con el paciente nuevo coronavirus (COVID-19) en cualquier tipo de transporte.</p> <p>4. Vive en el mismo hogar que un paciente nuevo coronavirus (COVID-19) dentro de un período de 14 días después del inicio de los síntomas en el caso en consideración.</p>
	CASO CONFIRMADO	Persona con infección respiratoria aguda confirmada con el nuevo coronavirus SARS-Cov2 mediante prueba de laboratorio (RT-PCR), según protocolo aprobado por la OPS/OMS.
	CASO SOSPECHOSO:	<p>La definición de CASO SOSPECHOSO de COVID-19 es dinámica y varía según la situación epidemiológica que atraviesa el país. En el escenario epidemiológico actual, se contemplan para fines de vigilancia las siguientes 3 situaciones para la sospecha de COVID-19:</p> <p>Casos Ambulatorios y Hospitalizados:</p> <p>Toda persona que presente dos o más de los siguientes signos/síntomas:</p> <p>- Tos</p>

Paraguay ⁴⁰		- Congestión nasal - Fiebre (temperatura igual o mayor a 37,5 °C) - Dolor de garganta - Dificultad respiratoria - Anosmia/disgeusia
	CONTACTO:	Persona expuesta a un CASO CONFIRMADO de COVID-19, a menos de dos metros de distancia, por más de quince minutos, sin haber utilizado equipos de protección individual (EPIs) de manera apropiada y/o no haber respetado otras normas de bioseguridad.
	CASO CONFIRMADO:	Toda persona que presente una prueba RT-PCR positiva para el SARS-CoV-2.
	CASO ACTIVO:	Todo caso confirmado (asintomático o no) que no haya aún superado los 14 días desde: el inicio de síntomas; o de la última exposición; o (en el caso de los asintomáticos) desde la toma del test que dio positivo; o que aún se encuentre con síntomas compatibles con COVI-19.
	CASOS HOSPITALIZADOS:	Toda persona hospitalizada con diagnóstico clínico de neumonía y con imágenes radiológicas o tomográficas con afectación bilateral. 3.- Viajeros y Gontactos de casos confirmados: Toda persona que sea contacto de caso confirmado o que sea viajero internacional en cuarentena, asintomática o no, que se encuentre dentro de los 14 días de la última exposición con el caso confirmado o la posible fuente.
	CASO RECUPERADO:	Todo caso confirmado que luego de 14 días del inicio de signos/síntomas, se encuentre asintomático, por al menos 3 días. En los casos asintomáticos se considerarán recuperados luego de 14 días a partir de la fecha de toma de muestra para el diagnóstico. Ante la persistencia de síntomas compatibles con COVID-19 superando los 14 días, dos pruebas negativas separadas por 24 hs pueden indicar que el caso es recuperado y se deberán buscar otras etiologías.
CASO DESCARTADO:	Todo caso sospechoso que presente 1 (uno) resultado negativo por RT-PGR para SARS-CoV-2, con muestra tomada en tiempo adecuado según protocolo.* *Ante un resultado negativo tomado en tiempo adecuado, se evaluará una segunda muestra del tracto respiratorio inferior solamente si el cuadro clínico presenta una mala evolución clínica o deterioro de imágenes radiológicas o tomográficas.	

4. FISIOPATOLOGÍA

Cortés Marín César Emilio (SOCHIMU), González Bascuñán Ulises (SOCHIMU)

Los Coronavirus reciben su nombre por las partículas virales con forma de corona que recubren su superficie. Coronavirus son virus ARN de hebra simple, y poseen el genoma de mayor tamaño dentro de todos los virus RNA. Se encuentran en humanos y otros animales tales como perros, gatos, aves, vacunos y cerdos. Causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas²¹.

Es de utilidad conocer características del virus SARS-CoV-2 (ver **figura 3**), para entender su modo de acción y afectación en los diversos sistemas u órganos. Los Coronavirus llevan su nombre por las partículas virales con forma de corona que recubren su superficie²³. Esta familia de virus infecta un amplio rango de vertebrados, particularmente mamíferos y aves, y son considerados una causa importante de infecciones respiratorias en todo el mundo. Los Coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*¹⁷. Son virus envueltos con ARN de simple cadena, y poseen el genoma de mayor tamaño dentro de todos los virus ARN. Dos tercios del genoma de los Coronavirus codifican proteínas virales involucradas en la transcripción viral y replicación, mientras que el tercio restante codifica proteínas estructurales y proteínas accesorias específicas de cada grupo^{17,22}.

En la actualidad existen siete variedades de Coronavirus capaces de infectar al ser humano y son considerados una causa importante de infecciones respiratorias en todo el mundo, con algunas cepas

asociadas a alta morbimortalidad⁴¹. Los coronavirus más comunes en la práctica clínica son el 229E, OC43, NL63 y HKU1, los cuales típicamente son los causantes del resfriado común en individuos inmunocompetentes. En los últimos 20 años, 3 variedades de coronavirus han causado enfermedades graves que se han propagado globalmente. El primer coronavirus fue el SARS-CoV, causante de un cuadro grave llamado SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), originado en Foshan, China. Fue responsable de una epidemia en 2002 y 2003. El segundo agente fue el coronavirus causante de MERS (Middle East Respiratory Syndrome), el cual se originó en la península Arábiga el año 2012. El tercer agente es el SARS-CoV-2, causante de la pandemia actual de COVID-19 (denominación de la infección) desde fines del año 2019 a la fecha actual¹¹.

Los CoV infectan principalmente el tracto respiratorio superior y gastrointestinal. La glicoproteína de superficie Spike (proteína-S) es crucial en la virulencia del Coronavirus (**figura 3**), ya que permite su adherencia al receptor de la enzima convertida de angiotensina II (ECA2). La mayoría de los virus respiratorios afectan células ciliadas, a su vez, el receptor ECA2 se expresa en células no ciliadas de la vía respiratoria del humano, por lo que se cree que es un importante factor de transmisión zoonótica y alta letalidad^{23,41}.

Estudios histopatológicos han reportado tropismo del SARS CoV-2 en células del tracto respiratorio, riñón, miocardio, tejido nervioso, faringe y epitelio gastrointestinal. Además, se ha visto expresión de proteínas receptor de membrana para SARS-CoV-2 en células epitelial alveolar tipo II (neumocito tipo II), epitelio nasal y bulbo olfatorio, colangiocitos, epitelio colónico, keratinocitos esofágicos, epitelio gastrointestinal, células Beta pancreáticas, y epitelio del túbulo renal próxima y podocitos⁴².

Entre los mecanismos claves que jugarían un rol en la patogénesis de la injuria multiorgánica secundaria a la infección por SARS-CoV-2, se incluyen: la toxicidad viral directa, daño celular endotelial, tromboinflamación, disregulación de la respuesta inmunológica y disregulación del Sistema Renina, Angiotensina Aldosterona (SRAA)^{42,43}.

Existen algunos mecanismos propios de la infección COVID-19, tales como ingreso viral mediado por ECA2, daño tisular y disregulación de SRAA. En cambio la inmunopatogenia causada por la liberación masiva de citoquinas y disfunción de microcirculación también pueden ocurrir secundarias a la sepsis^{42,43}.

4.1. AFECTACIÓN ESPECÍFICA EN EL TRACTO RESPIRATORIO

En la infección temprana por SARS-CoV-2, se produce la unión del virus a las células diana. Éstas son del epitelio nasal, bronquial y neumocitos, mediante la unión de la proteína estructural S (spike)

al receptor de la enzima proteína de superficie ECA2. Su tropismo por el tracto respiratorio esta dado por la alta expresión de ECA2, su receptor de entrada, en múltiples células epiteliales del tracto respiratorio incluyendo las células del epitelio alveolar tipo II. La serino proteasa de transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, también promueve el ingreso del virus mediante el clivaje a ECA2 y activando la proteína S del SARS-CoV-2. ECA2 y TMPRSS2 están expresadas particularmente en la célula epitelial alveolar tipo II, también llamada neumocito tipo II, en el parénquima pulmonar. La coexpresión de ambas proteínas de superficie es necesaria para completar el proceso de ingreso celular⁴²⁻⁴⁴.

El ingreso al neumocito tipo II se produce mediante endosomas facilitados por interacción de proteínas virales y del huésped. Una vez en el interior de la célula huésped, el virus aprovecha la maquinaria celular para sintetizar su propio ARN y mediante transcriptasa reversa sintetiza proteínas estructurales, multiplicando nuevas partículas virales que serán liberadas mediante exocitosis celular con la consiguiente destrucción de la célula huésped del tracto respiratorio inferior y nueva infección de células vecinas^{43,45}.

La patogenia pulmonar (**figura 4**) esta dada por la inflamación y exudado, que ante la disminución de surfactante como consecuencia de la destrucción del neumocito II, determina el colapso alveolar con la consiguiente alteración del intercambio gaseoso y necesidad de mayor trabajo respiratorio. La destrucción alveolar provoca la pérdida de la arquitectura tisular normal alveolar con edema y fluido en el espacio alveolar, impidiendo un adecuado intercambio gaseoso, determinando hipoxia celular y shunt. Otra forma de compromiso respiratorio está dado por el shunt pulmonar debido a una intensa vasodilatación y disfunción endotelial. Reportes de aumento del espacio muerto sugieren trombosis de árbol vascular pulmonar causada por microangiopatía trombótica o tromboembolismo pulmonar^{45,46}.

En la afectación respiratoria se ha observado pacientes que presentan una profunda hipoxemia en etapas precoces de la enfermedad. No obstante es infrecuente la ocurrencia de una falla respiratoria inicial. Se ha descrito hiperperfusión de zonas pobremente ventiladas, probablemente debido a vasodilatación y pérdida de vasoconstricción refleja ante hipoxia. Lo anterior impresiona manifestar un modelo de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) con un genotipo respiratorio diferente del modelo clásico estudiado de SDRA⁴³. Debido a estos fenómenos, algunos autores sugieren un beneficio de un efecto hemodinámico mas que reclutamiento alveolar. En etapas más tardías de la infección existiría un comportamiento al modelo clásico de SDRA^{43,47}.

Diferentes patrones de manifestación de COVID-19 en etapas tempranas de la infección dependen de la interacción de tres factores: 1) Severidad de la infección, respuesta del huésped, reserva fisiológica y comorbilidades; 2) Respuesta ventilatoria del paciente a la hipoxemia; y 3) Tiempo entre el inicio de la infección y manejo de complicaciones dadas por la inflamación. La interacción entre estos factores determina un espectro de presentación de enfermedad relacionada al tiempo de evolución en 2 fenotipos: Tipo L (baja elasticidad, baja relación ventilación perfusión, congestión pulmonar y baja respuesta a reclutamiento) y Tipo H (alta (HIGH) elasticidad, shunt derecha a izquierda, alta congestión y alta respuesta reclutamiento)^{43,47}.

Un posible hipótesis al concepto de fenotipos de enfermedad, sería mediante una secuencia de eventos de la enfermedad: La infección viral conduce a un edema intersticial leve subpleural (imagen en vidrio esmerilado) en áreas pulmonares con diversas propiedades elásticas que determinan esfuerzo y deformación. Vasoplejía determina hipoxemia, ante lo cual se incrementa el volumen minuto como respuesta normal a hipoxemia, inicialmente con aumento del volumen tidal. Esto determina mayor presión negativa intratorácica de inspiración^{43,45,47}.

En el fenotipo L la combinación de incremento de presión intratorácica negativa sumado al aumento de permeabilidad pulmonar debido a la inflamación, resultan en edema pulmonar intersticial. Este fenómeno se ha denominado auto injuria pulmonar (P-SILI). El aumento el edema contribuye a un pulmón congestivo, altas presiones, atelectasias y disminución del volumen tidal, lo que genera disnea profundizando el daño por P-SILI. El fenotipo H cumple criterios típicos de SDRA con hipoxemia, infiltrado bilateral, baja compliance respiratoria, congestión pulmonar y potencial de reclutamiento. Entender la correcta patogenia permite proponer un tratamiento apropiado a la situación^{43,47}.

Además de la célula epitelial pulmonar, también es infectada la célula endotelial del capilar pulmonar, acentuando la respuesta inflamatoria y propiciando un influjo de monocitos y neutrófilos (**figura 5**). Estudios de autopsia han mostrado engrosamiento de la membrana alveolar con células mononuclear y macrófagos infiltrando el espacio alveolar sumado a la inflamación endotelial. El Infiltrado inflamatorio intersticial mononuclear y el edema que se forman en conjunto, aparecen como imagen de opacidad en vidrio esmerilado en la tomografía computada. El edema pulmonar llena el espacio alveolar con membrana hialina lo que da cuenta del la fase temprana del SDRA^{43,44,47}.

Finalmente la disrupción disfuncional de la barrera endotelial alveolo-capilar al paso de oxígeno y el deterioro de la capacidad de difusión de oxígeno son características propias de la infección COVID-19^{11,43,44}.

4.2. RESPUESTA INMUNOLÓGICA

En etapas tempranas de la infección múltiples copias de replicación existen en el tracto respiratorio inferior. Moléculas mediadoras químicas de la inflamación que son liberadas por las células infectadas y macrófagos alveolares, además del reclutamiento de linfocitos T, monocitos y neutrófilos^{42,47}. La infección y destrucción del neumocito tipo II libera mediadores de la inflamación, reclutando macrófagos, que, a su vez, liberan citoquinas causando efectos locales, como vasodilatación, lo que permite la llegada de nuevas líneas celulares al sitio dañado. La llegada de neutrófilos permite la liberación de especies reactivas de oxígeno, destruyendo las células infectadas^{42,48}. **Ver figuras 4 y 5.**

Cuando la replicación viral se acelera se compromete la integridad de la barrera epitelial-endotelial alveolar. La célula endotelial del capilar pulmonar también se afecta, acentuando la respuesta inflamatoria y facilitando un flujo de monocitos y neutrófilos. Existe un engrosamiento de la membrana alveolar con células mononucleares y macrófagos, infiltrando el espacio alveolar. Puede existir también un edema pulmonar dependiente de bradikina, contribuyendo a la enfermedad^{46,47}.

La respuesta inmunológica innata celular y humoral representan la primera línea de resistencia a los agentes infecciosos. Evidencia con SARS-CoV-1 sugiere que estos virus pueden bloquear la inmunidad antiviral mediada por interferón. EL linfocito T CD8 citotóxico juega un rol fundamental en la resistencia antiviral. La evidencia sugiere que en la infección por COVID-19, los linfocitos T sufren deterioro funcional, linfopenia y cambios a un genotipo Th17, inapropiados para inmunidad y supresión antiviral⁴⁷.

Una hipótesis propuesta ante el notable daño orgánico en pulmones y otros órganos afectados sugiere que la patógena viral provoca una respuesta inmune amplificada, con liberación masiva de citoquinas, con un ciclo de retroalimentación positiva. En estudios chinos se encontró que pacientes en terapia intensiva tenían valores significativamente más altos de marcadores inflamatorios (IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1 y TNF-alfa). Ante esto se atribuye a la interleuquina 6 un papel preponderante en esta respuesta disregulada denominada “tormenta de citoquinas o síndrome de liberación de citoquinas”^{42,43,48}.

La respuesta inmune disregulada y el síndrome de liberación de citoquinas debido a la sobreactivación de la inmunidad innata y una linfodepleción de linfocitos T, caracterizan la presentación severa de la enfermedad COVID-19. Estudios previos con coronavirus patógenos humanos, han propuesto una rápida replicación viral, inhibición del interferón por el virus y activación de neutrófilos y monocito-macrófagos con citoquinas IL6 y TNF alfa como mediadores de una hiperinflamación^{43,45}.

La respuesta local inflamatoria implica señales paracrinas con moléculas pro y antiinflamatorias y mediadores de apoptosis celular. El reclutamiento de linfocitos mediado por citoquinas y la consiguiente infección viral de estos, contribuye a una muerte linfocitaria, junto a supresión de células natural Killer y supresión de linfocitos B y T, originando una linfopenia que se correlaciona con mortalidad, siendo un marcador de gravedad de infección por COVID-19^{42,43}.

La elevación de reactantes de fase aguda como Proteína C Reactiva, Ferritina, VHS, Dímero D, Fibrinógeno y lactato deshidrogenasa (LDH), predice el curso clínico subsiguiente con riesgo de enfermedad crítica y mortalidad en pacientes con COVID-19. Dichas anomalías en patrones de laboratorio han sido comparadas con el síndrome de activación hemofagocítico linfocítico-macrofágico, previamente demostrado en infección de pacientes con SARS-CoV. Además, altos niveles de IL-6 se han relacionado a peor pronóstico y se ha correlacionado con niveles de fibrinógeno en pacientes con COVID-19^{43,45,46}.

La producción de anticuerpos ocurre tardíamente luego de la exposición al virus (hasta 20 días) y posterior a la aparición de síntomas (hasta 15 días). Existe evidencia que los pacientes sintomáticos para COVID-19 desarrollan memoria inmunológica y resistencia a la reinfección. Basado en estudios en SARS se podría esperar memoria inmunológica por 2-3 años, un aspecto clave de la inmunidad que requiere aún ser descubierto en COVID-19⁴⁵.

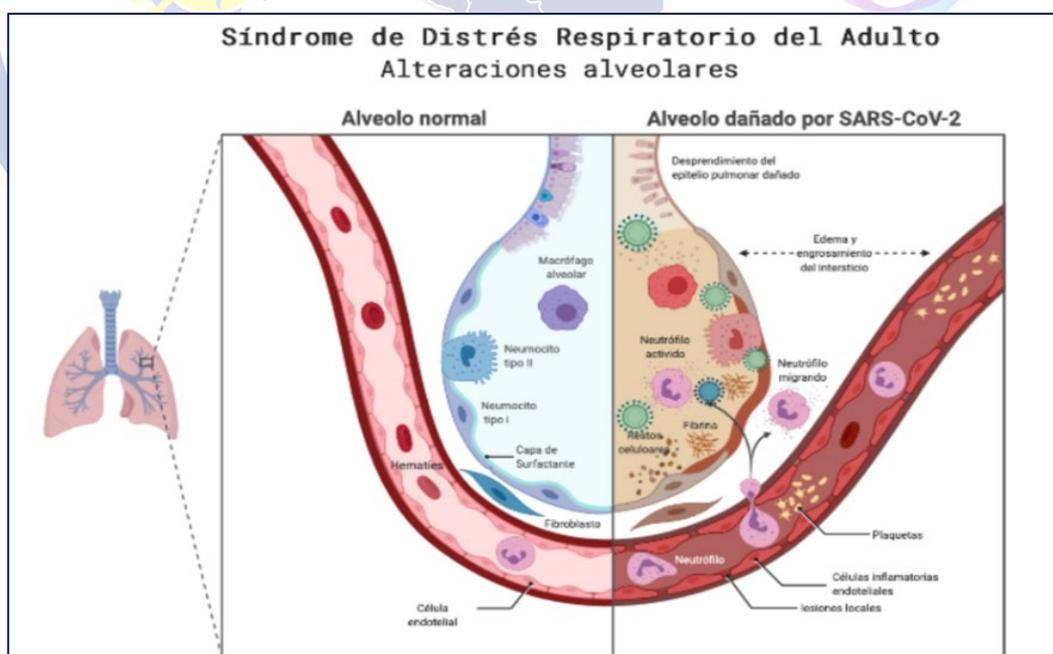


Figura 4. Fisiopatología del SDRA y daño endotelio-alveolar provocado por el SARS-CoV-2

Fuente: elaboración propia gracias a BioRender (<https://biorender.com>)

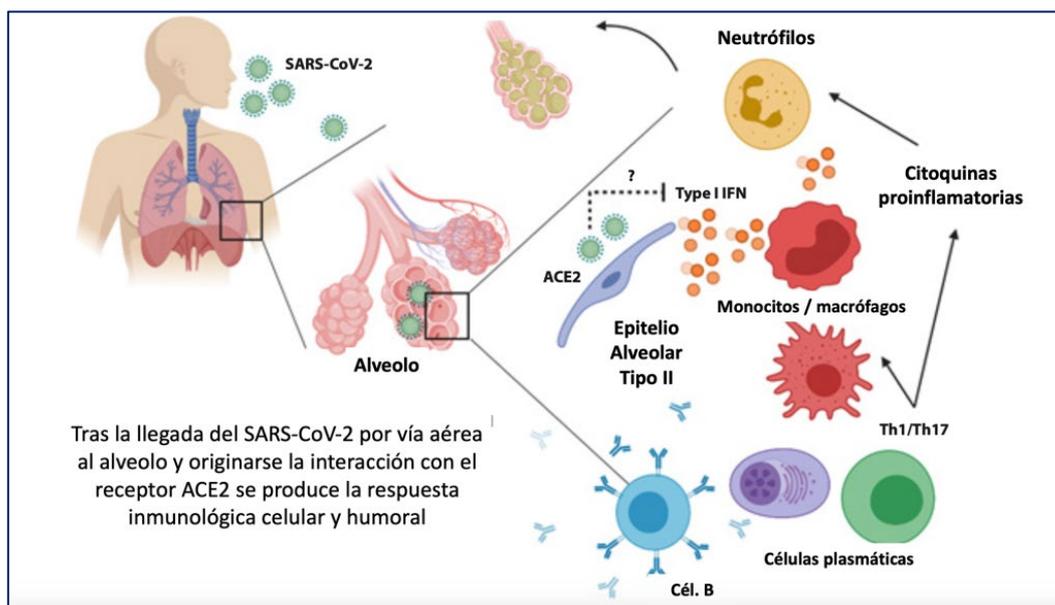


Figura 5. Respuesta inmunológica tras la llegada de SARS-CoV-2 al pulmón

Fuente: elaboración propia gracias a BioRender (<https://biorender.com>)

4.3. PAPEL DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 (ECA2)

El sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) está compuesto por una cascada de péptidos regulatorios que participan en procesos críticos en el organismo, incluyendo balance de fluidos e hidroelectrolítico, regulación de la presión arterial, permeabilidad vascular y crecimiento tisular. La ECA2, una aminopeptidasa de transmembrana, ha surgido como un potente contraregulator del SRAA. ECA2 se une a angiotensina II y convierte en angiotensina, con propiedades vasodilatadoras, antifibróticas y antiinflamatorias⁴⁵.

La angiotensina II es metabolizada en el endotelio por la ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) en angiotensina, con propiedades vasodilatadoras y antiinflamatorias. La infección temprana viral por SARS-Cov-2, consume la ECA2, al ocupar su receptor, por lo que se entiende un aumento de concentración de angiotensina 2 no metabolizada, de hecho, en pacientes con infección COVID-19, se ha visto niveles plasmáticos hasta dos veces el basal. Lo anterior determina efectos de la angiotensina II, como son vasoconstricción, activación endotelial, y liberación de citoquinas proinflamatorias. También determina activación plaquetaria, contribuyendo a un estado protrombótico. Su propiedad proinflamatoria determina reclutamiento y supresión linfocitaria lo que contribuye a la linfopenia, determinante de mal pronóstico^{17,21,22}. Conjuntamente hay un desbalance de los efectos de Angiotensina, cuya producción disminuye por falta de metabolismo de angiotensina II. Esto determina un desbalance hacia la inflamación, activación endotelial y reclutamiento plaquetario. La distribución de ECA2 se encuentra en células pancreáticas beta, tejido adiposo,

enterocitos del intestino delgado y riñones. La unión de SARS-CoV-2 a dicho receptor determina alteraciones en el metabolismo de la glucosa que complican la diabetes preexistente como también conduce a nuevos mecanismos de enfermedad. Esto plantea la posibilidad de un efecto diabetogénico de la COVID-19 sumado a complicaciones visibles con mayor incidencia de cetoacidosis en pacientes con infección por COVID-19^{42,44}.

La activación endotelial pulmonar lleva a un “derrame” de ECA1, siendo liberada rápida y masivamente al medio extracelular, con el consiguiente aumento de su actividad. Esto produce un rápido aumento de producción de angiotensina II, lo que induce un feed-back positivo aumentando la inflamación local, coagulación y permeabilidad capilar. El incremento de actividad de ECA1 es transitorio, por lo que su concentración se disipa rápidamente conduciendo a concentración subfisiológica de angiotensina II. La baja concentración de angiotensina II en esta fase conduce a vasodilatación, aumentando la permeabilidad capilar y empeorando la función endotelial y autoregulación. El bajo nivel sistémico de angiotensina II, provocan además, un *up-regulation* de ECA2, posiblemente aumentando la susceptibilidad de SARS-CoV-2 en órganos remotos.

4.4. ALTERACIONES VASCULARES

El shunt vascular pulmonar observado en pacientes COVID-19 sería explicado por una vasodilatación intensa ante una marcada disfunción endotelial. El análisis de pacientes con aumento del espacio muerto respiratorio sugiere una etiología de trombosis vascular pulmonar debida a microangiopatía trombótica o tromboembolismo pulmonar. En autopsias se ha identificado una marcada congestión vascular pulmonar. La alteración vascular existente da cuenta de niveles elevados de dímero D, identificado como marcador de gravedad en la enfermedad COVID-19. El daño viral directo, la liberación masiva de citoquinas y el daño molecular induce inflamación microvascular localizada, lo que a su vez inicia una activación endotelial que conduce a vasodilatación con estasis sanguíneo y condiciones protrombóticas^{42,48}.

Se han identificado microtrombos presentes en pulmones y alteraciones de la cascada de la coagulación que pueden ser medidas a nivel sistémico. La disfunción endotelial puede ser causada directamente, tanto por efecto citopático viral directo, como por reacción inflamatoria que predispone a este estado protrombótico^{42,48}.

El entendimiento de la alteración vascular debe motivar la sospecha de patología tromboembólica en estos pacientes, como también debe plantear el desafío de inicio de terapia anticoagulante versus tromboprolifaxis^{42,43}.

La expresión de ECA2, ha sido demostrada en endotelio arterial y venoso de varios órganos, y el estudio histopatológico ha encontrado evidencia microscópica de partículas virales de en células endoteliales del riñón y pulmón. La injuria endotelial mediada por la infección, (caracterizada por niveles elevados de factor de Von Willebrand) y la inflamación endotelial (marcada por la presencia de neutrófilos activados y macrófagos), encontrados en múltiples lechos vasculares (incluyendo pulmón, riñón, corazón, intestino delgado e hígado) en pacientes con COVID-19, puede activar una excesiva producción de trombina, inhibición de fibrinolisis y activar la vía del complemento, iniciando tromboinflamación y finalmente conduciendo al depósito de microtrombos y disfunción vascular^{43,49,50}.

En la enfermedad severa por COVID-19, tiene lugar la activación fulminante de la coagulación y el consumo de factores de coagulación. El tejido pulmonar inflamado y las células endoteliales pulmonares pueden resultar en formación de microtrombos y contribuir a la alta incidencia de complicaciones tromboticas en pacientes críticos, tales como trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar; y complicación trombotica arterial (isquemia arterial aguda de extremidades, ictus o infarto agudo al miocardio). El desarrollo de sepsis viral, determinando un estado de disfunción orgánica con riesgo vital, causado por una respuesta desregulada del huésped a la infección, puede conducir posteriormente a la falla multiorgánica⁵⁰.

El entendimiento de la alteración vascular debe motivar la sospecha de patología tromboembólica en estos pacientes, como también debe plantear el desafío de inicio de terapia anticoagulante versus tromboprolifaxis⁴⁴.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

García Lamberechts Eric Jorge (INFURG-SEMES), Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES)

¿Cuál es el periodo de incubación del SARS-CoV-2 comparado con la de otros coronavirus que han afectado al ser humano?

¿Cuál es la transmisibilidad del SARS-CoV-2 comparado con la de otros coronavirus que han afectado al ser humano?

¿Cuál es la letalidad del SARS-CoV-2 comparado con la de otros coronavirus que han afectado al ser humano?

5.1. PERIODO DE INCUBACIÓN

Se estima que el periodo de incubación del SARS-CoV-2 es de aproximadamente 5-6 días (con una media de 5,5 días y una mediana de 5,2 días) en un rango que puede variar de 1 a 24 días^{11,51}. Aunque, más del 95% de los pacientes desarrollaron síntomas a los 11,5 días de promedio, existe un pequeño porcentaje de pacientes que pueden tardar más tiempo en mostrar esta sintomatología⁵². Además, hay que tener en cuenta que como el periodo de incubación es el tiempo que transcurre desde que se

produce la llegada del SARS-Cov-2 al paciente y la aparición de sintomatología, en los pacientes asintomáticos o que comienzan con poca expresión clínica, este tiempo podría ser confuso o relativo. Este hecho, junto con la constatación actual de la existencia de un porcentaje cada vez mayor de pacientes asintomáticos (al aumentar la realización de pruebas diagnósticas) y ciertos estudios que indican hasta un 11% de pacientes donde el periodo de incubación fue mayor a 14 días, ha hecho cuestionarse si el tiempo consensuado de 14 días para realizar una cuarentena sería el óptimo. De ahí que distintos países y autores han sugerido que el periodo de cuarentena debería extenderse a 21 días^{51,53,54}.

El intervalo serial medio en numerosas observaciones epidemiológicas ha resultado menor que el periodo de incubación. Sobre la base de estas observaciones y los casos detectados en los estudios exhaustivos de contactos, actualmente se considera que la transmisión de la infección comienza 1-2 días antes del inicio de síntomas⁵⁴. Se desconoce si la intensidad de la transmisión a partir de personas asintomáticas será igual que a partir de personas con síntomas, aunque la carga viral detectada los casos asintomáticos es similar a la de otros casos sintomáticos y se ha llegado a cultivar virus hasta 6 días antes del desarrollo de síntomas^{51,54}. En modelizaciones basadas en los brotes epidémicos de Singapur y Tiajin (China), se han estimado proporciones de transmisión a partir de casos presintomáticos de 45% (IC95% 32-67) y 62% (IC95% 50-76) respectivamente. En un estudio de contactos se identificaron 7 parejas de caso índice y caso secundario y se estimó que el 44% (IC 95% 25-69%) de los casos secundarios se habían infectado en el periodo pre-sintomático de sus casos índice⁵⁴.

Al comparar el periodo de incubación de la COVID-19 con el conocido en las epidemias de SARS (2002) y MERS (2012) según **Tang y cols**²³, fue de 4-7 días frente a 2-14 y 2-15 días, respectivamente. Por su parte **Haparan y cols**⁵⁵, refiere 5,2 días, 2 a 14 días y 2 a 15 días. Y **Wang y col**⁵⁶, de 6,4 días, 4,6 días y 5,2 días.

5.2. TRANSMISIBILIDAD

El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales, lo que podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través de secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo^{11,23,51}.

La vía de transmisión entre humanos se considera similar a la descrita para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos^{23,55,56}. El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva⁵⁷.

La permanencia de SARS-CoV-2 viable en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable, y plástico fue de 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente a 21-23°C y con 40% de humedad relativa. En otro estudio, a 22°C y 60% de humedad, se dejó de detectar el virus tras 3 horas sobre superficie de papel (de imprimir o pañuelo de papel), tras 1 a 2 días sobre madera, ropa o vidrio y más de 4 días sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas^{51,57}.

Recientemente se ha demostrado, en condiciones experimentales, la viabilidad de SARS-CoV-2 durante tres horas en aerosoles, con una semivida media de 1,1 horas (IC 95% 0,64 a 2,64). Estos resultados son similares a los obtenidos con el SARS-CoV-1^{51,54}.

Aunque se ha detectado el genoma y el virus infectivo en heces de personas enfermas, la transmisión a través de las heces es otra hipótesis para la cual no existe evidencia en esta epidemia hasta la fecha^{51,58}.

La transmisión de la madre al hijo en los casos en los que ocurre, se produce por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento. La transmisión vertical del SARS-CoV-2, en principio sería poco probable, aunque recientemente se han observado algunos casos, por lo que se considera que sería posible^{59,60}.

Se sospechaba y se ha confirmado que las personas con infecciones asintomáticas también transmiten la infección, lo que se suma a la complejidad de la dinámica de transmisión de la enfermedad en las infecciones por COVID-19^{54,57,58}. Tanto los pacientes asintomáticos como sintomáticos secretan una carga viral similar, lo que indica que la capacidad de transmisión de los pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos es muy alta. Esto refleja que la transmisión del SARS-CoV-2 puede ocurrir al inicio del curso de la infección como se ha comentado antes^{51,54,61,62}. Quizás, uno de los primeros ejemplos de este hecho se conoció en la cuarentena realizada en el barco "Diamond Princess", en Japón, en el que se realizaron pruebas diagnósticas a 3.700 pasajeros, el 50% de los que tuvieron resultados positivos estaban asintomáticos. Posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18% (IC 95% 15,5-20,2)^{51,53}.

En cuanto al número de reproducción o número reproductivo básico (R_0), este mide el número medio de personas que podrán contagiarse de la enfermedad a partir de una persona infectada, para una población que no ha padecido antes la enfermedad (número de casos secundarios por cada caso primario). Pero, hay distintos aspectos a tener en cuenta: 1.- no es un valor intrínseco del virus (es menor en zonas con altas medidas de control de la infección), 2.- es dinámico (mayor en los estadios iniciales del brote y va disminuyendo con las medidas de contención), 3.- también puede variar con las adaptaciones del virus debidas a potenciales mutaciones en su material genético que faciliten su adaptación al hospedador^{51,53,54}.

Un valor de $R_0 < 1$ indica una escasa capacidad de extensión de una enfermedad infecciosa, mientras que valores de $R_0 > 1$ indican la necesidad de emplear medidas de control para limitar su propagación³. Así, estimaciones fiables sitúan el valor R_0 de la COVID-19 entre 1,4 a 3,2 (**figura 1**) en los meses iniciales de la pandemia^{16,51,53,54,63}.

Una de las características fundamentales del enorme impacto de la COVID-19 respecto es su gran capacidad de trasmisión. En revisiones sistemáticas recientes se afirma que el R_0 es mayor que el que se había estimado por la OMS y estudios anteriores (1,4-3,2), situándolos en la actualidad con una media de $3,38 \pm 1,4$ y un rango que oscila entre 1,90 a 6,49⁶⁴. La evolución sería similar al R_0 del SARS-CoV al inicio de aquella epidemia que se redujo a un R_0 de 0,67-1,23 al final de la misma en 2002-2003. Por contraposición, el MERS-CoV se mantuvo siempre en valores de R_0 más bajos (de 0,29 a 0,89). Lo que explica, a pesar de las distintas letalidades mostradas en la **figura 1**, el impacto limitado que tuvieron las epidemias del SARS y del MERS^{53,63}. Mientras, tras más de seis meses de afectación mundial por COVID-19, coexisten países y regiones con $R_0 < 1$ (en los que se ha contenido y cambiado la tendencia de la curva epidémica) y otros donde la propagación continúa aumentando con $R_0 > 1$ ^{211,60}.

5.3. DESARROLLO Y LETALIDAD

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica (incluso hasta 3 meses en casos extremos). Habitualmente, el tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de otros graves como la hipoxemia es de 7-10 días, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento. Hay un porcentaje de personas que describen síntomas prolongados y recurrentes, durante meses, aunque de momento no hay cohortes de casos que describan claramente la evolución de la enfermedad^{11,59,65}.

En relación con la estimación de la letalidad de la COVID-19, ésta se calcula a partir de los fallecimientos producidos entre los casos confirmados de una enfermedad [y por tanto se ve

influenciada no sólo por la capacidad del sistema de detectar aquellos casos que fallecen (numerador) sino por la capacidad de confirmar y detectar todos los casos de enfermedad (denominador)]. El problema que tiene su cálculo es que existen enormes dificultades para comparar parámetros obtenidos en diferentes momentos de la pandemia, a nivel mundial. La comparación entre países pueden resultar en grandes diferencias de gravedad y letalidad que no tienen por qué significar una diferencia “real”, sino diferencias en otros muchos factores y las distintas formas de calcular casos y fallecidos en cada país. El principal factor que determina el denominador es la capacidad diagnóstica y de detección de los sistemas de vigilancia, que puede verse afectada por la escasez de recursos para realizar pruebas diagnósticas, la saturación del sistema sanitario y de los servicios de salud pública que investigan y validan la notificación de los casos. Como se ha mencionado previamente, al principio o durante el periodo de mayor presión de una epidemia pueden detectarse sólo los casos más graves, por lo que la letalidad estimada se calculará sobre los casos hospitalizados, siendo muy superior a la letalidad real. En esta pandemia, causada por un patógeno emergente, la comunidad científica ha desarrollado métodos diagnósticos a una velocidad sin precedentes; no obstante al inicio de la epidemia, la disponibilidad de estos medios aun era insuficiente en la mayoría de los países, por lo que fue necesario priorizar los casos más graves y los más vulnerables por su elevado riesgo o exposición (los trabajadores sanitarios). Esto supuso una sobreestimación de la letalidad. Es por ello que este dato, al principio de una epidemia o durante el periodo de mayor intensidad deba interpretarse con cautela, ya que la situación que se pretende medir está sujeta a numerosos cambios y modificaciones como lo está la propia naturaleza del evento en curso⁵¹.

Distintas revisiones recientes han comparado la letalidad de la COVID-19 con la conocida en las epidemias de SARS (2002) y MERS (2012) según **Tang y cols**²³, fue del 6,96% frente a 9,2% y 34%, respectivamente. Por su parte **Haparan y cols**⁵⁵, refiere un 3,4%, 10% y 35%. Y **Wang y col**⁵⁶, del 3%, 9,6% y 34,5%.

En el momento de redactar este documento, con casi 15 millones de personas infectadas en todo el mundo y con ya más de 600.000 de fallecidos, la COVID-19 determina una letalidad del 4,17% (entre 1-5% según distintos países y momentos de la evolución de la Pandemia)^{11,10}.

5.4. SIGNOS Y SÍNTOMAS

¿Qué tasa de asintomáticos u oligosintomáticos se produce en la COVID-19?
¿Cuáles son los signos y síntomas más frecuentes que presenta el paciente con infección por COVID-19?
¿Cuál es la validez diagnóstica de la sintomatología para la sospecha de COVID-19?

5.4.1. PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Conocer la proporción de personas infectadas con un curso asintomático es complejo. En la serie más larga publicada por Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen 72.314 casos, solo el 1,2% de los casos fueron asintomáticos. Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares y algunos acabaron desarrollando síntomas⁶⁶. En contraste, en el barco Diamond Princess, cuarentenado en Japón, en el que se realizaron pruebas diagnósticas a 3.700 pasajeros, el 50% de los que tuvieron resultados positivos estaban asintomáticos en ese momento. Posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18% (IC 95%: 15,5 a 20,2)⁶⁷. En un estudio de seroprevalencia realizado en todas las regiones de España, se calculó que 33% de los casos eran asintomáticos⁵¹.

Algunos estudios muestran que los casos asintomáticos son más frecuentes en niños. Pero, tanto en niños como en adultos asintomáticos se ha observado una alta proporción de alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales, que puede llegar a observarse hasta en un 70% de los casos^{68,69}. Sin embargo, en general, en estos casos los marcadores de inflamación y las citoquinas están al mismo nivel que las personas sanas, indicando que estos casos no generan una respuesta inflamatoria detectable.

5.4.2. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE LA COVID-19

Las personas con SARS-CoV-2 generalmente desarrollan signos y síntomas relativamente inespecíficos. Como ya se ha comentado, el periodo de incubación comprende hasta los primeros 14 días en la mayoría de los casos, tras la exposición con un promedio de 5 días después de la infección. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica^{11,16}.

En un estudio sobre 44.672 pacientes con COVID-19 en China, el 81% tuvieron manifestaciones clínicas leves-moderadas, el 14% graves y el 5% críticas (definidas por insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica)^{5,11}.

Como se ha dicho, el cuadro clínico puede variar desde presentaciones leves a situaciones críticas, aunque la mayoría de los casos cursan como infecciones no graves o incluso asintomáticas^{62,68}. En una serie, al principio de la Pandemia en China, de 55.924 casos confirmados por laboratorio, los signos y síntomas más frecuentes fueron: fiebre (87.9%), tos seca (67.7%), fatiga (38.1%), presencia de esputo (33.4%), dificultad para respirar (18,6%), odinofagia (13,9%), cefalea (13,6%), mialgias y/o artralgias (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5,0%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0.8%)⁵. Otras revisiones sistemáticas y metaanálisis como

las descritas por **Fu y cols**⁷⁰ y **Yang y cols**⁷¹ publicaron un espectro de síntomas similares, donde la fiebre fue el síntoma más frecuente. No obstante la presencia de fiebre no es un hallazgo inequívoco ya que puede estar ausente o mantener una temperatura <38°C. Por otro lado la neumonía parece ser la manifestación grave más frecuente en pacientes COVID-19, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax⁷¹. Ver **tabla 4**.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas en la COVID-19: adaptada de Fu y cols⁷⁰

Síntomas	Nº trabajos	Nº pacientes	Prevalencia (%: IC 95%)
Fiebre	36	2817	83,3 (78,4-87,7)
Tos	36	2792	60,3 (54,2-66,3)
Fatiga	23	2116	38,0 (29,8-46,5)
Mialgias	21	2094	28,5 (21,2-36,2)
Aumento esputo	16	2042	26,9 (18,3-36,4)
Disnea	13	1981	24,9 (16,6-34,4)
Escalofríos	4	1222	15,0 (0,3-41,4)
Dolor torácico	9	423	14,9 (4,9-28,4)
Cefalea	20	2312	10,4 (9,9-18,6)
Odinofagia	18	2086	12,3 (8,5-16,5)
Mareos	4	270	7,6 (0,0-23,5)
Diarrea	25	2415	8,4 (4,8-12,6)
Rinorrea	6	290	3,5 (0,8-7,4)
Náuseas/vómitos	7	1452	3,6 (1,0-7,4)
Hemoptisis	3	1202	2,0 (0,0-11,4)
Congestión nasal	5	1248	1,8 (0,4-3,9)
Sin síntomas claros	11	542	5,6 (1,4-11,6)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

A medida que fueron pasando las primeras semanas de la Pandemia y se asociara inicialmente y preferentemente un cuadro con sintomatología de infección viral respiratoria (fiebre, disnea, molestias en la garganta, tos, esputo, rinorrea, congestión nasal y conjuntivitis, entre otros síntomas)⁵, se confirmó que algunos pacientes experimentan otros síntomas como anosmia, ageusia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, y una variedad de síntomas neurológicos y dermatológicos, fundamentalmente^{11,70,71}.

Otros síntomas asociados a la COVID-19:

Las alteraciones del **gusto** (ageusia) y el **olfato** (anosmia) se describen como síntomas frecuentes en pacientes con COVID-19, presentándose entre el 38-49% y 80% de los pacientes, aunque esta cifra varía en función de los estudios y en función de si fue un síntoma descrito por el paciente o bien objetivado en la exploración^{11,51,72,73}.

La presencia de sintomatología del **aparato digestivo** como náuseas, vómitos o diarrea han sido también descritas con frecuencia incluso como forma de presentación clínica inicial^{11,70,71}. En un reciente metaanálisis, **Cheung y cols**⁷⁴, se observó una prevalencia de sintomatología digestiva en

todos los pacientes diagnosticados de COVID-19 del 17,6% (IC 95% 12,3 a 24,5). Y en función de la gravedad de los mismos, en pacientes con enfermedad grave fue del 17,1% (IC 95% 6,9 a 36,7) frente al 11,8% (IC 95% 4,1 a 29,1) en pacientes con enfermedad no grave, siendo la diarrea el síntoma digestivo más frecuente. En este metaanálisis se objetivó excreción viral en las heces en el 48,1% de los pacientes (IC 95%: 38,3 a 57,9), el cual podía persistir más de 33 días, incluso después de presentar PCR negativa en las muestras respiratorias⁷⁴. Asimismo, se ha conocido y publicado la presencia de alteraciones hepáticas, especialmente en los pacientes más graves o críticos, como expresión de insuficiencia hepática que se refleja por aumento de las transaminasas, bilirrubina y prolongación del tiempo de protrombina⁷⁵.

Otros síntomas descritos en pacientes con COVID-19 son los hallazgos:

Dermatológicos^{11,71}. Estas lesiones engloban un amplio abanico de presentaciones que se clasifican en 5 patrones clínicos: en primer lugar lesiones en áreas acrales de eritema-edema (pseudosabañones) con algunas vesículas o pústulas (19% de los casos), erupciones vesiculares (9%), lesiones urticariales (19%), erupciones maculopapulares (47%) y livedo o necrosis (6%)⁷⁶.

Neurológicos. En un estudio⁷⁷ con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36% tenían síntomas neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2,8%), ataxia (0,5%), epilepsia (0,5%) y neuralgia (2,3%)⁷⁷. También se han descritos casos de síndrome de Guillain-Barré. Recientemente se ha descrito que hasta el 25% de los pacientes que sufren COVID-19 tienen alguna sintomatología neurológica en proporciones similares a las mostradas en el estudio anterior^{78,79}.

Cardiológicos. La enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardíaco o el daño miocárdico agudo (infarto o miocarditis), incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios. Los casos graves de COVID-19 se asocian a elevaciones de la troponina, Creatinina-fosfoquinasa y NT-proBNP. Hasta el 5-10% de estos enfermos podrían tener afectación cardíaca⁸⁰.

Afectación renal. En pacientes graves que precisan ser hospitalizados, la frecuencia de insuficiencia renal es alta y está más presente cuanto mayor es la gravedad del cuadro y mayor del 50% en pacientes graves-críticos, asociándose al pronóstico⁸¹.

Afectación hematológica. se describe una mayor incidencia de fenómenos trombóticos asociados a los casos de COVID-19, que se manifiestan como infarto cerebral, isquemia cardíaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda^{82,83}. También se observa una mayor incidencia de sangrados.

Oftalmológicos. en una serie de 534 pacientes confirmados en Wuhan se detectaron en 20,9% ojo seco; 12,7% visión borrosa; 11,8% sensación de cuerpo extraño y 4,7% congestión conjuntival (el 0,5% la presentaron como primer síntoma)^{51,70}.

Recientemente se ha publicado la RS de **Struyf y cols**⁸⁴, que pretendía responder a las preguntas: *¿Cuál es la validez diagnóstica de la sintomatología para la sospecha de COVID-19?, ¿pueden los síntomas y el examen médico diagnosticar con precisión la enfermedad de COVID-19?* Incluyó 16 estudios y 7.706 pacientes. La prevalencia de la COVID-19 variaba del 5% al 38% (mediana del 17%). Cuatro de estos estudios se realizaron en servicios de urgencias hospitalarios (1.401 casos). Se revisaron 27 síntomas y signos independientes que se agruparon en 4 categorías: Sistémicas, respiratorias, gastrointestinal y cardiovascular. La mayoría tenían baja sensibilidad y alta especificidad. Solo seis tuvieron una sensibilidad superior al 50%: tos, dolor de garganta, fiebre, mialgias o artralgias, fatiga y cefalea. La presencia de fiebre, mialgias/artralgias, fatiga y cefalea tendrían un coeficiente de probabilidad de al menos 5 y una especificidad superior al 90% (**tabla 5**). Lo que podríamos traducir que ante la existencia de estos se incrementaría la probabilidad de diagnóstico de COVID-19, sobre todo en situaciones de transmisión comunitaria⁸⁴. Los signos y síntomas individuales incluidos en esta RS parecen tener una capacidad diagnóstica muy limitada. Por ello, según los datos disponibles actualmente, ni la ausencia ni la presencia de estos signos o síntomas de forma individual es lo suficiente precisa como para descartar o descartar la COVID-19. Se precisan estudios con combinación de varios de estos síntomas y signos para poder encontrar un modelo predictivo con capacidad predictiva mayor para tomar las decisiones diagnóstico-terapéuticas oportunas en los Servicios de Urgencias (hacer pruebas microbiológicas de confirmación, decidir el ingreso o alta, decidir tratamiento oportuno, etc.)⁸⁴.

Tabla 5. Resultados de rendimiento diagnóstico individual de algunos síntomas de la COVID-19. Adaptado de Struyf y cols⁸⁴.

Síntomas	Intervalo de Sensibilidad	Especificidad
Tos	43%-71%	14%-54%
Dolor de garganta	5%-71%	55%-80%
Fiebre	7%-91%	16%-94%
Mialgias y/o artralgias	19%-86%	45%-91%
Fatiga	10%-57%	60%-94%
Cefalea	3%-71%	78%-98%

5.5. FACTORES DE RIESGO Y CURSO CLINICO

¿Cuáles son los factores de riesgo para padecer infección COVID-19?

La mayoría de las personas infectadas con el virus SARS-CoV-2 tienen una enfermedad leve con recuperación posterior. Además, la enfermedad puede causar infección asintomática en una fracción sustancial de los casos, como se ha comentado en los apartados anteriores^{5,11,16}. Sin embargo, incluso en estos pacientes pueden objetivarse cierta clínica como febrícula los días previos al diagnóstico e incluso alteraciones en la TC de tórax, como opacidades en vidrio deslustrado o infiltrados parcheados^{67,71}. En cualquier caso, estos hallazgos serían de menor relevancia clínica y pronóstica comparada con los pacientes sintomáticos⁷¹. Como también se ha comentado, por lo general, aproximadamente el 80% de los pacientes confirmados por laboratorio presentan una **enfermedad leve a moderada**, que incluye también casos de neumonía, el 14% presentan **enfermedad grave** (disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 /minuto, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, relación $PaO_2/FiO_2 < 300$, e infiltrados pulmonares $> 50\%$ del campo pulmonar en 24-48 horas), y finalmente el 6% puede presentarse como **enfermedad crítica** (insuficiencia respiratoria grave, shock séptico y / o disfunción multiorgánica)^{5,11}. Sin embargo, en pacientes hospitalizados la proporción de pacientes con enfermedad grave es mayor. En un estudio realizado en dos hospitales de Nueva York el 22% de los pacientes presentaron enfermedad crítica⁸⁵. Del mismo modo **Richardson y cols**⁸⁶, en su estudio realizado sobre 1.150 pacientes ingresados, hasta un 12,2% de estos requirieron ventilación mecánica invasiva. Sin embargo, la gravedad de los pacientes con COVID-19 varía en función de la localización geográfica y otros factores demográficos. En Wuhan presentaron una mayor tasa de letalidad que en el resto de China⁸⁷. Del mismo modo en Italia, donde la edad media fue de 64 años, se registró una mayor tasa de letalidad que en Corea del Sur, con una edad media en torno a la cuarta década. En este sentido la edad parece influir notablemente en el pronóstico siendo los pacientes con edades más altas, no sólo los más afectados por COVID-19, sino también aquellos que asocian peor pronóstico²⁴. Por el contrario, la infección sintomática en niños no es sólo poco frecuente sino que, en el caso de ser sintomático, es de carácter más leve. No obstante se han descrito casos graves donde destaca un síndrome inflamatorio multisistémico de peor pronóstico^{88,89}.

Otros factores de riesgo, además de la edad, se han descrito en pacientes con COVID-19 (**tabla 6**). El género masculino se asoció a una mayor proporción de muertes frente al femenino. Sin embargo, el curso clínico más grave acontece en aquellos pacientes que asocian además algunas comorbilidades¹¹. En la revisión sistemática-metaanálisis de **Yang y cols**⁷¹, se obtuvieron como comorbilidades más frecuentes la hipertensión con 21,1% de los casos (IC 95%: 13,0% a 27,2%) y diabetes 9,7% (IC 95%: 7,2% a 12,2%), seguidas de enfermedad cardiovascular 8,4% (IC 95%: 3,8% a 13,8%) y enfermedad crónica respiratoria con 1,5% (IC 95%: 0,9% a 2,1%). Cabe destacar que la

enfermedad cardiovascular que asociaba peor pronóstico fue la insuficiencia cardiaca. Además de las comorbilidades descritas otros trabajos incluyen la obesidad, la insuficiencia renal crónica y la patología neoplásica^{11,72,73}. Se considera la inmunosupresión (incluida la infección por VIH y el uso de terapia biológica) dado que supone un factor de riesgo para otros patógenos respiratorios, aunque su papel como factor de riesgo para el COVID-19 es desconocido y requiere de mayor evidencia^{11,72,73}. Por otro lado, algunos datos de laboratorio se han relacionado con la enfermedad grave COVID-19. Aunque su valor pronóstico no ha sido claramente demostrado, se consideran hallazgos a tener en cuenta para identificar a aquellos pacientes que podrían tener riesgo de mayor gravedad (**tabla 7**). Entre estos destaca la linfopenia y el incremento de Dímero D^{11,52,85}.

Tabla 6. Datos de laboratorio relacionados con COVID-19 grave. Adaptada de Chen y col¹¹, Petrilli y col⁹⁰ y Huang y col¹⁴
Linfocitos < 800 células/ microlitro
Dímero-D >1000 ng/ml
PCR >10mg/dl (>100 mg/l)
LDH >245 UI/L
Troponina 2 veces o más por encima del límite superior de la normalidad.
Ferritina > 500 mcg/l
CPK 2 veces o más por encima del límite superior de la normalidad.
PCR : Proteína C reactiva ; LDH: Lactato deshidrogenasa Aunque su valor pronóstico no ha sido claramente demostrado, se consideran hallazgos a tener en cuenta para identificar a aquellos pacientes que podrían tener riesgo de mayor gravedad

Tabla 7. Factores de riesgo asociados a COVID-19 grave. Adaptada de Chen y col¹¹, Petrilli y col⁹⁰ y Huang y col¹⁴
Sexo masculino
Edad mayor de 65 años *
Enfermedad crónica del sistema respiratorio.
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arritmias)
Obesidad (IMC ≥ 30)
Insuficiencia renal crónica
Patología neoplásica
Inmunosupresión (incluido trasplante, infección por VIH con CD4<200 cels/mcl, terapia biológica u otro tipo de inmunosupresión) **
IMC : Índice de Masa Corporal ; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana. * La edad se ha asociado a mayor gravedad y mortalidad, no obstante no se ha establecido claramente un punto de corte. Se establece la edad de 65 años dado que es el punto establecido en varios estudios. ** El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de EE.UU. considera la inmunosupresión dado que supone un factor de riesgo para otros patógenos respiratorios, aunque su papel como factor de riesgo para el COVID-19 es desconocido y requiere de mayor evidencia.

5.6. COMPLICACIONES Y EVOLUCIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar complicaciones por la infección COVID-19?
¿Cuáles son los factores predictores de mortalidad por la infección COVID-19?

Aunque, tal y como se ha comentado, el curso clínico suele ser leve, algunos pacientes que comienzan con pocos síntomas pueden progresar a lo largo de la primera semana presentando un

cuadro más grave asociado a complicaciones. Por lo general este empeoramiento suele acontecer entre los 5 y 8 días tras el inicio de síntomas^{11,70}. La complicación más frecuente es la neumonía, sin embargo algunos pacientes con enfermedad COVID-19 grave pueden presentar datos clínicos y de laboratorio que sugieren un cuadro inflamatorio exacerbado similar al síndrome de liberación de citoquinas o “tormenta de citoquinas”^{11,58,60}. Este cuadro se caracteriza por fiebre persistente así como elevación marcada de biomarcadores proinflamatorios (IL-6, PCR) así como otros marcadores como el Dímero D y la ferritina. Estas alteraciones se han asociado a un infausto pronóstico así como al desarrollo de enfermedad crítica^{14,52}. En ese sentido, entre las complicaciones más graves destaca el **síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)**, el cual se sospecha que está asociado a una tormenta de citoquinas y se manifiesta como un incremento importante de disnea, la cual puede acontecer en un corto periodo de tiempo e incluso de forma más o menos abrupta. El hallazgo dominante en este caso es la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda que puede llegar a ser grave, siendo la hipercapnia poco frecuente^{85,86,90}. Por lo general la necesidad de ventilación mecánica es alta oscilando entre el 12%-24% según las series^{85,86}. Como complicación, también se ha notificado se han notificado casos esporádicos de pacientes con **neumotórax** en relación con COVID-19. En algunos de ellos, se aplicó ventilación mecánica invasiva o no invasiva antes del desarrollo del neumotórax, mientras que en otros casos apareció después de varias semanas de afectación pulmonar, con gran infiltración inflamatoria y formación de quistes en el parénquima pulmonar^{91,92}. Por ese motivo es difícil discernir hasta qué punto la ventilación mecánica contribuyó a esta incidencia de neumotórax⁹¹.

Otra de las complicaciones presentes en COVID-19 fueron las **complicaciones cardíacas**. Uno de los síntomas cardiológicos más frecuentes fueron las **palpitaciones**⁸⁰. La arritmia más común detectada fue la **taquicardia sinusal**, habitualmente en el contexto de otros síntomas relacionados con la enfermedad (fiebre, disnea, etc.), aunque otras arritmias patológicas pueden encontrarse como la fibrilación auricular, el flutter auricular y la taquicardia ventricular⁸⁰. En ese sentido muchas de estas arritmias patológicas fueron evidenciadas en pacientes críticos asociados a ventilación mecánica, shock o bien a alteraciones hidroelectrolíticas⁹³. Del mismo modo se han registrado alteraciones electrocardiográficas como el **alargamiento del intervalo QT**, no obstante con frecuencia esta alteración se asociaba al uso de fármacos como la hidroxycloquinina o la azitromicina los cuales presentan ese efecto secundario^{80,93}. Algunos pacientes pueden experimentar también **daño miocárdico** el cual puede ir acompañado de arritmias potencialmente mortales. Por lo general se identifica en el contexto del ascenso de la concentración de troponina, e incluye alteraciones como miocarditis, miocardiopatía de estrés (Takotsubo), lesión isquémica causada por daño microvascular o

enfermedad coronaria, e insuficiencia cardíaca de predominio derecho⁷⁰. Aunque la magnitud de la elevación de troponina se ha asociado a un peor pronóstico, y la lesión miocárdica es frecuente entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, las causas de la lesión miocárdica no se han dilucidado y su contribución a la insuficiencia cardíaca no se ha caracterizado bien^{94,95}.

Las **complicaciones tromboembólicas** se han descrito con frecuencia. Estas incluyen la enfermedad tromboembólica venosa (**EDEV**) y otros eventos trombóticos como el **ictus**. El COVID-19 se ha relacionado con un estado de hipercoagulabilidad asociado a cambios inflamatorios diferentes de la clásica coagulación intravascular diseminada propia de otras patologías graves como la sepsis⁹⁶. Aunque se ha detectado una frecuente elevación del fibrinógeno o del Dímero D la patogénesis de esta situación de hipercoagulabilidad está por determinar⁹⁶. Varios estudios han demostrado una mayor prevalencia de EDEV, tanto de embolia pulmonar (EP) como de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes ingresados en UCI, llegando a afectar hasta un tercio de estos pacientes, incluso cuando era administrada anticoagulación profiláctica, lo que ha llevado a algunos autores a sugerir dosis de anticoagulación mayores de la profilaxis habitual^{82,83}. No obstante, es difícil cuantificar la asociación real entre este tipo de eventos trombóticos y COVID-19, por lo que se requiere mayor nivel de evidencia, sobre todo a la hora de valorar la dosis de anticoagulación. Por otro lado, aunque las complicaciones hemorrágicas son inusuales, sí están descritas^{82,83}.

Por otro lado, la enfermedad cerebrovascular se ha identificado como comorbilidad prevalente en relación con COVID-19⁷⁸. Un metaanálisis⁷⁹ reciente mostró que la enfermedad cerebrovascular se asociaba con peor pronóstico en pacientes con COVID-19. Sin embargo, el mecanismo subyacente del aumento de la enfermedad cerebrovascular en pacientes con COVID-19 sigue sin estar claro. Algunos factores de riesgo asociados con el ictus, como la diabetes, la hipertensión, y las enfermedades cardiovasculares, se relacionan también con la mortalidad y la gravedad de COVID-19, aunque no está claro que estos influyan en la mortalidad del ictus en estos pacientes^{78,79}. En ese sentido se han identificado otros mecanismos potenciales, incluyendo la hipercoagulabilidad ya mencionada, el aumento de la inflamación sistémica con tormenta de citoquinas, la inmovilización prolongada de estos pacientes, el cardioembolismo por lesión cardíaca o la invasión directa del virus en el sistema nervioso central^{78,79}. Sin embargo, actualmente se desconoce la incidencia real de ictus en pacientes con COVID-19 y los factores pronósticos no están claros.

Se han descrito también otras complicaciones de carácter inflamatorio que podrían estar en relación con COVID-19, entre ellos el **síndrome de Guilláin-Barré (SGB)**. Es conocido que en torno a dos terceras partes de los pacientes con SGB se preceden de un cuadro de infección respiratoria o

gastrointestinal unas 2-4 semanas previas al inicio de la sintomatología neurológica. Se han descrito algunos casos esporádicos de pacientes con SGB durante la pandemia actual de COVID-19, pero no está claro si el SARS-CoV-2 podría también ocasionar este tipo de complicaciones neurológicas o bien estar casualmente presente en pacientes con cuadros neurológicos⁷⁸. También se ha descrito un **cuadro inflamatorio multisistémico** con características clínicas similares a las de la enfermedad de Kawasaki y al síndrome del shock tóxico en niños^{88,97}. La presentación clínica puede incluir fiebre persistente, síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, diarrea), erupción cutánea y conjuntivitis. Los pacientes generalmente presentan fiebre de tres a cinco días, previo al desarrollo de shock. Los hallazgos de laboratorio incluyen linfocitopenia, marcadores inflamatorios elevados (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, dímero D) y marcadores cardíacos elevados (troponina, péptido natriurético cerebral)^{88,97}.

Además de las complicaciones descritas también se han asociado infecciones bacterianas o incluso fúngicas secundarias, por lo que si se sospecha o se encuentran concentraciones elevadas de procalcitonina habría que añadir antibioterapia⁹⁸. Otras potenciales complicaciones que se han barajado incluyen la meningoencefalitis y la pancreatitis aguda, aunque todavía no existe suficiente evidencia⁷⁰.

6. DIAGNÓSTICO

Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES), Candel González Francisco Javier (INFURG-SEMES)

6.1. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

¿Cuál es la validez diagnóstica de las pruebas de laboratorio de análisis clínicos para el diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2 en el Departamento de Emergencias?

¿Cuáles son las pruebas complementarias de laboratorio a solicitar en el departamento de Emergencias ante la sospecha o confirmación de un caso de infección por COVID-19?

Una vez que se sospecha un caso por criterios clínicos o epidemiológicos, se debe confirmar el diagnóstico de COVID-19, para lo que se utiliza: la historia clínica y la anamnesis, los estudios complementarios a realizar en urgencias (analíticos, de radiodiagnóstico y microbiológicos) para obtener resultados inmediatos o diferidos^{11,51,99}.

En un metaanálisis reciente, **Huang y cols**¹⁰⁰, señalan que los pacientes con COVID-19 clínicamente sintomáticos presentan como las alteraciones más frecuentes de laboratorio, que además orientarían a un diagnóstico no confirmado de COVID-19 en situaciones clínicas y epidemiológicas compatibles, las siguientes: Linfopenia (64,5%), incremento de proteína C reactiva (PCR) (44,3%), incremento de lactato deshidrogenasa (LDH) (28,3%) y leucopenia (29,4%).

Aunque dependerá de la gravedad clínica estimada, de la situación epidemiológica en cada región o país, así como de la disponibilidad de pruebas para ser realizadas en los Servicios de Urgencias, **ante un paciente con sospecha de COVID-19 sería recomendable analizar**^{11,51,99,100}:

- Hemograma y estudio de coagulación, fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno (PDF), dímero D y ferritina.
- Bioquímica básica con glucosa, iones, urea, creatinina, ácido úrico, lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina (FAL), GGT, GOT(AST), GPT(ATL) y bilirrubina directa y total. Además, valorar individualmente si estuvieran disponibles el completar el estudio con: triglicéridos, calcio, albúmina, proteínas totales, creatinfosfoquinasa (CPK) y troponina.
- Lactato, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT).
- Gasometría arterial (cuando se estime necesaria por la situación clínica o características del paciente, frecuencia respiratoria ≥ 22 /minuto o valoración de la Saturación de O₂ por pulsioximetría $\leq 93\%$).

6.1.1. ALTERACIONES ANALÍTICAS ESPECÍFICAS DEL HEMOGRAMA Y LA COAGULACIÓN

La COVID-19 se ha relacionado con un estado de hipercoagulabilidad asociado a cambios inflamatorios diferentes de la clásica coagulación intravascular diseminada propia de otras patologías graves como la sepsis⁹⁶. Aunque se ha detectado una frecuente elevación del fibrinógeno o del Dímero D, la patogénesis de esta situación de hipercoagulabilidad está por determinar, pero también se asocia la COVID-19 a un incremento de ferritina y del tiempo de protrombina y trombopenia, como expresión de la gravedad de la enfermedad y una coagulopatía de consumo^{96,101}.

Las alteraciones en el recuento de células sanguíneas como la linfopenia y leucopenia (junto a la trombopenia antes citada) también son frecuentes en pacientes graves (especialmente la linfopenia en pacientes críticos). Ver **tabla 8**.

La linfopenia representa un respuesta inmunológica defectuosa del paciente frente al SARS-CoV-2 y está presente en un tercio de los pacientes adultos (solo 3% de los niños) y aumenta en aquellos con sintomatología grave (hasta en el 64-83% de los casos)^{96,101}. **Huang y cols**¹⁰², en una RS y metaanálisis donde revisa 24 estudios con 3.099 pacientes donde se demuestra que la existencia de linfopenia cuando el paciente llega al hospital se asocia a peor evolución en los pacientes con COVID-19. Y establece una OR 3,70 (IC 95%: 2,44 a 5,63) para la relación de linfopenia con una COVID-19 grave-crítica.

La leucocitosis, si aparece, nos sugiere una coinfección o sobreinfección bacteriana⁹⁶.

También puede apreciarse como la neutrofilia puede aparecer en el contexto de la tormenta de citoquinas y estado hiperinflamatorio¹⁰¹.

Tanto el incremento de triglicéridos como de ferritina se asocian al síndrome hemofagocítico-like asociado al SRA-CoV-2⁹⁹.

Por último, la trombopenia está presente del 31% de pacientes leves-moderados al 58% en pacientes con COVID-19 grave, lo que traduce una OR de 2,96 (IC 95%: 2,07-4,22) en relación a su asociación con la gravedad¹⁰².

Tabla 8. Hallazgos de los parámetros hematológicos en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Adaptada de Frater y cols¹⁰¹

Parámetro	Significado clínico	Frecuencia presentación
Linfopenia	Sospecha de COVID-19 en contexto epidemiológico. Asociación a mayor gravedad de la COVID-19.	60%-83%
Leucopenia	Asociación a mayor gravedad de la COVID-19.	29-40%
Leucocitosis	Sobreinfección bacteriana.	1-10%
Neutrofilia	Sobreinfección bacteriana. Sospecha de síndrome hiperinflamatorio y tormenta de citoquinas.	1-10%
Trombopenia	Coagulopatía de consumo (sepsis o coagulación vascular diseminada).	31%-58%
Elevación Dímero D	Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Sospecha de enfermedad tromboembólica en contextos clínico y epidemiológico.	40-60%
Elevación tiempo de protrombina	Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Coagulopatía de consumo.	40-60% (Aprox)
Elevación PDF (productos de degradación del fibrinógeno)	Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Coagulopatía de consumo.	40-60% (Aprox)
Elevación Ferritina	Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Sospecha de síndrome macrofagocítico-like.	40-60%

6.1.2. ALTERACIONES ANALÍTICAS ESPECÍFICAS DE LOS PARÁMETROS DE BIOQUÍMICA

Se comprueba la existencia de citolisis hepática hasta en 1/3 de los pacientes con COVID-19^{11,51,99,100}. En esta línea, se ha publicado la presencia de alteraciones hepáticas, especialmente en los pacientes más graves o críticos, como expresión de insuficiencia hepática que se refleja por aumento de las transaminasas, bilirrubina y prolongación del tiempo de protrombina^{96,101}.

También, se comprueba la elevación de la LDH hasta en el 76% de los pacientes más graves y en menor medida de la CPK^{96,101}.

El aumento de la PCR (junto al aumento de dímero D y ferritina) parece representar la existencia de una mayor inflamación, peor pronóstico y mortalidad. La PCR se eleva en 75-93% de los pacientes con COVID-19 y con mayor intensidad y frecuencia en los pacientes con COVID-19 grave^{99,101}.

La “**tormenta de citoquinas**”, queda reflejada en el incremento de IL-1B, IL-6, IL-7, IL-8. La determinación de IL-6 y junto a ésta la del dímero D, nos sirven para relacionar la elevación combinada de las dos determinaciones con una mayor eficacia en el pronóstico de la gravedad de la COVID-19.

Así, se consideran como valores elevados aquellos de IL-6 superiores a 24,3 pg/mL (relacionado con la tormenta de citoquinas).

Por otro lado, el aumento de Procalcitonina (PCT) puede tener un importante papel para predecir la evolución hacia una forma más grave de la enfermedad, al indicar su aumento, con o sin incremento del recuento de leucocitos, la existencia de coinfección bacteriana¹⁰³. **Ver tabla 9.**

Tabla 9. Hallazgos de los parámetros bioquímicos en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19.
Adaptada de Frater y cols¹⁰¹

Parámetro	Significado clínico	Frecuencia presentación
Elevación de Proteína C reactiva (PCR)	Sospecha de COVID-19 en contexto epidemiológico. Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Asociación a mayor carga viral del SARS-CoV-2.	75%-93%
Elevación de Procalcitonina (PCT)	Sobreinfección bacteriana. Asociación a mayor gravedad de la COVID-19.	Mayor en cuidados intensivos
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Sospecha de COVID-19 en contexto epidemiológico. Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Asociación a daño pulmonar y daño multiorgánico.	28-41%
Elevación de Bilirrubina	Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Asociación a afectación hepática. Asociación a tratamientos antirretrovirales.	Variable según afectación clínica
Elevación de Alanino aminotransferasa (ATL) y Aspartato aminotransferasa (ATS)	Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Asociación a afectación hepática. Asociación a tratamientos antirretrovirales.	Variable según afectación clínica
Elevación de Creatinina sérica	Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Asociación a afectación renal.	15-60%
Elevación Troponina	Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Asociación a afectación cardíaca.	Variable según afectación clínica
Elevación Creatinin-fosfoquinasa (CPK)	Asociación a mayor gravedad de la COVID-19. Asociación a afectación cardíaca. Asociación a rabdomiolisis (sobre todo en jóvenes).	Variable según afectación clínica
Descenso Albúmina	Deterioro función hepática.	10%-25%
Elevación de glucemia	Algunos pacientes desarrollan cetoacidosis (estos trastornos también se pueden asociar a la terapia con antirretrovirales).	1-10%

6.2. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

¿Cuál es la validez diagnóstica de las pruebas de radiología para el diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2 en el departamento de Emergencias?

¿Cuáles son las pruebas complementarias de radiología a solicitar en el departamento de Emergencias ante la sospecha o confirmación de un caso de infección por COVID-19?

6.2.1. INTRODUCCIÓN

Dentro de los estudios complementarios a realizar en urgencias al paciente con COVID-19 (analíticos, de radiodiagnóstico y microbiológicos) se hace imprescindible, en la mayoría de casos si la situación epidemiológica y de recursos disponibles es favorable, realizar una valoración radiológica torácica^{11,51,99}. Algunos autores recomiendan realizarla a todos aquellos pacientes diagnosticados microbiológicamente o con sospecha de COVID-19 si la situación clínica lo demanda (clínica

respiratoria), siempre que no exista una contraindicación clara o la situación particular no la recomiende)¹⁰⁰. Incluso en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos, tanto en adultos como en niños, se ha observado una alta proporción de alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales, que puede llegar a observarse hasta en un 70% de los casos^{68,69}.

Como el sistema respiratorio es, normalmente, el afectado en primer lugar por la COVID-19, en casos sospechosos es habitual solicitar como primera prueba de imagen una radiografía de tórax (RT). Su rendimiento diagnóstico en los estadios iniciales de la enfermedad es sin embargo limitado (< 60%), ya que se ha descrito que pueden no detectarse hallazgos patológicos en la RT que sí son identificables en la tomografía computarizada de tórax (TCT)^{104,105}. Este hecho, unido a las circunstancias iniciales de la pandemia, cuando el acúmulo de casos sospechosos sobrepasó la disponibilidad de pruebas de microbiología (PCR), motivó que determinados grupos de trabajo adoptasen la TCT como prueba diagnóstica en ausencia de disponibilidad de PCR. La TCT obtuvo en estos estudios muy buenos resultados, observándose que los hallazgos patológicos de la TCT pueden aparecer incluso antes que los síntomas, como se ha comentado, y ser diagnósticos en pacientes con falsos negativos iniciales por microbiología (PCR)^{104,105}. Por lo que se concluyó que la TCT era una herramienta valiosa y capaz de diagnosticar la infección por COVID-19, tanto en la valoración inicial de la afectación pulmonar como para su seguimiento, siempre idealmente con la confirmación microbiológica cuando estuviera disponible^{104,105}.

6.2.2. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS DE IMAGENES

6.2.2.1. Radiología de tórax simple

La RT habitualmente muestra infiltrados alveolares bilaterales en un porcentaje importante. No obstante, ésta puede ser normal en la infección temprana (primeros días) y mostrar una progresión radiológica evidente a partir del 7-10 día. Así, hasta el 50-60% de los pacientes pueden presentar alteraciones más o menos sutiles, focales o dispersas, localizadas o extensas, unilaterales o bilaterales, compatibles con el diagnóstico de COVID-19^{59,105}.

Aunque no hay perfiles radiológicos patognomónicos de COVID-19, los patrones radiológicos o lesiones compatibles y sugestivas de COVID-19 en la RT, sobre todo en el contexto epidemiológico compatible, son^{59,104,105}:

- Existencia de opacidades focales (con claro aumento de densidad radiológica de márgenes parcialmente definidos, aunque menos que un nódulo) o, en ocasiones, tenues opacidades focales (menos definidas que las anteriores).
- Consolidaciones parcheadas unilobares o multilobares.

- Patrón intersticial focal o difuso (imágenes lineales, con refuerzo peribronquial).
- Patrón alveolo-intersticial focal o difuso
- Patrón en video deslustrado.

Una de las características que se asocian a los cuadros graves y a la aparición del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), con necesidad de terapia intensiva, es la progresión radiológica rápida (junto con el empeoramiento clínico) en horas o días (**figura 6**).

La menor sensibilidad de la RT para la detección de las opacidades en video deslustrado, hallazgo más frecuente de la infección pulmonar por COVID-19 que puede pasar desapercibido, se ha postulado como el motivo de la baja sensibilidad de la RT respecto a la TCT (menos del 60% frente al 95-98%, respectivamente) en el diagnóstico inicial de esta infección^{104,105}.

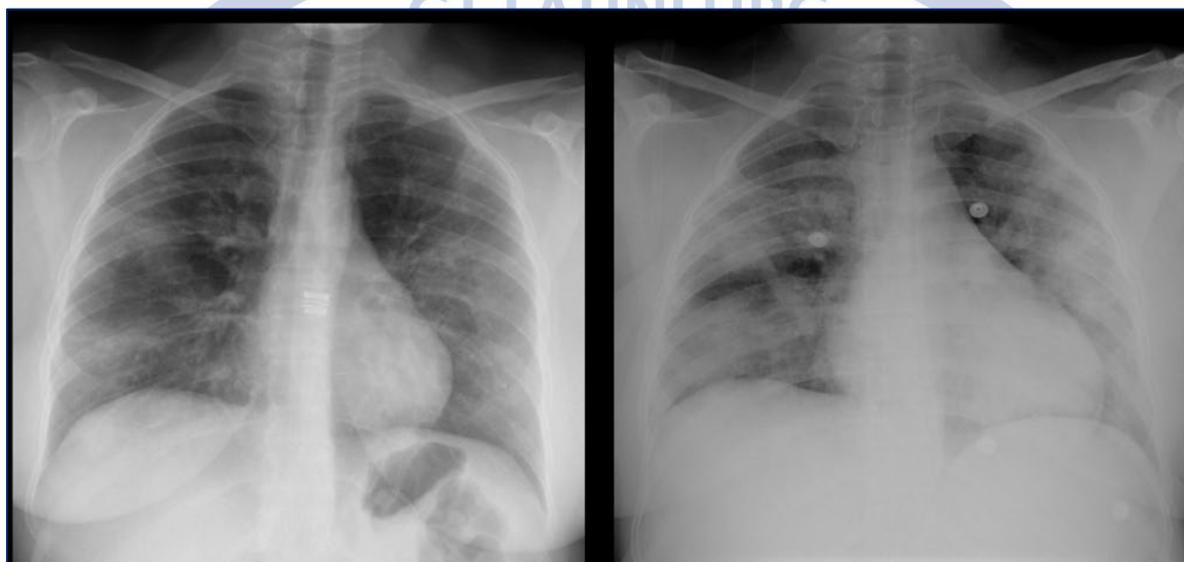


Figura 6. Progresión radiológica en 48 horas de un paciente con COVID-19

6.2.2.2. Tomografía computarizada torácica

En relación con la TCT, ésta tiene mayor sensibilidad y especificidad que la radiología simple, por lo que si está disponible y no hay contraindicación (por ejemplo: por la situación clínica, alergia a contrastes, paciente embarazada, etc.), sería la prueba a realizar idealmente^{104,105,59,106}. Además de tener mayor capacidad para diagnosticar alteraciones pulmonares (hasta en el 80-90% de casos sintomáticos y hasta en el 60-70% de casos asintomáticos), es capaz de definir mejor la extensión de las lesiones, localización, posibles complicaciones (por ejemplo: neumotórax, derrame, tromboembolismo pulmonar, etc.). Por contra, hay que desplazar al paciente y tarda más tiempo en realizarse la prueba. Se ha observado que las lesiones pulmonares se detectan en los estudios de la

TCT desde incluso antes de la aparición de los síntomas hasta el día 14 después de la aparición de la sintomatología, con una media de 4 días^{105,106}.

La TCT consigue una sensibilidad del 86-97% para detectar hallazgos sospechosos de COVID-19. Incluso a mayor gravedad clínica presenta mayor sensibilidad. Del mismo modo, se ha comprobado que la TCT es capaz de detectar alteraciones compatibles con COVID-19 incluso antes de que aparezcan síntomas o la detección de SARS-CoV-2 por PCR sea positiva, en pacientes con radiología simple de tórax no concluyente. La media de aparición de las lesiones en la TCT es de 4 días desde el inicio de la sintomatología (con un intervalo desde antes de aparecer síntomas hasta 14 días después). Aunque, una TCT torácica de características normales no puede excluir el diagnóstico de COVID-19^{104,105,59}.

Por otro lado, se conoce que las lesiones observadas en la TCT pueden ser cambiantes y “dinámicas”. Parece que pueden ir evolucionando, denominándose como lesiones migratorias, en las que se produce la absorción de las lesiones primarias y la emergencia de nuevas lesiones^{104,105}. Algunos estudios donde se demuestra la existencia de neumonía, muestran que hasta en un 75% de ellas fueron neumonías bilaterales^{59,106,107}.

Los patrones radiológicos o lesiones compatibles y sugestivas de COVID-19, sobre todo en el contexto epidemiológico compatible, son^{104,105}:

- Opacidades en vidrio deslustrado o esmerillado (la más frecuente) **Figura 7**. Se describe así a la opacificación parenquimatosa pulmonar que produce un aumento en la atenuación menor respecto a la consolidación, de tal modo que pese al aumento de densidad se siguen diferenciando los vasos pulmonares y las paredes de los bronquios del parénquima afecto. Estas representan una ocupación parcial del espacio aéreo, son menos opacas que las consolidaciones y, como importante consecuencia, la TCT es más sensible en su detección que la RT.
- Consolidaciones parcheadas únicas, aunque son más frecuentemente múltiples. Se refiere a la ocupación del espacio aéreo por productos patológicos (pus, agua, sangre, etc.). La consolidación aparece como un aumento homogéneo de la atenuación parenquimatosa pulmonar (aumento de densidad) que oculta los márgenes de los vasos y las paredes de las vías respiratorias. Puede presentar el signo del broncograma aéreo, que se refiere a la visualización de las luces bronquiales con aire en el seno de una opacidad parenquimatosa pulmonar e implica, por tanto, la permeabilidad de las vías respiratorias.
- Cambios intersticiales de distribución periférica y basales (nodulares, engrosamiento del septo intersticial e interlobulillares).
- Bronquiectasias.

- Patrón en empedrado (**crazy-paving**, en inglés). Se caracteriza por un engrosamiento de los septos inter e intralobulillar.
- es superpuesto a las opacidades en vidrio deslustrado, simulando un suelo de adoquines, hallazgo que también se identifica con mucha mayor facilidad en la TCT que en la RT.

La afectación en la TCT tiene relación con la evolución y pronóstico del paciente. Recientemente, **Ruch y cols**¹⁰⁷. han propuesto un algoritmo en función de la extensión de afectación pulmonar en la TCT con capacidad de predecir la mortalidad del paciente y, por ello, la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). De ahí que en el servicio de urgencias, ante la sospecha o caso de COVID-19, se debería realizar una TCT y, en función de los hallazgos patológicos (valorando la proporción de campos pulmonares afectados) se relacionaría con una peor evolución (entendida como ingreso en UCI o fallecimiento en los 7 días posteriores): 1.- si la afectación es $\leq 25\%$ en el 22,9% de los casos, 2.- si la afectación es del 26-50% en el 40,9% y, 3.- si es $> 50\%$ en el 69,5% de los casos.



Figura 7. Patrón en video deslustrado en la TCT de un paciente con COVID-19

6.2.2.3. Ecografía pulmonar a pie de cama

A parte de la TCT, la ecografía pulmonar también puede jugar un papel en la evaluación de la neumonía y el SDRA en la COVID-19. Así como valorar la evolución de las mismas a pie de cama del paciente^{59,104,105}. Tiene una mayor sensibilidad que la RT en los pacientes con clínica moderada (75% frente a 59%). Los hallazgos que se pueden encontrar serían numerosas líneas B, engrosamiento pleural y consolidación que puede presentar broncograma como los hallazgos más habituales^{59,104,105}.

Pero es importante recordad la necesidad de tomar las precauciones de protección personal y del equipo con limpieza antes y después de su uso.

6.3. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO: INDICACIONES Y ACTUACIÓN EN URGENCIAS

¿Cuál es la validez diagnóstica de las pruebas de microbiología para el diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2 en el departamento de Emergencias?

¿Cuáles son las pruebas complementarias de microbiología a solicitar en el departamento de Emergencias ante la sospecha o confirmación de un caso de infección por COVID-19?

6.3.1. INTRODUCCIÓN. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE COVID-19

El diagnóstico microbiológico se basa en la demostración del patógeno o de su huella en el sistema inmune del huésped en un contexto clínico determinado. La confirmación etiológica en el laboratorio se hace necesaria para dirigir el tratamiento antimicrobiano y epidemiológicamente para conocer el nicho ecológico¹⁰⁸. Los laboratorios de microbiología clínica son los encargados de preparar las muestras y de informar la susceptibilidad de los patógenos a los diferentes antimicrobianos. Las pruebas de laboratorio son fundamentales para determinar un diagnóstico, planificar el tratamiento, verificar si el tratamiento es eficaz o vigilar la enfermedad con el transcurso del tiempo. Las pruebas diagnósticas para la detección del COVID-19 más importantes son las moleculares y las serológicas^{99,108}. Las primeras dan información de la presencia de virus replicante y las segundas de la actitud defensiva del huésped¹⁰⁸.

6.3.2. DIAGNÓSTICO MOLECULAR

El **diagnóstico molecular** del COVID-19 se realiza mediante la detección de secuencias genómicas de SARS-CoV-2 en muestras respiratorias, aunque también se pueden determinar en otras muestras biológicas (**tabla 10**). En el momento actual en el que la pandemia se extiende globalmente, se requieren técnicas sensibles (superiores al 95%), con las que podamos realizar *screening* de la población^{99,108}.

Tabla 10: posibles muestras microbiológicas para estudio de COVID-19. Adaptado de: *Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases*¹⁰⁸.

Tipo de muestra	Materiales para la recogida	Transporte a laboratorio	Conservación hasta la prueba	Observaciones
Hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo	Torundas floculadas de dacrón o poliéster*	4°C	≤ 5 días: 4°C > 5 días: - 70 °C	Los hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos deben conservarse en el mismo tubo para aumentar la carga vírica
Lavado broncoalveolar	Recipiente estéril*	4°C	≤ 48 horas: 4°C > 48 días: - 70 °C	Aunque pueda haber cierta dilución del patógeno, no deja de ser una muestra útil
Aspirado endotraqueal, aspirado nasofaríngeo o lavado nasal	Recipiente estéril*	4°C	≤ 48 horas: 4°C > 48 días: - 70 °C	
Espujo	Recipiente estéril	4°C	≤ 48 horas: 4°C > 48 días: - 70 °C	Hay que asegurarse de que la muestra provenga de las vías respiratorias bajas
Tejidos de biopsia o autopsia, en particular pulmonares	Recipiente estéril con medio salino	4°C	≤ 24 horas: 4°C > 24 días: - 70 °C	
Suero, 2 muestras: fase aguda y convalecencia (entre 2 y 4 semanas después de la fase aguda)	Tubos separadores de suero (en adultos: obtenga 3-5 ml de sangre entera)	4°C	≤ 5 días: 4°C > 5 días: - 70 °C	Hay que obtener muestras emparejadas: - fase aguda: primera semana de enfermedad - convalecencia: 2 a 3 semanas después
Sangre entera	Tubo de recogida	4°C	≤ 5 días: 4°C > 5 días: - 70 °C	Para detectar antígenos, en especial en la primera semana de enfermedad
Orina	Recipiente para orina	4°C	≤ 5 días: 4°C > 5 días: - 70 °C	

* Al transportar las muestras para la detección viral, utilice MTV (medios de transporte de virus) que contengan suplementos antifúngicos y antibióticos. Cuando se trate de cultivos bacterianos o fúngicos, transportelos en seco o en una cantidad muy pequeña de agua estéril. Hay que evitar la congelación y descongelación repetida de muestras.

Existen varias técnicas moleculares en el diagnóstico de la infección por COVID-19. La reacción cuantitativa de la polimerasa de la transcriptasa inversa (rRT-qPCR) es la más frecuentemente empleada) o la amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP). Aunque existen otras como la amplificación de la polimerasa recombinasa (RPA). Desde hace pocos meses se están empleando técnicas TMA (amplificación mediada por la transcripción), que aportan distintas ventajas como una menor instrumentación, una menor contaminación en el laboratorio por operar sobre RNA que es más lábil y una mejor capacidad de detección, mayor que la PCR y en menos tiempo (aproximadamente 30 minutos por prueba)^{108,109}.

La reacción cuantitativa de la polimerasa de la transcriptasa inversa (rRT-qPCR) identifica y cuantifica la presencia de agentes infecciosos en una muestra mediante el proceso de detección, amplificación y medición de salida. Es una técnica muy específica, que se puede modificar a medida que el virus evoluciona para adaptarse a nuevas iteraciones, se pueden ejecutar cientos de muestras a la vez, y es extremadamente sensible (límite bajo de detección). Por contrapunto requiere personal

capacitado y equipo especial, el diseño de la sonda debe ser exacto, y el tiempo de realización es de entre 1 y 3 horas. Las muestras deben someterse a la extracción de ARN antes de que se pueda ejecutar la prueba, añadiendo otras 1 a 2 horas, dependiendo de la capacidad del laboratorio^{108,109}.

Para el diagnóstico molecular se pretende la detección de un gen menos específico (*gen E*) y la detección de un gen más específico (*gen RdRp*). Existen varios criterios según las sociedades científicas. **Tabla 11, figura 8.** Las muestras positivas se enviarán al Centro Nacional de Microbiología o el correspondiente en cada país para confirmación, con un suero del paciente para determinar anticuerpos (mientras esta logística sea viable)^{110,111}. La muestra nasal puede dar falsos negativos, especialmente en los pacientes críticos y entre los motivos se encuentran la calidad insuficiente de la muestra, el manejo o envío inadecuado (demasiado tiempo sin refrigeración hasta recepción en el laboratorio), las mutaciones del virus o la inhibición de la PCR por material relacionado con la recogida de la muestra o el procesamiento en el laboratorio. Si se tiene alta sospecha de falso negativo (por la evolución clínica, el patrón radiológico, la epidemiología), se debería remitir nueva muestra de vías bajas^{110,111}.

Figura 8: Dianas de detección molecular del genoma de COVID-19. Adaptada de *Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19)*¹¹⁰ y de *Corman y col*¹¹¹

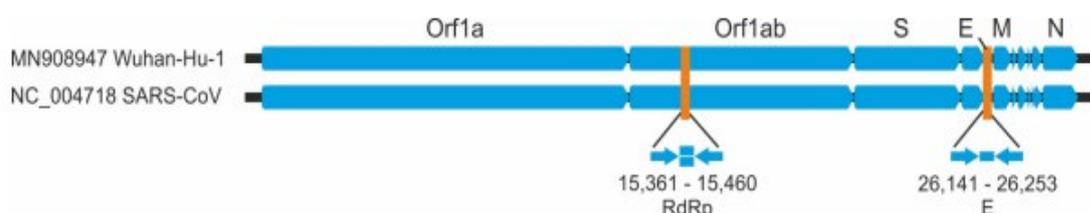


Tabla 11. Criterios moleculares para el diagnóstico microbiológico de la infección por COVID-19. Adaptada de *Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19)*¹¹⁰ y de *Corman y col*¹¹¹

Country	Institute	Gene targets
China	China CDC	ORF1ab and N
Germany	Charité	RdRP, E, N
Hong Kong SAR	HKU	ORF1b-nsp14, N
Japan	National Institute of Infectious Diseases, Department of Virology III	Pancorona and multiple targets, Spike protein
Thailand	National Institute of Health	N
US	US CDC	Three targets in N gene
France	Institut Pasteur, Paris	Two targets in RdRP

El virus del SARS-CoV-2 puede detectarse inicialmente 1–2 días antes del inicio de los síntomas en las muestras del tracto respiratorio superior; el virus puede persistir durante 7 a 12 días en casos moderados y hasta 4 semanas en casos graves⁶⁵. Sin embargo, esa viabilidad de SARS-CoV-2 detectada por qRT-PCR en este paciente no ha sido probada por cultivo viral en pacientes convalecientes tras la recuperación¹¹². En las heces, se detectó ARN viral en hasta el 30% de los pacientes desde el día 5 después del inicio y hasta 4 a 5 semanas en casos moderados. La importancia del desprendimiento viral fecal para la transmisión aún se desconoce⁶⁵. No existe información concluyente sobre el contagio desde personas infectadas asintomáticas.

El material genómico viral para SARS-CoV-2 es el ácido ribonucleico (ARN), que permanece en el cuerpo sólo mientras el virus todavía se está replicando. Este concepto de viabilidad detectable por la PCR no necesariamente se corresponde con su capacidad infectante, ya que existen referencias que demuestran un nulo crecimiento en cultivo celular en pacientes en los que la positividad en la prueba PCR se constata en ciclos de amplificación altos de la prueba de RT-PCR (por ejemplo, pasado el ciclo 24)¹¹³. Sin embargo, para poder plantear decisiones Clínicas relacionadas con el desaislamiento de un paciente amparándose en conceptos como el antes referido se debe haber constatado una correcta toma de la muestra nasal, ya que tomas subóptimas con concentraciones virales bajas podrían positivizar falsamente en ciclos altos, ofreciendo percepción de baja concentración viral^{113,114}.

La positividad en las técnicas moleculares indica presencia del virus en el tracto respiratorio, por lo que confirma que dicha persona ha padecido la infección. Sin embargo, este resultado no indica necesariamente que se padezca infección activa y que existe riesgo de transmisión del virus^{65,113}. Los criterios para descartar infección activa son:

- 1) clínicos, si han pasado más de 10 días desde el inicio de síntomas y 3 días adicionales sin síntomas, o 10 días desde que la prueba molecular fue positiva en personas asintomáticas;
- 2) microbiológicos, presencia de IgG positiva con IgM negativa para SARS-CoV-2. La prueba molecular puede seguir dando resultado positivo durante 3 a 4 semanas, incluso durante meses si se realizan pruebas ultrasensibles de TMA, y particularmente en personas con infección más grave⁵⁴.

Figura 9. En ocasiones la presencia de ARN en exudados nasofaríngeos es intermitente. Por estos motivos una vez obtenido un resultado positivo por técnica molecular no está indicado repetirla, salvo el caso de trabajadores sanitarios en los que se requiere que la técnica molecular sea negativa para reincorporarse a su puesto de trabajo^{51,113}.

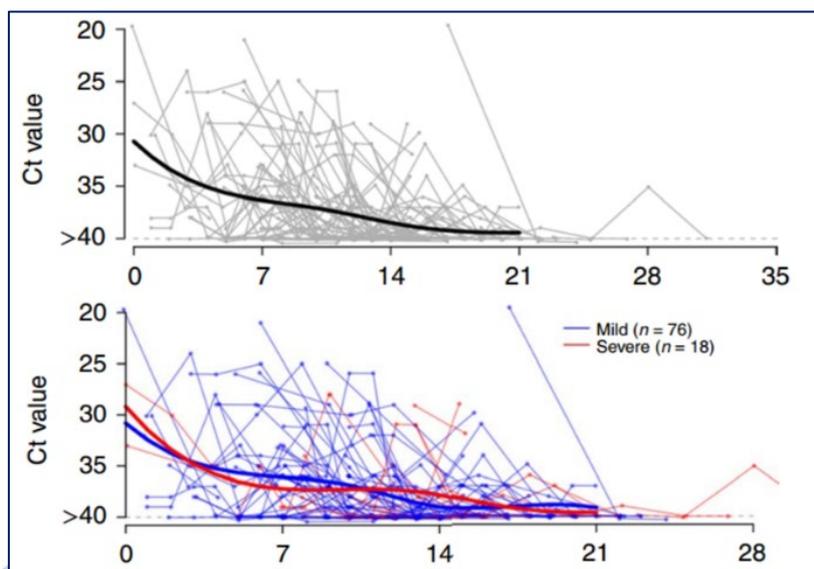


Figura 9: Cinética de cuantificación de ARN para SARS-CoV-2 en pruebas de PCR. Adaptada de He y col⁶⁴.

Cada laboratorio debe tener un espacio para garantizar que se hacen las pruebas de forma segura (logística, equipo y personal). Al manipular y procesar muestras de COVID-19, incluidas sangre para pruebas serológicas, se deben seguir las prácticas y procedimientos de seguridad ya que es material potencialmente infeccioso (bata, mascarilla FFP2, gafas y guantes). Todos los procedimientos técnicos deben realizarse de una manera que minimiza la generación de aerosoles y gotas. El personal deberá llevar equipo de protección personal. El material se trabajará en campana de seguridad biológica de clase II. Se usarán desinfectantes apropiados con actividad comprobada contra los virus. El manejo de material con altas concentraciones de virus viable debería realizarse en laboratorios con áreas separadas a tal fin para garantizar prácticas de contención. Las muestras de pacientes de casos sospechosos o confirmados deberían transportarse en la medida de lo posible como "**Sustancia biológica Categoría B**" en doble bolsa para análisis dentro del propio centro sanitario e introducidas además en un contenedor de biológicos en caso de tenerse que analizar en otro centro. Los cultivos o aislamientos virales deben ser transportados como Categoría AU¹¹⁵.

En el protocolo asistencial frente a la contingencia de la expansión de COVID-19 en España, el ministerio de Sanidad recomendó para el diagnóstico en el laboratorio de referencia o en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) las siguientes muestras respiratorias: Muestra de tracto superior (exudado nasofaríngeo y/o orofaríngeo) para pacientes ambulatorios y muestra del tracto respiratorio Inferior (preferentemente lavado broncoalveolar, esputo en caso de ser posible y/o aspirado endotraqueal) especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave (los tipos de muestras

respiratorias se recogen en la **tabla 10**). En el paciente pediátrico se contempla tan solo el aspirado nasofaríngeo^{51,108,115}.

6.3.3. DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

En segundo lugar se encuentran las **pruebas serológicas**, que han aumentado su demanda con el fin de cuantificar mejor el número de casos de COVID-19, incluidos los que pueden ser asintomáticos o se han recuperado. Las pruebas de serología son pruebas basadas en la sangre que se pueden utilizar para identificar si las personas han estado expuestas a un patógeno en particular observando su respuesta inmunitaria^{99,108}. **Existen tres tipos de pruebas serológicas**^{51,108,116}:

6.3.3.1. Prueba de diagnóstico rápido.

Esto es típicamente un ensayo cualitativo (positivo o negativo) de inmunocromatografía de flujo lateral (ICT) que es pequeño, portátil, y se puede utilizar en el punto de atención (*Point of care*). Estas pruebas pueden usar muestras de sangre de un pinchazo en el dedo. Los ICT son similares a las pruebas de embarazo, ya que la prueba muestra las líneas de color del usuario para indicar resultados positivos o negativos. En el contexto de COVID-19, estos estudios prueban con mayor frecuencia anticuerpos para pacientes (IgG e IgM). En algunos casos, puede ser beneficioso medir la línea de base (antes de la infección) de los títulos de IgG e IgM.

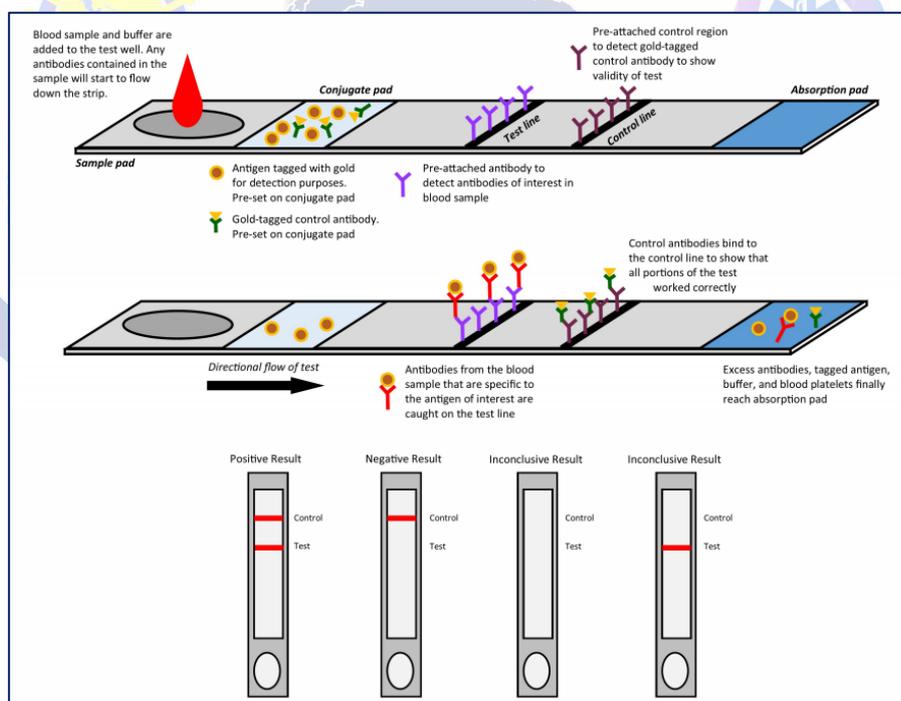


Figura 10. Fundamento técnico de la inmunocromatografía lateral (ICT). Test rápido. Adaptada de *Serology-based tests for COVID-19*¹¹⁶.

En la página web <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html> de la Universidad Johns Hopkins existe una actualización permanente de los test rápidos aprobados por FDA o por otras sociedades reguladoras y comercializadas en Estados Unidos o en otros países del mundo, con sus parámetros de sensibilidad y especificidad^{51,108,116}.

6.3.3.2. Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

Esta prueba puede ser cualitativa o cuantitativa y generalmente es una prueba basada en laboratorio. Estas pruebas generalmente utilizan muestras de plasma o suero de pacientes. La prueba se basa en una placa que está recubierta con una proteína viral diana, como la proteína Spike. Las muestras del paciente se incuban con la proteína, y si el paciente tiene anticuerpos contra la proteína viral se unen. El complejo de anticuerpos y proteínas unidos se puede detectar con otro lavado de anticuerpos que producen una lectura basada en color o fluorescencia. En el contexto de COVID-19, estas pruebas prueban con mayor frecuencia anticuerpos para pacientes (IgG e IgM)^{51,108,116}.

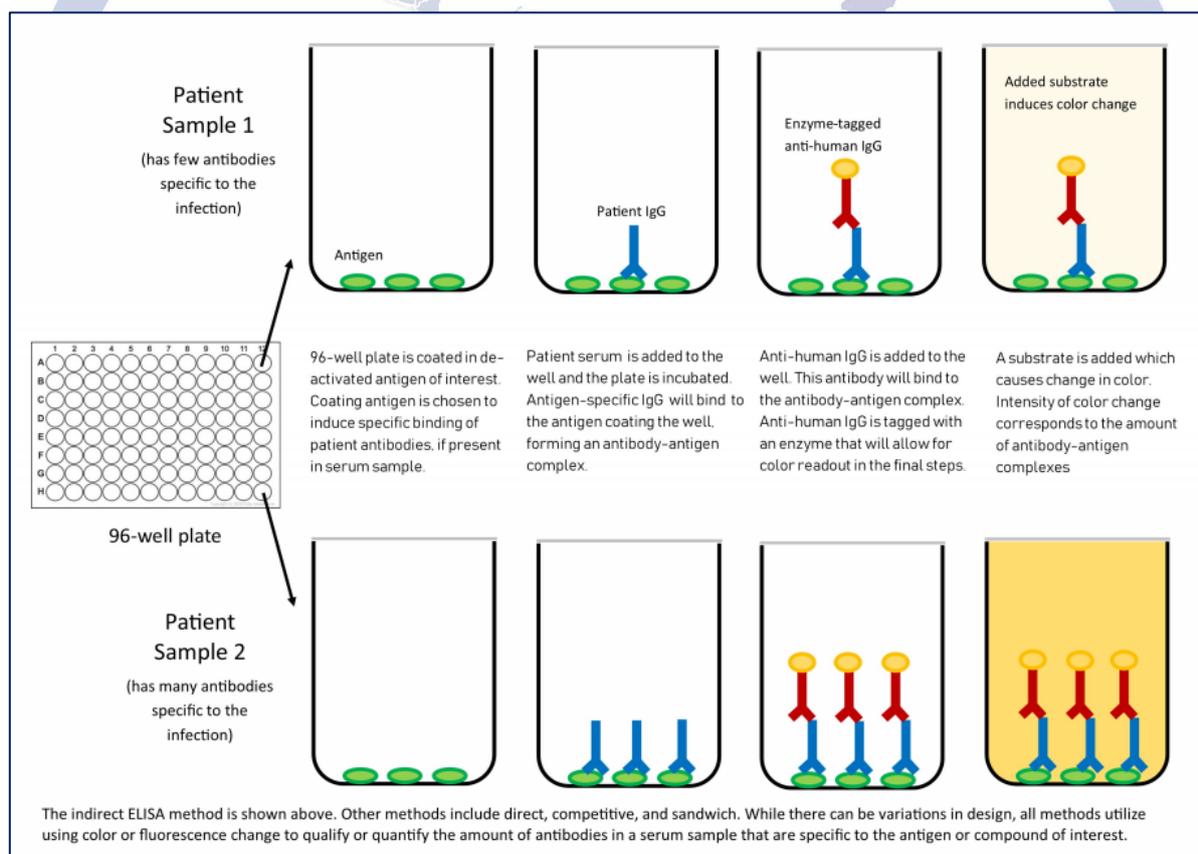
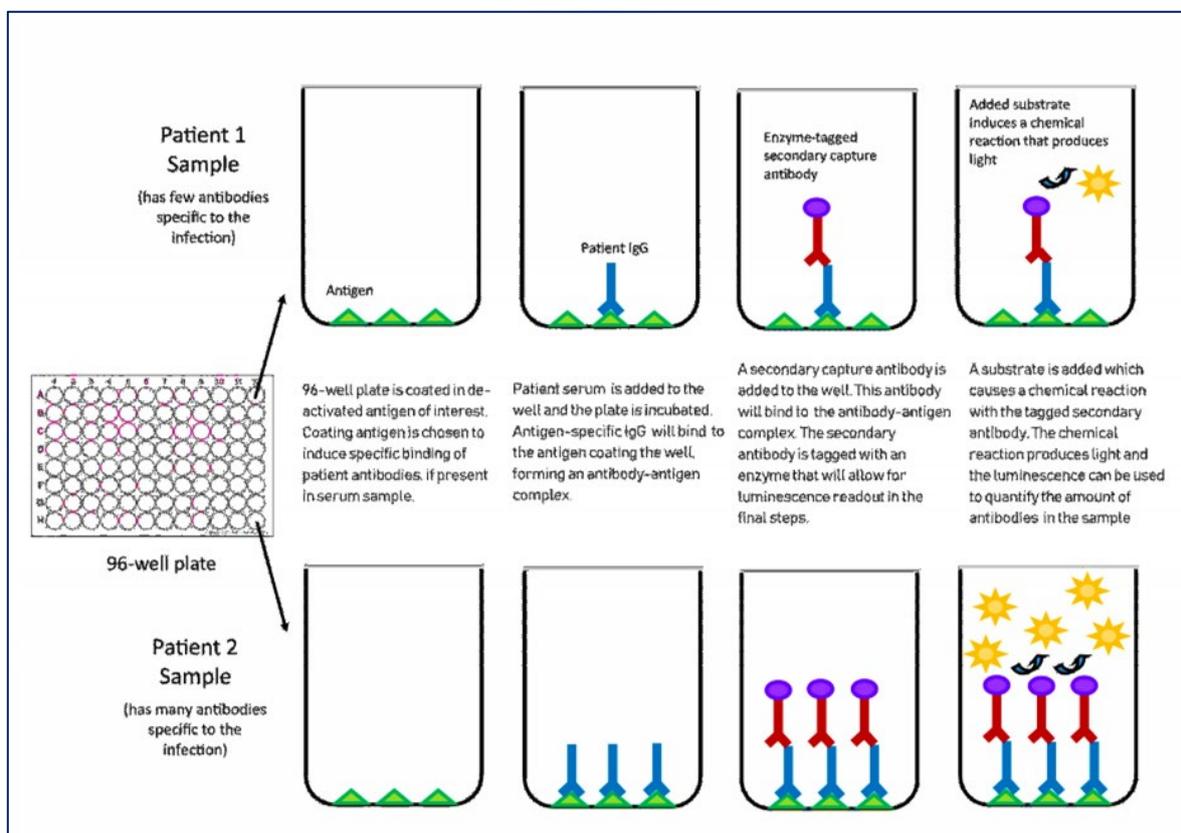


Figura 11. Fundamento técnico ELISA. Adaptada de *Serology-based tests for COVID-19*¹¹⁶.

6.3.3.3. Inmunoensayo de quimioluminiscencia (CMIA).

Esta prueba utiliza plasma o muestras de suero de pacientes. Una variación de esta prueba puede utilizar micropartículas magnéticas recubiertas de proteínas, conocidas como inmunoensayos de micropartículas quimioluminiscentes. La prueba se basa en la mezcla de muestras de pacientes con una proteína viral conocida, reactivos tampón y anticuerpos específicos etiquetados en enzimas que permiten una lectura luminiscente basada en la luz. Cualquier anticuerpo en la muestra del paciente que reaccione a la proteína viral formará un complejo. Luego, se añaden anticuerpos (secundarios) etiquetados en enzimas que se unen a estos complejos. Esta unión induce una reacción química que produce luz. La cantidad de luz (radiancia) emitida por cada muestra se utiliza entonces para calcular



el número de anticuerpos presentes en una muestra de paciente. Esta prueba puede buscar varios tipos de anticuerpos, incluyendo IgG, IgM e IgA^{51,108,116}.

Figura 12. Fundamento técnico CMIA. Adaptada de *Serology-based tests for COVID-19*¹¹⁶

Además, existen los ensayos de neutralización. Esta prueba se basa en anticuerpos del paciente para prevenir la infección viral de las células en un entorno de laboratorio. Estos ensayos de neutralización dependen del cultivo celular con células VeroE6 y no están disponibles en todos los centros¹¹⁷.

La utilidad de conocer la presencia de pruebas serológicas positivas en la población está por establecer, pero se pueden mencionar las siguientes aplicaciones¹¹⁸:

- Establecer la proporción de personas en riesgo de sufrir primoinfección.
- Estudiar la progresión de la pandemia en la población general.
- Establecer la tasa de reinfecciones.
- Determinar la seroprevalencia en población más expuesta.
- Establecer el riesgo de infección en población vulnerable.
- Determinar el significado clínico de las pruebas moleculares positivas.

La cinética de la respuesta inmune frente al SARS-CoV-2 es peculiar y merece un breve comentario. Se ha observado que la respuesta inmune más robusta ocurre en los pacientes con un cuadro clínico más grave, mientras que es menos intensa y menos duradera en caso de infección poco sintomática. También, se ha confirmado que tanto la IgM como la IgG pueden aparecer simultánea y precozmente, entre 5 y 7 días después de la infección. Aunque la positividad de la IgG se mantiene habitualmente hasta 6 meses, los valores de IgM también se pueden mantener positivos largo tiempo¹¹⁹.

Eso hace que durante un periodo prolongado las curvas de IgM e IgG sean superponibles, y la utilidad clínica de ambas determinaciones sea similar. Es posible que la mayor utilidad de la IgM sea cuando aparece como negativa junto con una IgG positiva, pues indicaría con bastante certeza infección pasada. En cambio, la positividad de la IgM puede deberse a infección reciente o pasada; en estas circunstancias los datos clínicos pueden ayudar a establecer el momento de la enfermedad en que nos encontramos^{117,119}.

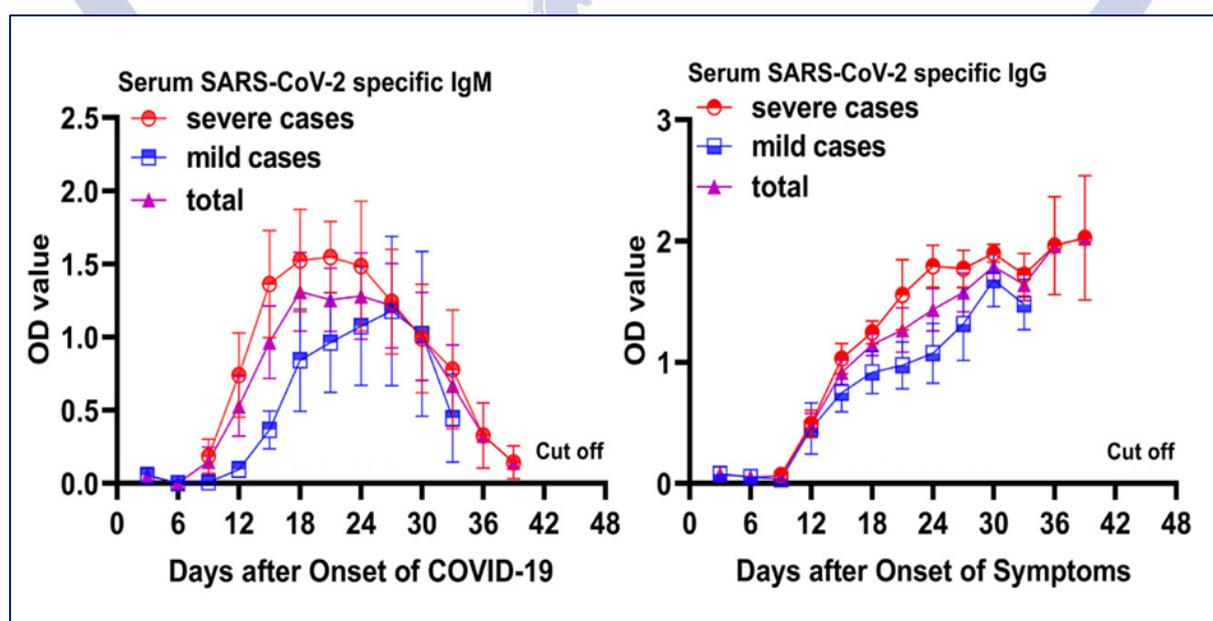


Figura 13. Cinética de respuesta de IgM e IgG frente al SARS-CoV-2. Adaptada de Zeng y col.¹¹⁹

6.3.4. CRITERIOS PARA SOLICITAR UNA MUESTRA MICROBIOLÓGICA Y ACTITUD

6.3.4.1. Escenario 1.

Existen casos esporádicos pero la mayoría tienen que ver con procedencia de lugares de riesgo o contacto con casos confirmados o en investigación. Se considerarán casos en investigación microbiológica de COVID-19 los que cumplan **alguno de los siguientes criterios**^{34,51}:

- **Epidemiológicos:** Cualquier persona con un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (inicio súbito de cualquiera de los siguientes síntomas: tos, fiebre, disnea) de cualquier gravedad que en los 14 días previos al inicio de los síntomas cumpla los criterios epidemiológicos señalados y correspondientes para cada país en la tabla 3 (definiciones de casos de algunos países en Latinoamérica y España).

6.3.4.2. Escenario 2.

Existe transmisión comunitaria sostenida y creciente. Se considerarán casos en investigación microbiológica de COVID-19 los que cumplan criterios clínicos, con independencia de los epidemiológicos y con el objetivo de no aumentar la transmisión nosocomial, que se cifra en el 41%^{34,51}. En este escenario solo se priorizará la prueba a los pacientes que van a ingresar, por neumonía o por desestabilización de la comorbilidad por causa de la infección viral. Los pacientes con síntomas menores en casa, en Centros de Atención Primaria y en Urgencias serán remitidos a su domicilio con tratamiento sintomático, realizándoles la prueba, de manera diferida desde allí a través de los efectivos de Salud Pública. Los sanitarios con síntomas menores tendrán prioridad en la realización de la prueba con objeto de que se reincorporaran a la mayor brevedad a su puesto de trabajo.

6.4. CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS PARA DE AISLAMIENTO Y ALTA

Todos los países en los que se ha objetivado una transmisión comunitaria sostenida han empleado sus propios criterios de desaislamiento y alta. A pesar de las diferencias entre ellos, existe un consenso para combinar en la decisión del desaislamiento-alta la evidencia de la negativización de la carga viral ARN del tracto respiratorio superior con la resolución clínica de los síntomas. Con toda esta información, el informe técnico del ECDC recomienda los **siguientes criterios**¹²⁰:

- Al menos dos muestras del tracto respiratorio superior negativas para COVID-19, recogidas a intervalos de ≥ 24 horas.
- Para pacientes sintomáticos la muestra se tomará después de la resolución de los síntomas, al menos siete días después del inicio o después de > 3 días sin fiebre.

- Para las personas infectadas por COVID-19 asintomáticas, las pruebas para documentar la eliminación del virus deben tomarse en un mínimo de 14 días después de la prueba positiva inicial.
- Las pruebas de serología para documentar anticuerpos IgG específicos para el COVID-19 pueden tener mucho valor en la estratificación y ubicación de la asistencia, tanto para pacientes como para facultativos.

6.4.1. Otros estudios microbiológicos a valorar^{51,99}:

- Hemocultivos (antes de la primera dosis de antibióticos si se sospecha coinfección), tinción Gram y cultivo de muestras de posible foco séptico.
- En casos de neumonía: antigenuria frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*.
- Otras pruebas según sospecha diagnóstica y posible foco.
- En periodo epidémico o sospecha de gripe: test rápido del virus Influenza en secreciones respiratorias. Panel de test para descartar otros virus respiratorios.

7. TRATAMIENTO

García Darío Eduardo (SAE), Candel González Francisco Javier (INFURG-SEMES), Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES), Menéndez Edgardo (SAE), Guimarães Helio Penna (ABRAMEDE), Schubert Daniel Ujakow Correa (ABRAMEDE)

¿Cuál es la eficacia y seguridad de las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de los pacientes críticos con covid-19?

La aparición del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha creado una pandemia global sin tratamientos o vacunas aprobados. Muchos tratamientos ya se han administrado a pacientes con la enfermedad COVID-19, pero no se han evaluado sistemáticamente.

La *Agencia de Medicamentos de Europa (EMA)* ha estado en conversaciones con los desarrolladores en alrededor de 144 posibles tratamientos con COVID-19 y 35 vacunas (cifra al 03 de julio del 2020)¹²¹. Los posibles tratamientos con COVID-19 que actualmente se encuentran en ensayos clínicos incluyen: remdesivir; lopinavir / ritonavir; cloroquina e hidroxicloroquina, interferones sistémicos, (en particular interferón beta); corticoides, anticuerpos monoclonales con actividad contra componentes del sistema inmune¹²¹.

La revisión sistemática (RS) de **Fajgenbaum y col**¹²², se diseñó para identificar todos los tratamientos informados administrados a pacientes con SARS-CoV-2 y para evaluar el tiempo de respuesta clínica. Incluyó 155 estudios, con 9.152 pacientes. Las clases de medicamentos administrados con mayor frecuencia fueron **antivirales (71.5%)**, **antibióticos (46.6%)**, **corticosteroides (26.1%)**, **inmunoestimulantes (20.3%)** e **inmunoglobulinas (11.5%)**. Por otra parte, de los 115 medicamentos informados, los más frecuentemente administrado fue la combinación de lopinavir /

ritonavir (21.9%), Interferon a/b (19.3%), Inmunoglobulina humana (11.5%), Urnifenovir (10.6%), Oseltamivir (10.2%), Moxifloxacino (6.5%) y Metilprednisona (4.6%).

Las medidas terapéuticas iniciales a instaurar dependerán en gran medida de la estratificación en cuanto a la gravedad clínica del paciente, por lo que resulta obligado observar si el paciente presenta criterios de gravedad como presentar un qSOFA ≥ 2 (dos) o insuficiencia respiratoria¹²³.

7.1. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

García Darío Eduardo (SAE), Candel González Francisco Javier (INFURG-SEMES); Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES)

7.1.1. ANTIVIRAL

El **Remdesivir** comparado con tratamiento convencional en pacientes adultos, internados con infección por covid-19 ¿es más eficaz y seguro?

El **Lopinavir/Ritonavir** comparado con tratamiento convencional en pacientes adultos, internados con infección por covid-19 ¿es más eficaz y seguro?

Los **Anti-Inflamatorios No Esteroideos** comparado con tratamiento convencional en pacientes adultos mayores de 18 años, internados con infección por covid-19 ¿es más eficaz y seguro?

Los **Corticoides** comparado con tratamiento convencional en pacientes adultos mayores de 18 años, internados con infección por covid-19 ¿es más eficaz y seguro?

La **Cloroquina / Hidroxicloroquina** comparada con tratamiento convencional en pacientes adultos mayores de 18 años, internados con infección por covid-19 ¿es más eficaz y seguro?

Los **Inmunomoduladores** comparada con tratamiento convencional en pacientes adultos mayores de 18 años, internados con infección por covid-19 ¿es más eficaz y seguro?

El **Tocilizumab** comparado con tratamiento convencional en pacientes adultos mayores de 18 años, internados con infección por covid-19 ¿es más eficaz y seguro?

La **Ivermectina** comparada con tratamiento convencional en pacientes adultos mayores de 18 años, internados con infección por covid-19 ¿es más eficaz y seguro?

El **Plasma de convalecientes** comparada con tratamiento convencional en pacientes adultos mayores de 18 años, internados con infección por covid-19 ¿es más eficaz y seguro?

7.1.1.1. Remdesivir

Remdesivir es un análogo de la adenosina, que compete por el ATP viral, y que se incorpora como falso nucleósido a la nueva cadena del ARN viral. La dosis inicial recomendada es 200 mg vía endovenosa, luego 100 mg/día durante 9 días.

El informe de **González y col**¹²⁴ (*Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria-IECS, Argentina*), evidencia de baja calidad proveniente del ECA de **Wang y col**¹²⁵, del total de 453 pacientes, sólo fueron reclutados 237 pacientes, detenido prematuramente, al evaluar la eficacia, sugiere que el uso de Remdesivir no estaría asociado a una disminución de la mortalidad a 28 días (14 % versus 13%), o del tiempo de mejoría clínica o días de asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVMI) ni del nivel de carga viral.

El resumen de evidencia **ES-27** del **NICE** (*The National Institute for Health and Care Excellence*)¹²⁶, sugieren algún beneficio con remdesivir en comparación con placebo para reducir las medidas de

apoyo, incluida la ventilación mecánica y el tiempo de recuperación en pacientes con enfermedad COVID-19 leve o moderada o grave que están en tratamiento de oxígeno suplementario. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la mortalidad. Se informaron más interrupciones del tratamiento con remdesivir en comparación con placebo debido a eventos adversos (**Wang y col**¹²⁵). Un análisis de subgrupos informado en **Beigel y col**¹²⁷, sugiere que algunos grupos pueden beneficiarse más que otros, sin embargo, estos datos deben interpretarse con precaución dados los amplios intervalos de confianza y la falta de ajuste para la multiplicidad.

El **reporte breve del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e investigación – IETS**¹²⁸ (Peru) concluyó que no se evidenció un beneficio con el uso de Remdesivir en los desenlaces de mortalidad, duración de ventilación mecánica invasiva, duración del soporte de oxígeno ni duración de la hospitalización. Los resultados de dos estudios fueron divergentes respecto a la mejoría /recuperación clínica. Remdesivir no se asoció a un incremento de eventos adversos, eventos adversos grado 3 o 4. La frecuencia de eventos adversos serios fue menor el grupo que recibió Remdesivir. La certeza de la evidencia fue Baja a Moderada. Un ensayo clínico no mostró diferencias entre administrar Remdesivir por 5 días versus 10 días, en los desenlaces de eficacia evaluados.

El **informe del Departamento de Gestión e Incorporación de Tecnologías en Salud – DGITS**¹²⁹ (Brasil) concluyó que los pacientes adultos ingresados en el hospital por COVID-19 grave no mostró resultados estadísticamente significativos para ningún resultado evaluado. Sin embargo, la FDA ha autorizado el uso de Remdesivir en casos de emergencia en los EEUU. Los resultados de los estudios deben interpretarse con precaución, ya que ninguno de ellos fue concluyente para demostrar la efectividad, efectividad y seguridad del Remdesivir, principalmente debido al pequeño número de pacientes incluidos y la ausencia de un grupo de comparación en los estudios observacionales. El 23 de marzo de 2020, la OMS¹²⁶ anunció que se llevará a cabo un gran estudio clínico para probar medicamentos con actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Este estudio ya tiene un registro de protocolo (NCT04321616) y tiene como objetivo evaluar los medicamentos remdesivir, lopinavir/ritonavir, cloroquina/ hidroxiclороquina e interferón beta¹²⁶. Por lo tanto, es necesario y prudente esperar los resultados de los estudios que se publicarán en un horizonte temporal cercano para estimar el beneficio real de esta tecnología en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

La **Revision Sistemática y Metaanálisis (RS-MA)** de **Piscoya y col**¹³⁰, incluyó dos ECA (1.300 pacientes) y dos series de casos (88 pacientes). Todos utilizaron remdesivir 200 mg IV el primer día y 100 mg IV durante 9 días más, y siguieron hasta 28 días. Remdesivir no disminuyó la mortalidad por todas las causas riesgo relativo (RR) 0.71, intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0.39 a 1.28) y la

necesidad de ventilación invasiva a los 14 días (RR 0.57, IC 95% 0.23 a 1.42), pero tuvo menos Efectos Adversos Severos (EAS) RR 0.77; IC 95% 0.63 a 0,94. Los efectos adversos fueron similares entre remdesivir y los brazos de placebo. Concluyó que existe escasez de ECA con potencia adecuada y totalmente informados que evalúen los efectos de remdesivir en pacientes adultos, hospitalizados con COVID-19, por lo que el Remdesivir no debe recomendarse para el tratamiento de COVID-19 grave.

Finalmente, la *Food and Drug Administration (FDA, EEUU)* emitió el 04/05/2020 una Autorización de Uso Urgente para posible tratamiento del COVID-19 con el **remdesivir**¹³¹. Posteriormente, la Comisión Europea de la *European Medicines Agency (EMA)* otorgó una autorización de comercialización condicional para **remdesivir**, para el tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años con neumonía que requieren oxígeno suplementario. El remdesivir es el primer tratamiento contra COVID-19 en la *Union Europea (UE)*¹³².

7.1.1.2. Lopinavir / Ritonavir

Lopinavir es un antiviral inhibidor de la proteasa, debido a que es metabolizada por el complejo enzimático citocromo P450 (de la familia CYP3A9, se asocia con el ritonavir, inhibidor de esta enzima, permitiendo niveles mayores de **Lopinavir**. Se comercializa como compuestos a dosis fijas como comprimidos cubiertos, Lopinavir 200 miligramos (mg)/ Ritonavir 50 mg, o jarabe donde cada mililitro contiene Lopinavir 80 mg/ Ritonavir 20 mg. Al tener un inhibidor de la CYP3A9 presenta importantes interacciones (potencialmente mortales) con otros medicamentos que también son metabolizados por esta vía (amiodarona, lidocaína, quinidina, digoxina, warfarina, estatinas, entre otros). El Informe de **Klappenbach y cols**¹³³, evidencia de baja calidad, incluyó 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y 14 guías prácticas clínicas (GPC) o políticas de cobertura (PC). El ECA no enmascarado **Cao y cols**¹³⁴, 199 pacientes, concluyó al evaluar la eficacia, que, no mostró diferencias estadísticamente significativas en mortalidad a 28 días riesgo relativo (RR) 0,77 [intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0,45 a 1,30), en duración de la asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVMI) 4 versus 5 días (diferencia -1 día, IC95% -4 a 2 días), en tiempo de mejoría clínica ni en el nivel de carga viral, con una tendencia a menor estadía hospitalaria (14 versus 16 días, diferencia 1 día, IC95% -2 a 0 días). Por otra parte, al evaluar la seguridad, los pacientes que recibieron lopinavir / ritonavir presentaron mayor proporción de eventos adversos (21% versus 11%, a expensas de eventos gastrointestinales) y un 13.8% debió suspender el tratamiento debido a estas complicaciones^{133,134}. El ECA de **Li y cols**¹³⁵, 44 pacientes, tenía planeado incluir 125 pacientes, pero finalizó prematuramente por falta de reclutamiento debido al control local de la pandemia, concluyó que no presentaron diferencias estadísticamente significativas en deterioro clínico ni en la carga viral. En cambio 23,8% presentaron efectos adversos en comparación con ninguno

de las otras ramas^{133,135}. El **informe rápido del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Servicios Sociales de Quebec** (*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS, Canada*)¹³⁶, no recomienda su uso para el tratamiento del COVID-19. La *Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS)*¹³⁷, en su actualización del 28/05/2020, informa que no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados¹³⁷, por lo que recomienda priorizar el uso en pacientes que estaban en tratamiento previamente por las enfermedades incluidas en su indicación, pacientes incluidos en ensayos clínicos y, finalmente, el resto de tratamientos¹³⁷.

7.1.2. ANALGESICOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

El **reporte breve del IETSI**¹³⁸ no existe fundamento que avale que el ibuprofeno o algún otro AINES incremente la susceptibilidad de contraer COVID-19 o que el paciente haga la forma grave de la enfermedad. La *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, la *Organización Panamericana de la Salud (OPS)*, la *EMA (European Medicines Agency)*, NHS (The National Health Service) y la *Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas de Peru (DIGEMID)* no recomiendan suspender tratamiento con ibuprofeno o algún otro AINES si ya los están tomando. Sin embargo, mencionan también que, si una persona va a iniciar medicación, entonces priorice el uso de paracetamol sobre el de ibuprofeno (o a cualquier otro AINES) dado que la evidencia en general aun es escasa, y mientras se va estudiando el tema para llegar a un resultado más confiable.

La **revisión de la evidencia - 23 del NICE**¹³⁹, tuvo el objetivo de determinar si existe un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 debido al uso agudo de los Antiinflamatorios No Esteroides (AINE) o si el uso agudo de AINE puede conducir a un mayor riesgo de desarrollar síntomas más graves de COVID-19. La búsqueda en la literatura identificó 156 referencias, se obtuvieron 13 referencias y se evaluó su relevancia; sin embargo, ninguno fue adecuado para su inclusión. Esto significó que no se encontró evidencia de estudios científicos publicados para determinar si el uso agudo de AINE está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 o un mayor riesgo de una enfermedad más grave. La evidencia disponible sugiere que, aunque los efectos antiinflamatorios de los AINE reducen los síntomas agudos (como la fiebre), pueden no tener ningún efecto o empeorar los resultados a largo plazo, posiblemente al enmascarar los síntomas de empeoramiento de la infección aguda del tracto respiratorio. Se necesitan más pruebas para confirmar esto y para determinar si estos resultados también se aplican a infecciones como COVID-19.

La **revisión de la evidencia - 25 del NICE**¹⁴⁰, tuvo el objetivo de evaluar si el uso a largo plazo de AINE se asocia con un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 o se asocia con un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 más grave. La búsqueda en la literatura identificó 173 referencias, se obtuvieron

13 referencias en texto completo y se evaluó su relevancia; sin embargo, ninguno fue adecuado para su inclusión. Esto significó que no se encontró evidencia de estudios científicos publicados para determinar si el uso a largo plazo de los AINE está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 o un mayor riesgo de COVID-19 más grave. Concluyó que no hay evidencia que sugiera que se debe aconsejar a las personas que tomen AINE por una afección a largo plazo que suspendan el tratamiento en el contexto de COVID-19.

7.1.3. CORTICOIDES

Los glucocorticoides son una familia de fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores, produciendo la inhibición de las citoquinas inflamatorias (IL-1 y IL-2), la migración leucocitaria, la desgranulación de mastocitos, la depleción linfocitaria (principalmente linfocitos T), entre otros¹⁴¹.

El **reporte breve del IETSI**¹⁴², concluyó que la evidencia proveniente de estudios observacionales es contradictoria y presenta una serie de limitaciones. Adicionalmente, tampoco se dispuso de resultados de ECAs sobre la efectividad o eficacia y seguridad. A la espera de los resultados de los ECAs que actualmente vienen realizándose permitirán determinar de manera fiable la utilidad del uso de corticoides en pacientes con COVID-19. Debido a la limitada evidencia disponible a la fecha (13 de abril 2020), no se cuentan con argumentos técnicos para realizar una recomendación a favor del uso de corticoides en el manejo de pacientes con COVID-19.

El metaanálisis de **Yang y cols**¹⁴³, incluyó 15 estudios, evidenció que los pacientes críticos tenían más probabilidades de requerir tratamiento con corticosteroides RR 1,56; IC95% 1,28 a 1,90; p <0,001. Sin embargo, el tratamiento con corticosteroides se asoció con una mayor mortalidad RR 2,11; I95% 1,13 a 3,94; p 0,019, mayor estadía (diferencia de medias ponderada [DMP] = 6,31; IC95% 5,26 a 7,37; P <0,001), mayor tasa de infección bacteriana RR 2,08; IC95% 1,54 a 2,81; p <0,001) e hipocalcemia RR 2,21; IC95% 1,07 a 4,55; p 0,032). En conclusión: el uso de corticosteroides se asocia con una mayor mortalidad en pacientes con neumonía por coronavirus.

La RS rápida de **Colpani y cols**¹⁴⁴, identificó once estudios (7 estudios de cohortes y 4 series de casos) y 18 protocolos registrados en curso que tienen como objetivo evaluar los efectos de los corticosteroides en pacientes con infección por Covid-19. Concluyó que la efectividad y la seguridad de esta intervención para pacientes con infección por SARS-CoV-2 todavía se consideran limitadas y, dado el posible daño de su uso, se deben evitar los corticosteroides de rutina, a menos que sean indicado de otra manera. Se espera que los resultados de al menos 18 estudios en curso puedan reducir esta incertidumbre para guiar la toma de decisiones.

El informe muy reciente de ETS de **González y col**¹⁴¹ (IECS), que incluyó un ECA, una RS, dos estudios observacionales, una ETS (el reporte breve del IETSI¹⁴²), 12 GPC, y recomendaciones de organismos gubernamentales o sociedades científicas acerca del uso de corticoides sistémicos en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Un ECA abierto, factorial, de 5 terapias, evaluó la eficacia de bajas dosis de dexametasona en pacientes internados con COVID-19 (estudio **RECOVERY**, Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY; NCT04381936)¹⁴⁵. Los resultados preliminares fueron comunicados por la Universidad de Oxford el 16/06/20. En el estudio los pacientes fueron aleatorizados a recibir dexametasona 6 mg una vez al día durante diez días o hasta el alta, si ésta ocurría antes (2.104 pacientes) comparados con el brazo de atención convencional (las otras ramas fueron lopinavir-ritonavir, azitromicina, plasma de convaleciente o tocilizuma, 4.321 pacientes). El punto final primario fue mortalidad a 28 días, los puntos secundarios: tiempo al alta hospitalaria y, entre quienes no estaban en ventilación mecánica invasiva (VMI) al inicio, el resultado combinado de muerte o necesidad de VMI o de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). Evidenció una disminución en el riesgo absoluto de mortalidad al día 28 del 17% (RR 0,83; IC 95% 0,74 a 0,92). El beneficio se observó principalmente en aquellos sometidos a ventilación mecánica invasiva RR 0,65; IC95% 0,48 a 0,88) o que requieran oxígeno suplementario (RR 0,80; IC95%: 0,67 a 0,96). Sin embargo, no se asoció el mismo beneficio en pacientes sin requerimiento de oxígeno (RR 1,22; IC95% 0,86 a 1,75). El número necesario a tratar para evitar una muerte sería cercano a ocho pacientes con asistencia respiratoria mecánica, es decir que de ocho pacientes tratados se evitaría una muerte, y de 25 pacientes que solo requieren oxígeno suplementario. Este informe preliminar no se reportaron resultados de seguridad u otros desenlaces clínicos. **Ye y col**¹⁴⁶, publicaron un meta-análisis sobre la eficacia y seguridad del uso de corticoides sistémicos en pacientes con COVID-19 severa (84 pacientes). Un sólo estudio observacional evaluó la eficacia en pacientes con COVID-19 que cumplían con criterios de Síndrome de Distress respiratorio agudo (SDRA), demostró una disminución en el riesgo de muerte con un HR de 0,41 (IC95% 0,20 a 0,83). En pacientes con COVID-19 severa, pero sin presencia de SDRA un total de dos estudios observacionales (331 pacientes) señalan que podrían incrementar el riesgo de muerte (HR 2,3; IC95% 1 a 5,29). Este informe concluyó con evidencia de alta calidad proveniente del ECA aún no publicado (estudio **RECOVERY**, Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY; NCT04381936)¹⁴⁵, sugiere que el uso de corticoides sistémicos se asocia a una disminución en el riesgo de mortalidad principalmente en pacientes con requerimientos de oxígeno suplementario o asistencia mecánica invasiva. Evidencia de muy baja calidad también sugiere que podría tener el mismo beneficio en aquellos pacientes con COVID-19 que presentan síndrome de distrés respiratorio agudo.

7.1.4. INMUNOMODULADORES

7.1.4.1. Tocilizumab

La Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el receptor humano interleucina 6 (IL-6) del subtipo de inmunoglobulina IgG1. Se administra lentamente vía endovenosa a una dosis de 8 mg / kg en pacientes mayor de 30 kg o 12 mg / kg en pacientes menores de 30 kg. En pacientes con mala respuesta, se pueden administrar dos dosis adicionales con un intervalo mínimo de 8 horas entre dosis. El informe de **González y cols**¹⁴⁷(IECS), incluyó 2 estudios observacionales, 1 ETS, y 12 GPC o Recomendaciones, evidencia de muy mala calidad proveniente de 2 series de pacientes con SARS-CoV-2, no permite establecer su eficacia (en la reducción de la mortalidad o mejoría clínica) ni en la seguridad. La OMS y la CDC no mencionan su uso, el ministerio de salud (MS) de Argentina no recomienda su uso debido al grado de incertidumbre a su eficacia y a su elevado costo, el consenso de expertos de Italia (Lombardía) recomendó su uso en pacientes con enfermedad respiratoria grave, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Agencia de ETS de Quebec mencionan su uso en contexto de un ensayo clínico y en casos graves o críticos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mencionan el tratamiento para la infección respiratoria por COVID-19, de forma tal que disminuya la necesidad de ventilación mecánica. Actualmente existe en curso más de 20 estudios experimentales que podrían reducir dicha incertidumbre.

La RS de **Antwi-Amoabeng y cols**¹⁴⁸, incluyó 11 estudios observacionales y 29 pacientes, concluyó que después del inicio de tocilizumab, hay una elevación en los niveles de IL-6 y los niveles de PCR disminuyen drásticamente, lo que sugiere una mejora en este estado hiperinflamatorio. Los ECA en curso permitirán una evaluación adicional de esta prometedora terapia.

El **reporte breve del IETSI**¹⁴⁹, no recuperó ensayos clínicos publicados en revistas de revisión por pares que evalúen la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Identificó tres nuevos estudios observacionales retrospectivos y un meta-análisis en red (no identificaron ECAs, pero sí estudios observacionales pero sin especificar cuantos estudios, ni qué estudios). La RS-MA en red de **Kim y col**¹⁵⁰, concluyó que el uso de tocilizumab redujo significativamente la mortalidad en pacientes hospitalizados (no en una unidad de cuidados intensivos [UCI]) con COVID-19 moderado a severo, en comparación con el grupo control (sin especificar qué tratamientos recibió el grupo control) OR 0.31; IC95%: 0.18 - 0.54; valor de p no reportado, GRADE certeza baja. Además, el uso de tocilizumab redujo la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 hospitalizados en UCI (OR 0.67; IC 95% 0.50 - 0.91; valor de p no reportado) en comparación con el grupo control (sin especificar qué

tratamientos recibió el grupo control), GRADE certeza baja. Es importante mencionar que este estudio no referenció los documentos seleccionados para ser incluidos en el meta-análisis, por lo que no fue posible profundizar en los detalles de los mismos para realizar un análisis objetivo de los resultados. Concluyó este informe que no se dispone de información proveniente de ECA sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19, por lo que no se puede sustentar técnicamente el uso de tocilizumab en pacientes con la COVID-19. Los resultados de los estudios observacionales publicados deben ser considerados estrictamente como evidencia preliminar; siendo necesaria su confirmación a través de los resultados de los ECA registrados, tan pronto se cuente con esta información.

7.1.5. ANTIPARASITARIOS

7.1.5.1. Hidroxicloroquina / Cloroquina

La **cloroquina (CQ)** es una conocida 4-aminoquinolina que se utiliza clínicamente desde el 1944 y la **Hidroxicloroquina (HCQ)** es una variante de la cloroquina a la cual se agregó un grupo hidroxilo en el extremo de la cadena lateral. La dosis descrita de la cloroquina para infecciones por SARS-CoV-2 es de 500 a 1000 mg / día y la FDA describió diferentes esquemas. El informe de **Alfie y cols**¹⁵¹ (IECS), incluyó 3 ECAs, 5 estudios observacionales, 3 Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) y 11 GPC; incluyó el ECA de **Chen y cols**, 44 pacientes, recibieron tratamiento con 400 mg HCQ por cinco días, el punto final primario negativización virológica a los 7 días, fue similar en ambos grupos (86,7% grupo hidroxicloroquina versus 93,3% grupo control), la progresión radiológica por Tomografía Computada (TC) fue 33,3% en el grupo hidroxicloroquina versus 46,7% grupo control, la media de normalización de la temperatura también fue similar. No reportó mortalidad. Finalmente concluyó al evaluar el uso de la CQ, HCQ sola o asociada con azitromicina, evidencia de muy baja calidad no permitió establecer la eficacia en la reducción de la mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2. El ECA de **Zhaowei y cols**, 62 pacientes, evaluó la HCQ 400 mg/ día durante cinco días, concluyó que mejoró la neumonía (80,6% versus 54,8%), el tiempo hasta la mejoría de la fiebre (2,2 +/- 0.4 días vs 3,2 +/- 1.3 días, $p < 0,001$), y la tos (2,2 +/- 0.2 días vs 3,1 +/- 1.5 días, $p < 0,001$). No reportó mortalidad¹⁵¹.

El **reporte breve del IETSI**¹⁵² concluyó con la evidencia científica al momento disponible, que no es posible llegar a conclusiones que permitan brindar recomendaciones a favor del uso de cloroquina o hidroxicloroquina como tratamiento o profilaxis de COVID-29. Se espera la publicación de resultados de los ECAs fase III en varios países del mundo que permitan determinar la utilidad y en caso de demostrarse eficacia o efectividad, establecer recomendaciones basadas en evidencia del uso de cloroquina e hidroxicloroquina.

La RS de **Das y cols**, publicada el 28/05/20, incluyó 12 ensayos clínicos (5 no fueron revisados por pares), 3.543 pacientes, concluyó que los resultados de eficacia y seguridad de HCQ en pacientes con COVID-19, no son satisfactorios, muchos estudios tenían limitaciones metodológicas importantes, necesiéndose ECA robustos bien diseñados antes de determinar de manera concluyente el papel de HCQ en el tratamiento de COVID-19.

El **Informe Rápido de INESSS (Canada)**¹⁵³ del 15/06/20, concluye que los datos de incertidumbre que documentan la eficacia y seguridad de estos medicamentos no permiten la recomendación del uso de cloroquina o hidroxiclороquina, en combinación o no con azitromicina, fuera de un protocolo para investigación en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 cuya condición clínica requiere hospitalización.

El registro más importante publicado hasta la fecha, de **Mehra y cols**¹⁵⁴, publicado el 25/05/20, evaluó la incidencia de efectos adversos, incluyó 96.032 pacientes de 671 hospitales. 14.888 pacientes recibieron alguno de los tratamientos: 1.868 pacientes con CQ, 3.783 con CQ más un macrólido, 3.016 con HCQ y 6.221 con HCQ más un macrólido, y 81.144 pacientes fueron el grupo control. Los autores concluyeron que no pudieron confirmar un efecto clínico beneficioso de la CQ o HCQ solas o asociadas a un macrólido. Cada uno de estos tratamientos se asoció a una reducción de la supervivencia y a un aumento de la frecuencia de arritmias ventriculares. Ese mismo día 25/05/20 la **OMS** suspende temporalmente las pruebas de hidroxiclороquina por cuestiones de seguridad, basado en este artículo. El 02/06/20 la **OMS**¹⁵⁵ informa que reinicia los ensayos clínicos con hidroxiclороquina, entre ellos el estudio *Solidarity*, con más de 3500 pacientes en 35 países. El 04/06/20 el registro de **Mehra y cols**, fue retirado de la publicación en *The Lancet* a causa de graves irregularidades relativas al origen y fiabilidad de los datos y otros aspectos¹⁵⁴. Y finalmente el 17/06/20, la OMS¹⁵⁶ anunció la interrupción del grupo de tratamiento con hidroxiclороquina del ensayo *Solidarity*, con el que se pretende encontrar un tratamiento eficaz contra la COVID-19.

El **American College of Physicians** (Colegio Americano de Medicina, EEUU)¹⁵⁷ no recomienda la utilización de cloroquina o hidroxiclороquina, ya sea sólo o en combinación con azitromicina para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹⁵⁷.

7.1.6. IVERMECTINA

Es un antiparasitario con indicación por vía oral para la estrongiloidiasis ya oncocercosis. En España no está comercializada por vía oral.

La RS de **Marra y col**¹⁵⁸, no se identificó ningún estudio clínico con resultados publicados. Solo el estudio in vitro realizado por **Caly y col (2020)**. En este estudio, se demostró que reduce el 93% del

material genético del SARS-CoV-2 en 24 horas y una reducción del 99.8% después de 48 horas. Actualmente hay cuatro ECA en curso, con resultados esperados a partir de agosto del 2020. Concluyendo que a pesar de los resultados positivos del estudio in vitro, aún no es posible saber si la efectividad se repetirá en el uso en humanos. Por lo tanto, el uso de ivermectina en el tratamiento de Covid-19 sigue sin probarse y depende de los resultados de los ensayos clínicos en curso para que haya avances en el reconocimiento de su efectividad y seguridad en el tratamiento de COVID-19.

El **reporte breve del IETSI¹⁵⁹**, identificó un estudio observacional (E.Obs), una nota informativa de la FDA y dieciséis ensayos clínicos en curso en relación al uso de ivermectina en pacientes con COVID-19. El E.Obs de **Cepelowicz-Rajter y col¹⁶⁰**, 280 pacientes, 173 tratados con ivermectina y 107 atención estándar. En el análisis multivariado, después de ajustar por factores demográficos y las diferencias en las características basales y los riesgos de mortalidad entre los grupos, la diferencia de mortalidad se mantuvo significativa a favor del uso de la ivermectina Odds Ratio (OR) 0.27; IC95% 0.09 a 0.85; p 0.03; Hazard Ratio (HR) 0.37 IC95% 0.19 a 0.70; p 0.003. Concluyendo que, a la fecha, junio del 2020, la eficacia y seguridad del uso de la ivermectina en el tratamiento del COVID-19 no ha sido probada, y se aguarda los resultados de los ECA en curso, previstos a partir de julio de 2020. Con todo ello, se mantiene la conclusión de que no es posible sustentar el uso de ivermectina para tratar o prevenir el COVID-19, y que su uso debe restringirse exclusivamente a ensayos clínicos aleatorizados.

El informe de **Klappenbach y col¹⁶¹**(IECS), concluyó que evidencia de muy baja calidad, proveniente del E.obs de **Cepelowicz-Rajter y col¹⁶⁰** sin revisión por pares y con ciertos cuestionamientos metodológicos (ajuste incompleto y mortalidad inusualmente alta en el grupo control), sugiere que la ivermectina estaría asociada a una reducción considerable de la mortalidad en el subgrupo de pacientes con COVID-19 severo, definida como aquella que requiere oxígeno suplementario a altas concentraciones o asistencia ventilatoria invasiva o no invasiva. Ninguna de las guías o protocolos gubernamentales o de sociedades científicas mencionan o recomiendan el uso de ivermectina para COVID-19. Se encuentran al menos 24 estudios clínicos registrados que están investigando el uso de esta tecnología para esta indicación.

7.1.7. PLASMA DE CONVALECIENTES

Se obtiene a partir de la recolección mediante aféresis de donantes, los cuales deben tener determinadas características: 1) pacientes con infección previa documentado con SARS-COV-2 y haber transcurrido más de 14 días desde la recuperación total antes de la donación, 2) personas asintomáticas con prueba confirmada para SARS-CoV-2 y haber transcurrido más de 14 días desde la finalización de la cuarentena antes de la donación. El informe de **Secco y cols¹⁶²**(IECS), incluyó 1 RS, 7

estudios observacionales, 14 GPC o recomendaciones, concluyó que evidencia de muy baja calidad proveniente de serie de casos, no permite establecer su eficacia en la reducción de la mortalidad o mejoría clínica. Sin embargo, se encuentran más de 40 estudios desarrollándose, que podrían reducir dicha incertidumbre.

El **Informe Rápido de INESSS (Canada)**¹⁵³ del 31/03/20, concluyó que a pesar de los datos preclínicos alentadores para la terapia con anticuerpos pasivos (plasma convaleciente) para el tratamiento de COVID-19, los datos disponibles hasta la fecha no respaldan su uso generalizado en pacientes infectados. La incertidumbre que rodea la eficacia y seguridad de estos tratamientos no respalda el uso generalizado de plasma convaleciente en pacientes diagnosticados con COVID-19, independientemente de la etapa de la enfermedad o en la profilaxis. Se esperan datos adicionales de ensayos clínicos en curso.

El **reporte breve del IETSI**¹⁶³, recuperó una serie de casos de **Shen y col** (sólo 5 pacientes), y de **Duan Kain y col** (solo 10 pacientes), concluyó que no se tiene evidencia científica que ayude a sustentar una recomendación a favor de su uso en el tratamiento de pacientes COVID-19. Sin embargo, la experiencia del uso de este tipo de terapia en epidemias previas de enfermedades respiratorias previas y la plausibilidad biológica, hace menester continuar con la investigación, especialmente en la forma de ensayos clínicos comparados.

La RS rápida de **Piechotta y col**¹⁶⁴, incluyó 20 estudios (1 ECA, 3 estudios clínicos controlados no aleatorizados, 16 EC no controlados) con 5.443 participantes, de los cuales 5.211 recibieron plasma convaleciente, e identificaron otros 98 estudios en curso que evaluaban plasma convaleciente o inmunoglobulina hiperinmune, de los cuales 50 son aleatorios. Concluyó que no está claro que el plasma convaleciente es beneficioso para las personas ingresadas en el hospital con COVID-19. Para los resultados de seguridad, existe información limitada sobre los eventos adversos. Solo existe evidencia de muy baja certeza de la seguridad del plasma convaleciente para COVID-19.

Las guías muy recientemente publicadas de la **Organización Panamericana de la Salud (OPS)**¹⁶⁵, recomienda: No sugiere la administración para el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19, fuera del contexto de ensayos clínicos, los siguientes fármacos: **Antiparasitarios** o Cloroquina e hidroxiclороquina con o sin azitromicina o Nitazoxanida o Ivermectina; **Antivirales**, incluyendo, pero no limitado a: Lopinavir/ritonavir o Remdesivir o Favipiravir o Oseltamivir o Zanamivir; **Inmunomoduladores** incluyendo, pero no limitado a: Tocilizumab o Interferon- β -1a o Interferon- α o Meplazumab o Inmunoglobulina; **Plasma convaleciente, Colchicina y N-acetil cisteína**¹⁶⁵. No se recomienda realizar ensayos clínicos para la evaluación de Lopinavir/Ritonavir, Cloroquina e

Hidroxiclороquina con o sin Azitromicina en pacientes con COVID-19¹⁶⁵. Finalmente, **recomienda administrar corticoides** en dosis bajas a los pacientes críticos que reciben oxígeno suplementario o se encuentran ventilados, con el fin de disminuir la mortalidad y la progresión a ventilación mecánica invasiva¹⁶⁵.

7.1.8. ANTIBIOTICOS

En pacientes adultos con COVID-19 que tengan sospecha o confirmación de sobreinfección bacteriana (por ejemplo por concentraciones de procalcitonina elevadas o positividad de antigenuria de neumococo o Legionella) o estén bajo ventilación mecánica, se sugiere utilizar agentes antimicrobianos o antibacterianos de forma empírica de 5 a 7 días ajustados a protocolos institucionales y considerando el diagnóstico clínico (por ejemplo, neumonía adquirida en la comunidad, sepsis o sospecha de infección bacteriana asociada) y los datos locales de resistencia bacteriana¹⁶⁵.

7.1.9. ANTICOAGULACION

En pacientes críticos sin contraindicación a anticoagulantes, se sugiere usar profilaxis farmacológica como heparina de bajo peso molecular (HBPM), de acuerdo con los estándares locales e internacionales, para prevenir tromboembolismo venoso. Para aquellos pacientes con contraindicaciones, se sugiere utilizar profilaxis mecánica (dispositivo de compresión neumática intermitente)¹⁶⁵. Se sugiere que se identifique los pacientes con alto riesgo de tromboembolismo de acuerdo con los siguientes marcadores: niveles de proteína elevados de proteína C reactiva, fibrinógeno y Dímero D. Los pacientes críticos con COVID-19 y alto riesgo de tromboembolismo, sin complicaciones renales y con bajo riesgo de sangrado, podrían recibir 1 mg/kg por día por al menos 7 días de enoxaparina. Se debe realizar seguimiento de efectos secundarios y marcadores pronósticos para desescalar enoxaparina a 40 mg¹⁶⁵.

7.2. TRATAMIENTO DE SOPORTE

Menéndez Edgardo (SAE), Guimarães Helio Penna (ABRAMEDE), Schubert Daniel Ujakow Correa (ABRAMEDE)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶⁵, se define como **caso complicado** al paciente que necesita soporte ventilatorio, vigilancia y manejo en la UCI y que presente las siguientes características:

- $FiO_2/PO_2^{165} \leq 250$, o 2.
- Radiografía de tórax con infiltrado bilateral en parches¹⁶⁵.
- Frecuencia respiratoria ≥ 30 o saturación $\leq 90\%$ ¹⁶⁵.
- Presencia de SIRA, sepsis o choque séptico¹⁶⁵.

7.2.1. MANEJO DE LA VÍA AÉREA EN PACIENTE CON SOSPECHA O CONFIRMADA DE COVID-19

Menéndez Edgardo (SAE)

En el manejo de la vía aérea en pacientes con sospecha o confirmación de Covid-19 es un desafío para los profesionales en los Servicios de Emergencias. Es prioritario evitar el contagio del trabajador de salud (personal de salud). El manejo de la vía aérea es uno de los procedimientos que generan aerosolización y que incrementan el riesgo de infección.

La revisión sistemática (RS) de **Tran y col**¹⁶⁶, 10 estudios observacionales, evidencia indirecta de muy baja calidad, evaluó el riesgo de transmisión de infecciones respiratorias agudas en el trabajador de salud (TS). Concluyó que los procedimientos que se asociaron con mayor riesgo, fueron la Intubación traqueal OR 6.6 (IC95% 2.3 a 18.9); la traqueostomía OR 4.2 (IC95% 1.5 a 11.5); la Ventilación manual antes de la intubación OR 4.2 (IC95% 1.5 a 11.5), y la Ventilación No Invasiva OR 3.1 (IC95% 1,4 a 6.8); respectivamente.

Por otra parte, la intubación realizada sin los equipos de protección adecuados puede transmitir una carga viral importante al operador aumentando el riesgo de infección y asociarse a desarrollar una enfermedad severa²⁴. Otro gran desafío es realizar el procedimiento de la intubación con los elementos de protección ocular que disminuyen la visión periférica, se empañan y generan reflejos que dificultan el procedimiento generando al operador de la vía aérea ansiedad y un stress adicional¹⁶⁷.

Idealmente, se debería realizar el manejo de la vía aérea en una sala con presión negativa, si no es posible, realizarlo en una sala con las puertas cerradas y luego realizar una buena ventilación y limpieza^{24,52,167,168}.

Minimizar el número de participantes: un médico que realizará la intubación en la cabecera de la cama del paciente, a su lado un médico que lo asistirá durante el procedimiento, un enfermero que maneja la administración de las drogas y un enfermero circulante que asistirá al equipo de trabajo cuando lo requiera^{168,169}.

Se recomienda que el encargado de la intubación sea el médico más experimentado para asegurar la vía aérea con el primer intento y así disminuir al mínimo el número de intentos porque cada uno de ellos aumenta la aerosolización¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Debemos dispensar del manejo de la vía aérea a aquellos médicos mayores de 60 años, con enfermedad cardíaca, enfermedad respiratoria crónica, diabetes, cáncer reciente, inmunosuprimidos y colegas embarazadas^{24,52}. El personal usará el nivel más alto de EPP^{167,168,169}. Se sugiere realizar la intubación en los pacientes con hipoxemia refractaria a la oxigenación con cánula nasal a 5 litros/minuto sumada una máscara con reservorio con un flujo a 15 litros/minuto y uno o más de los siguientes signos clínicos: disnea, frecuencia respiratoria mayor a

30/minuto, taquicardia, agitación, utilización de músculos accesorios, incremento del PaCO₂ o respiración paradójal^{167,170}.

El manejo de la vía aérea lo dividiremos en tres momentos: cuidados previos a la intubación, cuidados durante la intubación y cuidados post-intubación.

7.2.1.1. Cuidados previos a la intubación:

Se recomienda que durante la preparación del procedimiento, realizar un checklist de los elementos y el líder del grupo establecerá la estrategia del manejo de la vía aérea y los planes alternativos¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Pre oxigenación: Se sugiere evitar el uso de cánula nasal de alto flujo como la **ventilación no invasiva** debido a su alta aerosolización¹⁷¹⁻¹⁷⁴.

Si la institución tiene protocolos de utilización de **ventilación no invasiva** se debería realizar en salas con presión negativa y si no responden en 30 a 60 minutos se sugiere realizar la intubación. **Kovacs y col**¹⁷⁰ describieron que pueden prevenir la intubación en algunos casos, como en pacientes “hipoxémicos felices” y en espera de respirador, como ocurre en contexto de saturación de los Departamentos de Emergencias¹⁷⁰.

Iniciar la pre-oxigenación con el paciente sentado o con la cabeza lo más elevado posible con una cánula nasal standard con un flujo menor o igual a 5 litros / minuto^{167,175}. Se sugiere como objetivo de saturación entre 92-96%¹⁷⁶.

Si no se alcanzan los objetivos de saturación se aconseja sumar a la cánula nasal una máscara con reservorio con un flujo máximo de 15 litros/minuto, si luego de 3 minutos no alcanzamos los objetivos reemplazamos la máscara con reservorio por una máscara bolsa con una PEEP de 10-20 conectada a un filtro viral, no se debe ventilar con la máscara bolsa debido a que produce una importante aerosolización y además si el paciente tiene su estómago lleno puede provocar vómitos¹⁶⁷.

Si el paciente esta combativo posiblemente secundario a la hipoxemia y/o hipercapnia para poder permitir una oxigenación adecuada se sugiere realizar Ketamina ev en dosis de 0,3 a 0,8 mg / Kg hasta una dosis no mayor de 1 mg / Kg¹⁷⁵.

Si el paciente se encuentra en shock o con un índice de shock mayor o igual de 0.8 se sugiere la resucitación con cristaloides si es posible guiada por ultrasonido y si no responde administrar vasopresores en bolos o en infusión para estabilizarlo hemodinámicamente antes de la intubación¹⁷⁵.

7.2.1.2. Cuidados durante la intubación:

Se recomienda utilizar a la **Secuencia de Intubación Rápida (SIR)** debido a que el bloqueo neuromuscular minimiza la posibilidad que el paciente tosa, que tenga náuseas y vómitos, por lo tanto disminuye la posibilidad de aerosolización^{168,169,172,175,177}.

Se ha sugerido utilizar barreras con dispositivos para evitar la aerosolización durante la intubación, se han diseñado cajas de acrílico o bolsas plásticas que separan la cabeza del paciente del operador¹⁷⁸ advirtiendo que pueden dificultar la visualización del operador como también la ejecución de la intubación¹⁷⁸.

Inducción: se sugiere administrar Ketamina 1.5 mg/Kg^{169,175}, si el paciente está en shock o tiene un índice de shock mayor a 0.8 disminuir la dosis entre un 25 a 50%¹⁷⁵.

Parálisis: se sugiere Rocuronio 1.5 mg/kg o succinilcolina 1.5 mg/Kg^{169,175}.

La oxigenación debe continuar durante la pérdida de la conciencia y el inicio de la apnea con la cánula nasal con un flujo de 5 litros/minuto y con la máscara bolsa con PEEP de 10- 20 cm de agua con filtro viral con una buena adherencia de la máscara a la boca del paciente y sin ventilar^{168,169,175}.

Durante la apnea se debe oxigenar con la cánula nasal con un flujo de 5 litros/minuto¹⁷⁹.

Si es posible utilice videolaringoscopia¹⁶⁵ debido que permite una distancia adecuada entre el operador y el paciente. Use la rama de Macintosh con una bugía que facilita la intubación¹⁷⁹.

Si tiene experiencia puede utilizar la rama hiperagulada del videolaringoscopia con el apropiado stylete con su extremo distal a 60-70°. Si no se tiene disponible un videolaringoscopia utilizar un laringoscopia directa con rama de Macintosh y con una bugía para guiar la intubación^{168,169,175,180}.

Los tubos endotraqueales sugeridos son: para el hombre 8-9 mm en el hombre y 7-8 mm en la mujer¹⁶⁸ y tener un 6-6.6 mm de rescate si encontramos un orificio glótico con disminución de su calibre.

Deberíamos elevar la cabeza y alinearla con en eje oído-esternon para mejor la visualización de la glotis y se recomienda la utilización de la manipulación externa de la laringe en caso de no tener un buena visión del orificio glótico en aquellas laringes que se encuentren anteriores¹⁷⁵.

Si el paciente tiene en la boca secreciones, vomito o sangre debemos aspirar con tubos gruesos y con un circuito cerrado de aspiración^{168,169}.

Para verificar la ubicación del tubo en la vía aérea deberíamos verlo pasar entre las cuerdas vocales y confirmarlo con capnografía, y si es posible con la ayuda del ultrasonido ya que la auscultación es muy difícil por los EPP. Una vez introducido el tubo se clampea con un pinza de Kocher hasta conectarlo a la máscara bolsa con filtro viral o preferentemente al circuito del ventilador, el tubo se debe insuflar antes de ventilar^{168,169,175}.

Si falla el primer intento de intubación y el paciente desatura se debe re-oxigenar en primer lugar con una máscara laríngea de segunda generación con filtro viral y si no es posible con bolsa máscara con filtro viral con dos operadores para asegurar una adecuada adherencia de la máscara a la boca del

paciente. Las máscaras laríngeas de segunda generación tienen mejor sellado y permiten evacuar el contenido gástrico^{168,169,175}.

Si la intubación falla y nos encontramos en el escenario no puedo intubar no puedo oxigenar deberíamos realizar una vía aérea anterior en cuello, se aconseja realizar la cricotomía quirúrgica asistida por una bugía^{168,169,175}.

7.2.1.3. Cuidados post-intubación:

Si presenta hipotensión luego de la intubación indicar inotrópicos, un índice de shock mayor a 0,8 puede predecir la hipotensión post-intubación^{181,182}.

Indicar una sedación y analgesia adecuada según los protocolos institucionales y paralizar con bloqueadores neuromusculares^{168,169,175}.

Iniciar la ventilación mecánica con una estrategia de protección pulmonar con Volumen tidal de 6 ml / Kg de peso, FiO₂ 100% y una PEEP de 8-10 cm de H₂O¹⁷⁹. Desconectar lo mínimo posible al circuito del respirador y colocar filtros virales proximales y distales.

Considerar la colocación de una sonda nasogástrica de descarga, catéteres centrales y si es necesaria un línea arterial^{168,169,175}.

7.2.2. SOPORTE VENTILATORIO EN PACIENTE CON SOSPECHA O CONFIRMADA DE NEUMONÍA GRAVE POR COVID-19

Guimarães Helio Penna (ABRAMEDE), Schubert Daniel Ujakow Correa (ABRAMEDE)

Las guías OPS¹⁶⁵ recomienda que en los pacientes adultos con COVID-19 con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y distrés respiratorio, hipoxemia o choque (sin intubación o ventilación mecánica), **utilizar de inmediato oxígeno suplementario** hasta alcanzar SpO₂ ≥ 94%. En pacientes adultos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con suplemento de oxígeno, se recomienda que la **SpO₂ no sea mayor que 96%**¹⁶⁵. En pacientes adultos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con necesidad de oxígeno suplementario, se sugiere que se utilice **ventilación no invasiva con interfase** (máscaras faciales, cascos) u oxígeno nasal de alto flujo, de acuerdo con su disponibilidad, con el fin de reducir la mortalidad y probabilidad de intubación¹⁶⁵.

7.2.2.1. Ventilación con el dispositivo de bolsa de válvula de máscara (BVM):

Los pacientes que necesitan O₂ suplementario con una máscara con reservorio mayor de 15 l/min o una cánula nasal de O₂ mayor a 5 l/min o VMNI con FiO₂ mayor a 50% o PP con un delta mayor a 10 cmH₂O o EPAP mayor a 10 cmH₂O y mantienen el trabajo ventilatorio o elevado mostrar signos de insuficiencia respiratoria debe ser inmediatamente oxigenado e intubado de inmediato^{183,184}.

No se recomienda la ventilación con BVM después de la intubación previa o posterior, ya que es un circuito abierto^{183,184}. Si es necesario, se recomienda instalar un filtro HEPA o HMEF (*Heat and*

moisture Exchanger Filter) HMEF entre el tubo y el BVM^{183,184}. La BVM puede ser responsable de causar volúmenes muy altos en el paciente, bajo altas presiones, generando una lesión pulmonar secundaria iatrogénica, así como también es esencial apretar la BVM con cuidado, hasta la mitad de su contenido, preferiblemente con una sola mano, con poca presión y válvula reductora de presión ("pop off") activada^{183,184}. Los informes y las experiencias demuestran la dificultad de la re-oxigenación de estos pacientes incluso con el uso de BVM, si no tiene una válvula PEEP; si hay una válvula PEEP disponible, se recomienda su uso, titulándola de acuerdo con la respuesta de oxigenación del paciente^{183,184}.

7.2.2.2. Ventilación Mecánica Invasiva:

Se recomienda conectar al paciente al ventilador mecánico luego de la intubación^{183,184,185}. La elección del modo de ventilación ya sea de volumen controlado o de presión, está en línea con la experiencia del equipo asistente¹⁸³⁻¹⁸⁵. En el contexto de emergencia y con múltiples pacientes que ingresan al mismo tiempo, el modo de ventilación por presión parece ser más seguro, pero existe la necesidad de una vigilancia importante sobre el volumen corriente^{183,185,186}.

Volumen tidal (Vt): Se recomienda instalar medidas protectoras de ventilación de 4-8 ml / kg de peso previsto y un volumen minuto alto (8-12 l/min) como una forma de evitar la acidemia respiratoria y la descompensación clínic^{165,183,185,186}, y mantener **presiones plateau (meseta)** por debajo de 30 cm H₂O. Se requiere aplicar sedación profunda a los pacientes para lograr las metas propuestas¹⁶⁵.

FiO₂: Se recomienda comenzar con FiO₂ al 100% justo después de la intubación. Sabiendo que la presentación clínic^{165,183,185,186} con hipoxia es la más común, debe tratarse. El objetivo de SaO₂ en DE debe estar por encima del 94%^{185,186}.

PEEP: Se recomienda valorar la PEEP de acuerdo con la SaO₂ del paciente, comenzando con valores más altos y siguiendo la tabla de PEEP en el *modelo Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSNET)*^{185,186}. El ajuste ideal de PEEP aún no se ha dilucidado por completo^{185,186}. Después de intubación orotraqueal (IOT), la mayoría de los pacientes con una imagen sospechada o confirmada de COVID-19 presentarán una disminución de la saturación^{185,186}. Por lo tanto, la titulación de PEEP con 100% de FiO₂ es fundamental para lograr una SaO₂ superior al 94%^{185,186}. Varios protocolos institucionales y experiencias nacionales e internacionales han discutido el uso y la aplicación de valores más altos de PEEP al principio para estos pacientes^{185,186}. Se recomienda anticipar los impactos fisiológicos de la aplicación de PEEP en estos pacientes^{185,186}. La aplicación de PEEP, especialmente elevada (por encima de 10 cm H₂O), aumenta la presión intratorácica y disminuye el retorno venoso, causando importantes impactos hemodinámicos^{185,186}.

Razón I/E: Se recomienda individualizar la relación I:E de acuerdo con las comorbilidades del paciente^{185,186}. Por defecto, se recomienda la relación 1: 2; si el paciente tiene antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma con broncoespasmo activo, se recomienda aumentar esta proporción a 1:3-1:4, para evitar auto-PEEP y la consiguiente hiperinflación pulmonar con todos sus efectos nocivos^{185,186}.

Después de alcanzar el objetivo de un 94% de SaO₂ con la PEEP aplicada, se recomienda continuar esta titulación hasta alcanzar valores satisfactorios con una FiO₂ del 60% o menos^{185,186}.

Acerca de la atención ventilatoria extendida en el DE, teniendo en cuenta la posible no disponibilidad de camas en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), es importante que los médicos de emergencias y los fisioterapeutas sepan cómo realizar el manejo ventilatorio fino de los pacientes que permanecen en el departamento de emergencias por largos períodos^{185,186}.

Titulación PEEP: Según las nuevas hipótesis italianas, los diferentes fenotipos de la enfermedad pueden conducir a dos estados pulmonares completamente diferentes. El *patrón L* y el *patrón H*^{187,188,189}.

El "*patrón L*" determina una baja elasticidad pulmonar, una baja relación V/Q, con pérdida del tono regulador de la vasculatura pulmonar, bajo peso pulmonar y baja capacidad de reclutamiento¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Estos pacientes se presentarán con hipoxemia significativa y no se beneficiarán de las maniobras de reclutamiento alveolar, lo que se puede evidenciar con una PEEP ideal por debajo de 13-15 cm H₂O¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

El "*patrón H*" determina un alta elastancia pulmonar, una derivación alta de derecha a izquierda, un alto peso pulmonar y una alta capacidad de reclutamiento¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Estos son pacientes con SDRA clásico y éstos probablemente son los que se beneficiarán de PEEP más altos¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Después de la IOT, es relevante, si el paciente no tiene una perspectiva de cama en la UCI, considere el posible fenotipo de enfermedad pulmonar que tiene: la presencia de áreas de consolidación / atelectasia en áreas dependientes de la tomografía sugiere un "*patrón H*"¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. En ausencia de tomografía, los infiltrados y las condensaciones bilaterales en las radiografías de tórax o los hallazgos de la ecografía pulmonar pueden sugerir este patrón¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Si el paciente presenta el patrón tomográfico predominante en vidrio esmerilado, radiografía de tórax baja y ultrasonido pulmonar con predominio de líneas B o consolidaciones subpleurales, sugiere "*patrón L*"¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Estos pacientes pueden no beneficiarse de PEEP altas y necesitarán FiO₂ elevada y ventilación protectora, ya que su complacencia es normal¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

7.2.2.3. Programación inicial del ventilador mecánico en el DE.

Modo controlado por volumen o presión (VCV o PCV), Vt de 6 ml/kg de peso predicho, PEEP inicial de 13 - 15 cmH₂O. Ajuste de FR para mantener el volumen minuto (MV) entre 7 y 10 l/min. Objetivo inicial¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ de SaO₂ entre 93 - 96% y ETCO₂ entre 30 y 45. Utilizar los gases en sangre arterial para posibles ajustes a los parámetros iniciales¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

7.2.2.4. Reclutamiento alveolar (RA):

Mejora la distribución heterogénea de las lesiones en pacientes con SDRA. Sin embargo, puede provocar complicaciones respiratorias y circulatorias graves. Por lo tanto, esta práctica no se recomienda habitualmente¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

La evaluación de la capacidad de expansión pulmonar debe realizarse antes de la aplicación con los siguientes pasos:

- Debe realizarse en modo PCV con una presión de distensión de 15 cmH₂O. PEEP 10 cmH₂O^{183,185,186}.
- Aumente el valor de PEEP en 5 cmH₂O cada 2 minutos hasta alcanzar 30 cmH₂O.
- Baje el valor de PEEP a 25 cm H₂O^{183,185,186}.
- Inicie una maniobra de titulación de disminución de PEEP en un volumen controlado^{183,185,186}.

7.2.2.5. Ventilación mecánica invasiva en posición prona:

Para la posición prono como estrategia para pacientes que cumplen con los siguientes criterios: radiografía de tórax, PaO₂ / FiO₂ menor a 150 mmHg o con manifestaciones características de tórax, sin contraindicaciones^{183,185,186,189,190}. Durante más de 16 horas a la vez y puede interrumpirse cuando la PaO₂ / FiO₂ es mayor de 150 mm Hg durante más de 4 horas en posición supina^{183,185,186,189,190}.

7.2.3. SOPORTE HEMODINÁMICO EN PACIENTE CON SOSPECHA O CONFIRMADA DE CON NEUMONÍA GRAVE POR COVID-19

Guimarães Helio Penna (ABRAMEDE), Schubert Daniel Ujakow Correa (ABRAMEDE)

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los vasopresores y corticoesteroides para el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19 en estado de choque?

¿Cuál es la efectividad y seguridad de las intervenciones para el soporte hemodinámico de los pacientes críticos con COVID-19?

En la reanimación aguda de pacientes adultos con COVID-19 y en estado de choque, se recomienda administrar 250 a 500 ml de volumen con cristaloides en lugar de coloides. Los cristaloides incluyen solución salina normal y Ringer lactato¹⁶⁵.

En pacientes adultos con COVID-19 y en estado de choque, se sugiere administrar **norepinefrina** como agente vasoactivo de primera línea en lugar de otros agentes¹⁶⁵. **No administrar dopamina** dado su bajo perfil de seguridad comparado con los otros vasopresores¹⁶⁵. En éstos pacientes, se sugiere valorar los agentes vasoactivos para alcanzar una (Presión Arterial Media) PAM de entre 60 y 65 mmHg, en lugar de una PAM más alta¹⁶⁵.

Se recomienda valorar FiO₂ junto con PEEP después de alcanzar una saturación superior al 94%¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

La aparición de shock circulatorio (SC) es variable, dependiendo de la población estudiada y es una causa importante de muerte, siendo la disfunción miocárdica secundaria a miocarditis un factor a considerar en estos pacientes¹⁹¹⁻¹⁹⁵. El enfoque SC en estos pacientes se puede realizar de forma pragmática, teniendo en cuenta las siguientes fases: **(1) rescate, (2) optimización, (3) estabilización y (4) resucitación**¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

Administre vasopresores cuando el shock persista durante o después de la reanimación con líquidos. El objetivo inicial de la presión arterial es alcanzar presión arterial media (PAM) mayor a 65 mm Hg. Use vasopresores para pacientes que permanecen con PAM por debajo de 65 después de la infusión de volumen inicial. No se deben tolerar PAM menores a 60 mm Hg durante períodos superiores a 30-40 minutos¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

Por lo tanto, el vasopresor debe iniciarse dentro de la primera hora en pacientes para quienes está indicado. En casos de hipotensión potencialmente mortal, el vasopresor puede iniciarse incluso antes o durante el reemplazo de volumen¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

Si los Catéteres Venosos Centrales (CVC) no están disponibles, los vasopresores se pueden administrar a través del acceso venoso periférico, sin embargo, se debe usar una vena de gran calibre y se deben monitorear de cerca los signos de fuga local y necrosis de tejido^{165,191-195}. Debe intentarse pasar a un CVC en las primeras 24-48 horas del uso de vasopresores¹⁶⁵.

Fase de rescate. MAP objetivo: 60 - 65 mmHg. Reemplazo de volumen con cristaloides, infundir alícuotas de 250 ml hasta un volumen total de 20 ml/kg/peso. Asociar noradrenalina simultáneamente con reemplazo de volumen. Al alcanzar la dosis de noradrenalina 0.5 mcg/kg/min, se recomienda asociar un segundo medicamento, que puede ser adrenalina o vasopresina. Cuando se elige vasopresina, reemplácela con adrenalina si la brecha de PCO₂ se amplía a más de 8. Se debe evitar la vasopresina en casos con evidencia de disfunción miocárdica¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

Fase de optimización. Se sugiere el uso de parámetros dinámicos de respuesta de fluidos, tiempo de llenado capilar y / o medición de lactato sérico, sobre variables estáticas para evaluar el beneficio de la infusión de fluidos. Se recomienda una estrategia conservadora sobre el uso liberal de fluidos. Evaluación de perfusión: lactato mayor a 2.0 mmol/L) en pacientes con ventilación mecánica, primero evalúe la capacidad de respuesta del líquido para infundir más líquido. Considere la disfunción miocárdica y el uso de inotrópicos (dobutamina) en casos de ausencia de respuesta a los líquidos¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

Disfunción miocárdica: Datos epidemiológicos de que alrededor del 20-30% de los pacientes críticos con COVID19 presentarán algún grado de disfunción miocárdica^{191,192}. Idealmente documentado por ecocardiografía o uso de USG-POCUS, disfunción cardíaca, caracterizada por hipoperfusión persistente después de alcanzar la presión arterial objetiva, se recomienda el uso de dobutamina. si la evaluación de SvO₂ (> o igual al 70%) recolectada de un acceso venoso central alto o SvcO₂ (> o igual al 65%) recolectada del catéter de la arteria pulmonar^{191,192}. La evaluación Delta PCO₂ también se puede utilizar como una herramienta para indicar el uso de inotrópicos (PvCO₂ - PaCO₂> 6 mmHg)^{191,192}.

Fase de estabilización: en esta etapa, la atención se centra en el equilibrio hídrico. Se recomienda uso diuréticos o ultrafiltración en casos de oliguria persistente^{191,192}. Si los marcadores de perfusión indican signos de hipoperfusión, se recomienda que regrese a mediciones de fase de optimización. Se recomienda evaluar el efecto de las conductas en cada intervención^{191,192}.

Fase de resucitación: Después del destete del vasopresor, el balance hidrico debe ser negativa, incluido el uso de un diurético para este propósito o la ultrafiltración en casos de oliguria resistente al diurético^{191,192}.

Métodos de monitoreo

La mejor manera de controlar a los pacientes críticos sigue siendo ampliamente discutida. Con COVID-19, se deben hacer reservas, especialmente con respecto a la exposición del equipo de asistencia. Si es posible, el gasto cardíaco debe ser monitoreado por métodos continuos, entendiendo sus limitaciones y peculiaridades, especialmente en la evaluación de las cavidades derechas. La necesidad de una recalibración frecuente cuando el uso de termodilución puede exponer a los miembros del equipo¹⁹¹⁻¹⁹⁵. El equipo de asistencia debe fomentar y utilizar el ultrasonido en el punto de atención al menos una vez al día, evitando así, en la medida de lo posible, la solicitud de pruebas complementarias que pongan en riesgo a otros miembros del equipo¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

Monitoreo del gasto cardíaco (GC): Se recomienda monitorear el GC por métodos continuos, para reducir el manejo y el riesgo de contaminación de los profesionales. Los métodos intermitentes (ecocardiografía) aumentan el riesgo de contagio al manipular al paciente¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

Monitorización del edema pulmonar: Mida el agua pulmonar extravascular (APEV) cuando esté disponible. La presencia de líneas B es indicativa de edema pulmonar intersticial¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

NOTA: Los criterios de esta sección, deben servir como una guía para la evaluación. Las autoridades de salud pública de cada país o región valorarán con los profesionales asistenciales el cumplimiento de los criterios de forma individualizada. Esta información podrá evolucionar en función de la nueva información disponible, y de acuerdo con los escenarios de riesgo epidemiológico en el país.

7.3. RECOMENDACIONES DE MINISTERIOS DE SALUD / INSTITUCIONES DE ALGUNOS PAISES DE LATINOAMERICA Y ESPAÑA

Buitrago Carazo Oscar (ASOCOME), Camargo Gonzalo (SAE), Schubert Daniel Ujakow Correa (ABRAMEDE), Cortez Marín Cesar (SOCHIMU), Doldan Otazo Christian (SPEM), Enrique Aguilar Nilsa Romina (SPEM), González Bascuñan Ulises (SOCHIMU), Guimarães Helio Penna (ABRAMADE), Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES), Laica Nelson (SEMED), Lopez Paulina (SEMED), Lopez Tapia Jesus Daniel (SMME), Rosas Romero Fabian (ACEM)

Tabla 12. Recomendaciones de los Ministerios de Salud, Instituciones de Latinoamérica y España^{29,32,165,196-212}

Ministerio o institución	País	Antivirales	Corticoides	Anti-inflamatorios	Plasma	Antibióticos o parasitarios
Latinoamérica - España						
Ministerio de Salud de Argentina ¹⁹⁶	Argentina	NO	NO	NO	NO	NO
Sociedad Argentina de Emergencias ¹⁹⁷	Argentina	NO	NO	NO	NO	NO
Ministerio de Salud de Brasil ^{198,199}	Brasil	NO	N=	NO	NO	SI
Asociación Brasileña de Medicina de Emergencias ²⁰⁰	Brasil	NO	SI	NO	NO	NO
Ministerio de Salud de Chile ²⁰¹	Chile	NO	NO	NO	NO	NO
Sociedad Chilena de Medicina de Emergencias ²⁰²	Chile	NO	NO	NO	NO	NO
Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia ²⁰³	Colombia	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
Ministerio de Salud de Costa Rica ³¹	Costa Rica	NO	NO	NO	NO	NO
Asociación Costarricense de Médicos Emergenciólogos	Costa Rica	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
Ministerio de Salud de Ecuador ^{29,32,204}	Ecuador	NO#	SI	NO	NO	SI
Sociedad Ecuatoriana de Medicina de Emergencias y Desastres ²⁰⁵	Ecuador	NO	NO	NO	NO	NO
Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España ²⁰⁶	España	NO	NO	NO	NO	NO
Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias ²⁰⁷	España	NO	NO	NO	NO	NO
Secretaría de Salud de México ²⁰⁸	México	SI	SI	SI	SI	NO
Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencias ^{209,210}	México	SI	NO	NO	NO	SI
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay ²¹¹	Paraguay	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
Sociedad Paraguaya de Emergencias Médicas ²¹²	Paraguay	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
Organización Panamericana de la Salud (OPS) ¹⁶⁵		NO	SI	NO	NO	NO

#Los medicamentos antivirales han sido utilizados de manera experimental.
S/D Sin datos

8. TOMA DE DECISIONES EN URGENCIAS

González del Castillo Juan (INFURG-SEMES), Piñera Salmerón Pascual (INFURG-SEMES)

¿Cuándo es necesario ingresar en el hospital a un paciente con COVID-19 desde el DE?

¿Cuándo es necesario ingresar en terapia intensiva (medicina intensiva) en el hospital a un paciente con COVID-19 desde el DE?

8.1. INDICACIONES DE INGRESO DESDE EL DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS

Existen múltiples herramientas para la estratificación del riesgo de malos resultados clínicos en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que habitualmente son utilizados en los servicios de urgencias, como el qSOFA (**tabla 12**), el Pneumonia Severity Index (PSI) o el CURB-65 (**tabla 13**)²¹³.

Tabla 12: Escala qSOFA (quick - Sequential Organ Failure Assessment). Adaptada de: Singer M, et al²¹⁴.

Para sospechar y definir sepsis, es necesaria la existencia de dos de los siguientes criterios:

- Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm (respiraciones por minuto)
- Alteración nivel de consciencia con escala del coma de Glasgow ≤ 13
- Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg

La presencia de qSOFA ≥ 2 también en pacientes con NAC se asocia con un mayor riesgo de muerte o estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Ante enfermos con 2 o más puntos en esta escala se debe avisar a la UCI para su valoración²¹³.

Sin embargo, se han visto tasas de mortalidad muy incrementadas en la neumonía por SARS-CoV-2 respecto a la "NAC clásica" y se pone en duda que estas herramientas de clasificación puedan discriminar un grupo de bajo riesgo de mortalidad a corto plazo. La incertidumbre y la falta de conocimiento ante una infección nueva condiciona una limitación del riesgo en la toma de decisiones implicando un incremento en las solicitudes de ingreso hospitalario. Aspectos como la linfopenia o la elevación del D-dímero, no contemplados en estas escalas, se han visto claramente relacionados con un peor pronóstico de los pacientes^{11,24,215}.

Tabla 13. Escala CURB-65. Adaptada de: Lim y col²¹⁶.

C	Confusión. Desorientación en tiempo, espacio y persona*	
U	Urea plasmática > 44 mg/dl (BUN > 19,4 mg/dl o > 7 mmol/l)	
R	Frecuencia Respiratoria ≥ 30 rpm	
B	PA Sistólica < 90 mmHg o PA diastólica ≤ 60 mmHg	
65	Edad ≥ 65 años	
Puntuación	Estratificación	Mortalidad
0	Posible tratamiento ambulatorio	Baja 0,7 %
1	Posible tratamiento ambulatorio	Baja 2,1 %
2	Ingreso hospitalario (observación-UCE-planta)	Intermedia 9,2 %
3	Ingreso hospitalario en planta (valorar UCI)	Alta 14,5 %
4 - 5	Ingreso hospitalario (considerar UCI)	Muy alta > 40 %

*En el Cuestionario, preguntar por: 1. Edad, 2. Tiempo (hora aproximada), 3. Dirección (repetir al final del test), 4. Año, 5. Nombre del centro donde se atiende al paciente, 6. Reconocer a dos personas (médico, enfermera), 7. Día del cumpleaños, 8. Año de inicio de la guerra civil, 9. Nombre del Rey o Presidente del gobierno, 10. Contar desde 20 a 1. (Por cada respuesta correcta se le da un punto. Si menos de 6 puntos se determina que padece "confusión").

Por otra parte, la afectación radiológica unilateral se ha relacionado con fases más precoces y cuadros clínicos leves, relacionándose estos hallazgos con un mejor pronóstico^{188,217}.

Por último, es bien conocido que la edad y la comorbilidad son factores claramente asociados a un peor pronóstico⁴⁹.

Por estos motivos, se ha definido que desde el SU podría darse el alta¹²³:

- **En pacientes sin neumonía**, los criterios de alta e ingreso serán los habituales, considerando especialmente la edad y la comorbilidad del paciente para la toma de decisión¹²³.
- **En pacientes con neumonía alveolar unilobar** si se cumplen los siguientes criterios:
 - Pacientes de menos de 60 años de edad¹²³.
 - Sin complicaciones radiológicas (incluye la afectación multilobar o bilateral, derrame pleural, cavitación, etc.)¹²³.
 - Sin complicaciones analíticas (alteración de la función renal, función hepática, LDH)¹²³.
 - Si no existe inmunodepresión¹²³.
 - Si no existe comorbilidad relevante (incluida la hipertensión arterial y la diabetes)¹²³.
 - El paciente no refiere disnea¹²³.
 - Frecuencia respiratoria < 20 rpm¹²³.
 - Saturación de Oxígeno ≥ 94%¹²³.
 - No se desatura con el esfuerzo¹²³.
 - Presenta una cifra de linfocitos > 1200/ μ L¹²³.
 - D-dimero < 1.000 ng/mL¹²³.

Junto a los criterios anteriores (como en toda neumonía), se deberá tener en cuenta para confirmar el alta si existen situaciones o factores particulares que impidan el correcto tratamiento

domiciliario como una intolerancia oral, problemas sociales (paciente dependiente sin cuidador disponible, alteraciones psiquiátricas, etc.) o la no existencia de sospecha de sobreinfección bacteriana (por ejemplo, si la procalcitonina es mayor de 0,5 ng/ml)^{123,213}.

Finalmente, se aconseja en estos pacientes revisión clínica en 24 horas vía telefónica y en 48 horas de manera presencial en función del resultado del COVID-19¹²³.

Las guías de la **OPS**¹⁶⁵ recomienda tener en cuenta para el manejo clínico de los pacientes los siguientes **FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD** por COVID-19: la **edad avanzada**, la **hipertensión**, la **obesidad**, la **diabetes**, la **enfermedad cardiovascular**, la **enfermedad pulmonar crónica** (por ejemplo, la obstructiva crónica y el asma), la **enfermedad renal crónica**, la **enfermedad hepática crónica**, la **enfermedad cerebrovascular**, el **cáncer** y las **enfermedades que producen inmunodeficiencia**. Recomendación Fuerte. Calidad de la evidencia: moderada y baja.

El mismo informe¹⁶⁵, sugiere monitorizar según su disponibilidad y el criterio clínico, los siguientes marcadores que han sido **ASOCIADOS CON UNA MAYOR MORTALIDAD** en pacientes críticos con COVID-19: **conteo elevado de leucocitos, deshidrogenasa láctica, fibrinógeno, troponina cardiaca, proteína C reactiva, creatinina, dímero D y ferritina**. Así mismo aquellos marcadores relacionados con infecciones secundarias como son la disminución de los **niveles de albúmina** y el **conteo de plaquetas**.

8.1.1. INDICACIONES DE INGRESO EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DESDE EL DE

La identificación temprana de aquellos casos con manifestaciones graves permite la realización de tratamientos de apoyo de manera inmediata y un ingreso (o derivación) seguro y rápido a la UCI. Como se ha comentado anteriormente, en las neumonías, la valoración de la gravedad se realizará mediante escalas como la PSI o la CURB-65. Estas escalas son útiles tanto en la decisión inicial de hospitalización como apoyo al juicio clínico. Pero, para valorar el ingreso en UCI se recomiendan los criterios ATS/IDSA que se especifican más adelante o un qSOFA ≥ 2 ^{123,213}.

En presencia de neumonía es importante identificar precozmente a los pacientes más graves y a los que pueden deteriorarse con rapidez y podrían ser subsidiarios de ingreso en UCI. Para ello, desde hace años se utilizan los criterios establecidos por la *ATS/IDSA (American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America)*²¹⁸ (**tabla 14**) ya que se han confirmado como una herramienta que pretende ayudar en la elección del ingreso en UCI y eliminar la variabilidad individual a la hora de tomar esta decisión^{123,213,218}.

Por otra parte, esta decisión de ingreso en la UCI vendrá determinada fundamentalmente por la presencia de shock séptico o fracaso respiratorio. El shock se diagnosticará cuando la presión arterial

media (PAM) sea igual o inferior a 65 mmHg o el lactato sanguíneo sea igual o superior a 2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia. En ausencia de mediciones de lactato los signos de hipoperfusión periférica junto con la presión arterial media se pueden utilizar para el diagnóstico. La escalas **SOFA** (tabla 15) y **qSOFA** (tabla 16) también puede ser de utilidad para la identificación de fracaso multiorgánico y condicionar el ingreso en la UCI.

Tabla 14: Criterios ATS/IDSA 2007 de ingreso en UCI de las neumonías graves. Adaptada de: Chalmers y col²¹⁸.

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Necesidad de ventilación mecánica ▪ Shock séptico con vasopresores 	▪ PAS < 90 mmHg (que requiere fluidoterapia agresiva)
	▪ Afectación multilobar (≥ 2 lóbulos) o bilateral
	▪ Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm
	▪ Confusión/desorientación
	▪ Urea ≥ 45 mg/dl (BUN ≥ 20 mg/dL)
	▪ PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 250
	▪ Leucopenia < 4.000. cel/mm ³
	▪ Trombocitopenia < 100.000. cel/mm ³
	▪ Hipotermia (temperatura < 36° C)

Se debe cumplir un criterio mayor o tres menores para indicar su ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
 ATS/IDSA: American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America); NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; PAS: presión arterial sistólica; rpm: respiraciones por minuto; PaO₂: presión arterial parcial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

Tabla 15. Escala S.O.F.A. (Sepsis- related Organ Failure Assessment)²¹⁹

Órgano	Puntos	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FiO ₂ o SatO ₂ /FiO ₂ **		≥ 400	< 400 221-301	< 300 142-220	< 200* 67-141	< 100* < 67
Coagulación Plaquetas: 10 ³ /mm ³		> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático Bilirrubina (mg/dl)		< 1,2	1,2 – 1,9	2 – 5,9	6 – 11,9	≥ 12
Cardiovascular Presión arterial (mmHg)		PAM ≥ 70	PAM < 70	DA < 5 o DBT	DA > 5,1-15 o N/A ≤ 0,1	DA > 15 o N/A > 0,1
Sist. nervioso central ECG		15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina (mg/dl) o diuresis (ml/día)		< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 < 500	≥ 5 < 200

* Respiratorio: las puntuaciones 3 y 4 se aplican solo si el enfermo recibe soporte ventilatorio.
** Si no se dispone de una gasometría arterial pero sí de pulsioximetría, una $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ de 235 equivale a una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 200, y una $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ de 315 equivale a una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 300
*** Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora para mantener la PAM > 65 mmHg. Dosis de fármacos vasoactivos en mcg/Kg/min.
PAM: presión arterial media; DA: dopamina; N/A: noradrenalina / adrenalina; ECG: escala coma de Glasgow.

Para definir los criterios clínicos que identifican los pacientes con infección y sepsis, es necesario una puntuación SOFA inicial de ≥ 2 para representar la existencia de disfunción orgánica.

8.2. ACTUACIÓN CON LOS CONTACTOS

Pascual Piñera Salmerón (INFURG-SEMES), González del Castillo Juan (INFURG-SEMES)

¿Cuáles son las indicaciones y actuación en el departamento de Emergencias con los posibles contactos de pacientes con COVID-19?

La forma de actuación ante los posibles contactos depende de varios factores, además de la definición de contacto estrecho asumida en cada país o territorio y la situación epidemiológica, recursos, decisiones o protocolos de cada país en relación a la vigilancia y estrategia de detección y control de casos y transmisión. Por ello, en este sentido habrá que tener en cuenta las directrices de la OMS y de cada Ministerio de Sanidad o Salud Pública. La definición y criterios para considerar la situación personal de contacto estrecho se encuentran descritos en la sección 3 de este documento (tabla de definiciones de casos y contactos en países de Latinoamérica y España)^{26, 35, 34}.

A modo de ejemplo, en un escenario y situación epidemiológica de control de la transmisión, se muestran las recomendaciones de julio de 2020 en España (sujetas a cambios según la evolución de la Pandemia)³⁴.

Estudio y seguimiento de los contactos estrechos

Tiene como objetivo realizar un diagnóstico temprano en los contactos estrechos que inicien síntomas y evitar la transmisión en periodo asintomático y paucisintomático. Para ello se clasifica como **contacto estrecho**³⁴:

- Cualquier persona que haya proporcionado cuidados a un caso: personal sanitario o socio-sanitario que no han utilizado las medidas de protección adecuadas, miembros familiares o personas que tengan otro tipo de contacto físico similar³⁴.
- Cualquier persona que haya estado en el mismo lugar que un caso, a una distancia menor de 2 metros (ej. convivientes, visitas) y durante más de 15 minutos³⁴.
- Se considera contacto estrecho en un avión, tren u otro medio de transporte de largo recorrido (y siempre que sea posible el acceso a la identificación de los viajeros) a cualquier persona situada en un radio de dos asientos alrededor de un caso y a la tripulación o personal equivalente que haya tenido contacto con dicho caso (**figura 14**)³⁴.

- El periodo a considerar será desde 2 días antes del inicio de síntomas del caso hasta el momento en el que el caso es aislado. En los casos asintomáticos confirmados por PCR, los contactos se buscarán desde 2 días antes de la fecha de diagnóstico³⁴.

Las personas que ya han tenido una infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR en los meses anteriores estarán exentas de hacer cuarentena³⁴.

Manejo de los contactos:

Ante cualquier caso sospechoso, está indicado iniciar la identificación y control de sus contactos estrechos convivientes, recomendándoles evitar salidas del domicilio. La identificación y control del resto de contactos estrechos (no convivientes) se podrá demorar hasta que el caso sea clasificado como caso confirmado con infección activa, a consideración de la comunidad autónoma correspondiente, siempre que dicha confirmación pueda garantizarse en el plazo de 24-48 horas. Si la PCR del caso sospechoso resultara negativa, se suspenderá la cuarentena de los contactos³⁴.

Cualquier persona que sea identificada como contacto estrecho deberá ser informada y se iniciará una vigilancia activa o pasiva, siguiendo los protocolos establecidos en cada comunidad autónoma. Se recogerán los datos epidemiológicos básicos de la forma en que cada comunidad autónoma haya establecido, así como los datos de identificación y contacto de todas las personas clasificadas como contactos. Se proporcionará a todos los contactos la información necesaria sobre el COVID-19, los síntomas de alarma y los procedimientos a seguir durante el seguimiento³⁴.

Las actuaciones sobre los contactos estrechos serán las siguientes:

- Se indicará vigilancia y cuarentena durante los 14 días posteriores al último contacto con un caso confirmado. Si no se puede garantizar la cuarentena de los contactos de forma rigurosa, se recomienda realizarla en instalaciones de la comunidad preparadas para ello³⁴.
- Se recomienda la realización de PCR a los contactos estrechos con el objetivo principal de detectar precozmente nuevos casos positivos. En este sentido, la estrategia más efectiva sería realizar la PCR en el momento de la identificación del contacto, independientemente del tiempo transcurrido desde el último contacto con el caso. Se podrá priorizar la realización de esta prueba a personas vulnerables, personas que atienden a personas vulnerables, convivientes o personal sanitario de centros sanitarios o sociosanitarios o esencial o a quien considere la CCAA en su estrategia. Si el resultado de esta PCR es negativo se continuará la cuarentena hasta el día 14. De forma adicional, y con el objetivo de poder reducir la duración de dicha cuarentena, podría realizarse una PCR transcurridos 10 días del último contacto con el caso, pudiendo suspenderse la cuarentena en caso de resultado negativo³⁴.

- En caso de ser convivientes y no poder garantizar el aislamiento del caso en las condiciones óptimas, la cuarentena se prolongará 14 días desde el final del aislamiento del caso³⁴.
- Se indicará al contacto que durante la cuarentena permanezca en su domicilio, preferentemente en una habitación individual, y que restrinja al mínimo las salidas de la habitación, que siempre se realizarán con mascarilla quirúrgica. También se le pedirá que restrinja al máximo posible el contacto con convivientes. El contacto se deberá organizar para no realizar ninguna salida fuera de su casa que no sea excepcional durante su periodo de cuarentena³⁴.
- Se le indicará la realización frecuente de lavado de manos (con agua y jabón o soluciones hidroalcohólicas) especialmente después de toser, estornudar y tocar o manipular pañuelos u otras superficies potencialmente contaminadas³⁴.
- Estas personas deben estar localizables a lo largo del periodo de seguimiento³⁴.
- Todos los contactos deben evitar la toma de antitérmicos sin supervisión médica durante el periodo de vigilancia para evitar enmascarar y retrasar la detección de la fiebre³⁴.
- Si el contacto presentara algún síntoma de caso sospechoso en el momento de su identificación, se manejará de la forma establecida para los casos sospechosos. Igualmente, si durante el seguimiento el contacto desarrollara síntomas, pasará a ser considerado caso sospechoso, deberá hacer autoaislamiento inmediato en el lugar de residencia y contactar de forma urgente con el responsable del Sistema de Salud que se haya establecido para su seguimiento³⁴.
- Si cualquier PCR realizada a los contactos diera positiva, el contacto pasaría a ser considerado caso confirmado realizando autoaislamiento inmediato en el lugar de residencia o donde las autoridades sanitarias establezcan. Adicionalmente, deberá realizarse la identificación de sus contactos estrechos³⁴.
- Si el contacto sigue asintomático al finalizar su periodo de cuarentena podrá reincorporarse a su rutina de forma habitual. En caso de que las medidas establecidas para el seguimiento de un contacto conlleven la imposibilidad de que éste continúe con su actividad laboral, deberá comunicarse, por el procedimiento establecido en la normativa, dicha contingencia a la empresa o a su servicio de prevención³⁴.

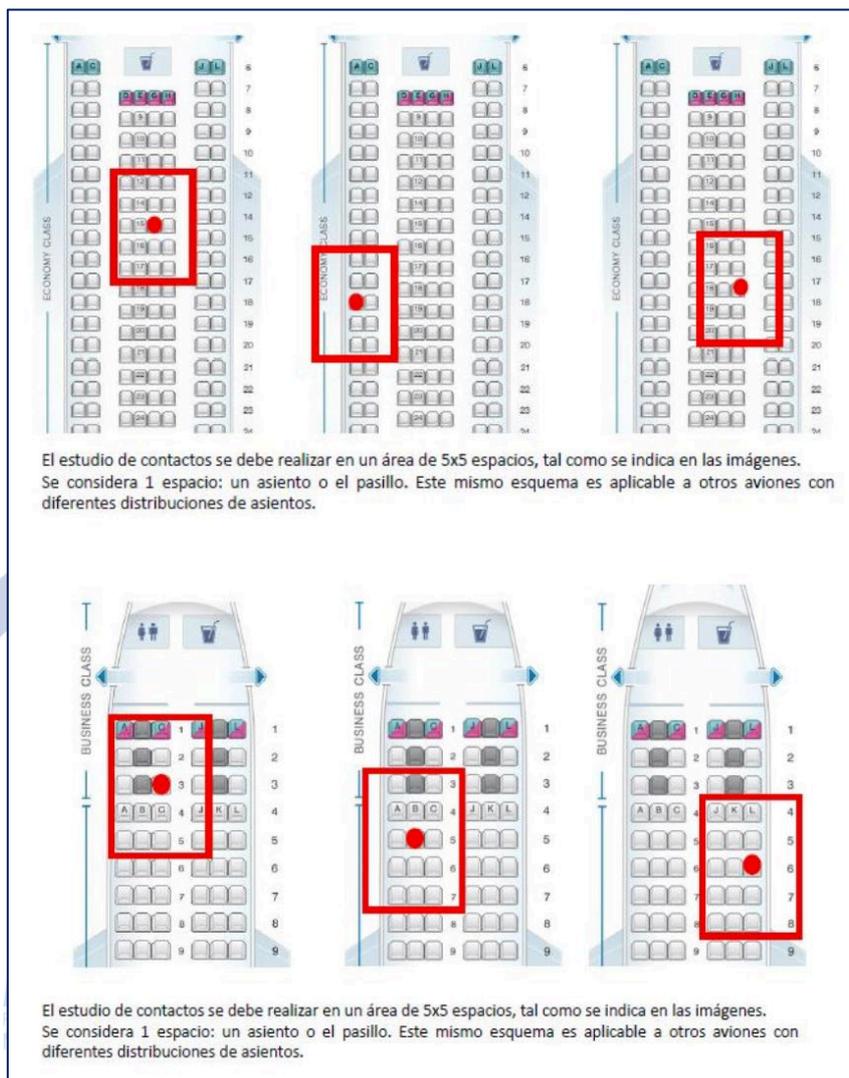


Figura 14. Distribución de los pasajeros a identificar como contacto estrecho en un avión

NOTA: Los criterios de esta sección, deben servir como una guía para la evaluación. Las autoridades de salud pública de cada país o región valorarán con los profesionales asistenciales el cumplimiento de los criterios de forma individualizada. Esta información podrá evolucionar en función de la nueva información disponible, y de acuerdo con los escenarios de riesgo epidemiológico en el país.

9. REORGANIZACIÓN DE LOS SERVICIOS DE URGENCIAS PARA AFRONTAR LA PANDEMIA

González del Castillo Juan (INFURG-SEMES), Piñera Salmerón Pascual (INFURG-SEMES), García Darío Eduardo (SAE); Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES)

9.1. CIRCUITOS ALTERNATIVOS DE ATENCIÓN DE PACIENTES

González del Castillo Juan (INFURG-SEMES), Piñera Salmerón Pascual (INFURG-SEMES)

¿Cuáles son las medidas organizativas a tomar en el departamento de Emergencias mientras que se mantenga la pandemia por COVID-19?

Es muy importante establecer dos circuitos diferenciados y separados desde la entrada de los pacientes a los servicios de urgencias (SU), que garanticen el poder evitar el contacto con otros pacientes que se encuentren o ingresen en el SU⁵¹.

El principio a seguir debe ser el de **identificar, aislar e informar**. Lo ideal es habilitar dos entradas al SU distintas, una para pacientes con patología respiratoria y otra para el resto de los motivos de consulta. El servicio de admisión y el triaje también deben ser diferentes para cada circuito¹²³.

Figura 15. Herramienta para la detección de casos en investigación de COVID-19 en los SU¹²³.



Como consideraciones generales se recomienda la publicación de información visual (carteles, folletos, etc.) en lugares estratégicos para proporcionar a los pacientes las instrucciones sobre higiene de manos, higiene respiratoria y tos. Asimismo, se recomienda disponer de dispensadores con solución hidroalcohólica al alcance de los pacientes y el personal y ofrecer mascarillas quirúrgicas a aquellos que acuden al centro de salud con síntomas de infección respiratoria aguda^{34,123}.

El procedimiento de identificación debería comenzar en el primer contacto con los pacientes que acuden a los SU. En función de las características de los diferentes SU esto puede ocurrir en la zona administrativa del Servicio de Admisión o en el triaje o incluso en la misma puerta de entrada al hospital (al SU)^{26,123}.

Si el primer contacto se produce en el Servicio de Admisión, y considerando que se trata de personal que no es del sistema de salud, las preguntas se limitarán al criterio epidemiológico con cuestiones del tipo “¿Ha realizado algún viaje en las últimas dos semanas?” o “¿En qué lugares ha estado?” tras averiguar el motivo de consulta del paciente. Si el criterio epidemiológico es positivo, se derivará al paciente al circuito de aislamiento con el fin de evitar el contacto con las personas que están siendo atendidas en el circuito convencional, evitando su exposición innecesaria. El personal que le traslade hasta al circuito de aislamiento llevará una mascarilla quirúrgica y guantes^{51,123}. Si el criterio epidemiológico es positivo, se le invitará al paciente a que se coloque una mascarilla tipo quirúrgica y a realizar lavado de manos con solución hidroalcohólica. Se derivará al paciente al circuito de aislamiento con el fin de evitar el contacto con las personas que están siendo atendidas en el circuito

convencional, evitando su exposición innecesaria. El personal que le traslade hasta al circuito de aislamiento llevará una mascarilla quirúrgica y guantes^{34,123}.

Una vez en el circuito de aislamiento el trabajador de salud puede completar el triaje y la anamnesis para verificar que el paciente cumple los criterios epidemiológicos y clínicos. A diferencia del caso previo, dado que el triaje está realizado por trabajador de salud, la identificación debe ser completa y basada tanto en la definición epidemiológica como clínica indagando sobre la presencia de síntomas de infección viral o síntomas respiratorios y viajes recientes a zonas de riesgo o contacto con casos de COVID-19^{15,26,123,34}. Si el caso es detectado en el triaje, se invitará al paciente a que se coloque una mascarilla tipo quirúrgica y a realizar lavado de manos con solución hidroalcohólica y pasará en ese momento al circuito de aislamiento del SU^{15,123}.

Una vez el paciente se encuentra en el circuito de aislamiento, se realizará una anamnesis poniendo especial hincapié en la valoración clínica y la historia epidemiológica (fechas concretas, exposiciones de riesgo, etc.). Si el paciente cumple criterios de “caso en investigación”, se comunicará a Salud Pública correspondiente^{15,26}.

Al circuito de aislamiento no deberán pasar los familiares o acompañantes del paciente, que serán informados del procedimiento a seguir. En los casos de menores o pacientes que requieran acompañamiento, el paciente tendrá derecho a dicho acompañamiento y deberán adoptarse las medidas necesarias para su protección mediante la utilización de equipos de protección individual adecuados^{26,123}.

En las zonas donde exista transmisión comunitaria del virus se recomienda establecer dos circuitos asistenciales diferenciados desde el primer momento, habilitando dos entradas al servicio de urgencias distintas, una para pacientes con patología respiratoria y otra para el resto de los motivos de consulta. El servicio de admisión y el triaje también deben ser diferentes para cada circuito^{15,123}.

Deberá colocarse carteles fuera del hospital para indicar la puerta de entrada adecuada a los pacientes, dirigiendo a la entrada del circuito de aislamiento a los que presenten fiebre, tos o sensación de falta de aire. Tanto en el triaje convencional como en el del circuito de aislamiento se hará una anamnesis más completa indagando sobre la presencia de síntomas de infección respiratoria. Si se confirma la sospecha infección respiratoria el paciente deberá ser evaluado en el circuito de aislamiento y se le suministrará una mascarilla quirúrgica y a realizar lavado de manos con solución hidroalcohólica. De lo contrario deberá conducirse al circuito convencional^{35,123,34}.

9.2. MEDIDAS DE PROTECCIÓN PARA EL PERSONAL SANITARIO

García Darío Eduardo (SAE); Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES), González del Castillo Juan (INFURG-SEMES), Piñera Salmerón Pascual (INFURG-SEMES)

¿Cuáles son las medidas preventivas a tomar en el Departamento de Emergencias para el control de la infección y aislamiento mientras que se mantenga la pandemia por COVID-19?

¿En la atención de pacientes adultos con infección con COVID-19, el **distanciamiento mayor a 1 metro** comparada con un distanciamiento menor a 1 metro ¿es más eficaz en la prevención de riesgo de infección?

¿En la atención de pacientes adultos con infección con COVID-19, la utilización de **máscaras faciales** comparada con la no utilización ¿es más eficaz en la prevención de riesgo de infección?

¿En la atención de pacientes adultos con infección con COVID-19, la utilización de **protección ocular** comparada con la no utilización ¿es más eficaz en la prevención de riesgo de infección?

¿En la atención de pacientes adultos con infección con COVID-19, la utilización de **equipos de protección personal** comparada con la no utilización de EPP completos, ¿previene la infección por exposición a fluidos corporales contaminados en el personal de asistencia sanitaria?

Ser un trabajador de salud que brinda atención sanitaria durante la pandemia es uno de los mayores riesgos de contraer la infección. Según la evidencia actual, el SARS-CoV-2 se transmite entre las personas a través del contacto cercano y las gotas y la transmisión por el aire puede ocurrir durante los procedimientos de generación de aerosoles (PGA).

Los procedimientos más frecuentes que generan aerosoles son la intubación orotraqueal, extubación, aspiración de vía aérea abierta, broncoscopia, ventilación manual previa a la intubación endotraqueal, fisioterapia respiración, desconexión del paciente del ventilador, ventilación no invasiva con presión positiva, traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, necropsia que involucra tejido pulmonar, recolección de muestra para diagnóstico etiológico^{15,26,34,35,165}.

Los PGA tienen un papel fundamental en la diseminación de la enfermedad, así como las manos contaminadas de los trabajadores de salud y superficies. Esto puede ser interrumpido, con uso adecuado de respiradores por todos los profesionales de salud durante la realización de PGA y con la higiene de las manos de acuerdo con los cinco momentos de la OMS^{15,26}.

9.2.1. TRANSMISIÓN DE INFECCIÓN EN LOS EQUIPOS DE SALUD

En **China**, en febrero de 2020, más de dos mil casos de infección por el SARS-CoV-2 fueron confirmados entre los profesionales sanitarios de 476 hospitales en China, el 88% de ellos de la provincia de Hubei²²⁰.

Según el estudio de **Wang**²²¹, el **29% de los pacientes** confirmados con SARS-CoV-2 son profesionales de la salud y el 12% son pacientes hospitalizados, lo que sugiere una tasa de propagación nosocomial alarmante del 41%²²¹.

El estudio de **Weissman**²²², encontró un aumento del riesgo absoluto del 10% (estudios de cohortes) y el 15% (estudios de casos y controles) para la transmisión de infecciones asociadas al SARS-CoV-2 al personal de atención médica que realiza la intubación. Aproximadamente el 8% de los pacientes requerirá intubación endotraqueal y ventilación mecánica²²².

Un informe del 22 de abril del 2020, publicado por la **OMS**²²³ advierte que unos 22.073 casos de infección por SARS-CoV-2 entre el TS de 52 países.

En **Inglatera**, *The Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)* elaboró un informe²²⁴ de situación del 15 abril del 2020 informó 634 infecciones por SARS-CoV-2 en el TS, lo que representaba el 15.97% (634/3.971) de todas las infecciones en ese momento²²⁴.

En **EE.UU**, un estudio del **CDC COVID-19 Response Team**²²⁵, encontró que 9.282 personas del equipo de salud de los EE.UU presentaron infección confirmada con SARS-CoV-2, es probable que esto sea una subestimación, porque solo estaba disponible para el 16% de los casos reportados en todo el país y los profesionales de la salud con infecciones leves o asintomáticas también podrían tener menos probabilidades de someterse a pruebas diagnósticas. Se estimó en un **2.94%** (9.282 de 315.531) de los casos reportados del TS, sin embargo, entre los estados con informes más completos sobre el estado del ES, **representó el 11.11%** (1.689 de 15.194) de los casos reportados. Por otra parte el 8% del TS estuvieron asintomáticos. La mayoría del TS con SARS-COV-2 (6.760 personas; 90%) no fue hospitalizado; presentando 27 fallecidos.

Según el comunicado de prensa realizado en Ginebra, por el **Consejo Internacional de Enfermeras (CIE)** informó que si bien no hay ningún registro sistemático y estandarizado del número de enfermeras y trabajadores sanitarios que han contraído la enfermedad o han muerto por ella. Estima que más de 230.000 personal sanitario han contraído la enfermedad y más de 600 enfermeros han fallecido²²⁶. estimando que el 7% de todos los casos de COVID-19 en todo el mundo afectan a personal sanitario²²⁶.

En **Argentina**, al 6 de mayo del 2020, se informó que 841 personas del equipo de salud presentaron infección confirmada con SARS-COV-2, se estimó una **prevalencia del 16.7%** de los casos reportados, con 9 fallecidos²²⁷.

En **Ecuador**, al 3 de mayo del 2020, se informó que 3.469 personas del equipo de salud presentaron infección confirmada con SARS-COV-2, se estimó una **prevalencia del 16.59%** (3.469 de 20.937 personas) de los casos reportados, con 24 fallecidos²²⁸.

En **Colombia**, al 5 de mayo del 2020, se informó que 560 personas del equipo de salud presentaron infección confirmada con SARS-COV-2, se estimó una **prevalencia del 6.50%** (560 de 8.613 personas) de los casos reportados, con 8 fallecidos²²⁹.

En **España**, al 10 de mayo del 2020 el Ministerio de Sanidad confirmó que el TS afectado (48.046 personas) supone hasta el 20% del total de casos registrados en España²³⁰.

La protección del TS es crucial para prevenir la infección y la transmisión de la COVID-19. El alto número de infecciones entre el TS confirma la necesidad y la urgencia de tomar todas las medidas dirigidas a proteger al TS^{231,220}.

9.2.2. MEDIDAS GENERALES

Cada hospital deberá establecer su propio procedimiento específico de aislamiento. Asimismo, es recomendable el establecimiento de un circuito de evacuación del material utilizado que pueda generarse en la dicha zona. Si las condiciones de los centros lo permiten, tal y como ya se ha comentado, se puede valorar establecer dos circuitos diferenciados: uno para pacientes con patología respiratoria y otro para el resto de motivos de consulta. Estos circuitos deberán indicarse con las señales adecuadas. Si existe la posibilidad, el servicio de admisión y el triaje serán diferentes y ambos circuitos contarán con aparato de radiología simple y ecógrafo propios^{51,123}.

Se recomienda disponer de dispensadores con solución hidroalcohólica al alcance de los pacientes y el personal y ofrecer mascarillas quirúrgicas a aquellos que acudan al centro sanitario con síntomas de infección respiratoria aguda^{51,123}.

Se recomienda la publicación de información visual (carteles, folletos, etc.) en lugares estratégicos para proporcionar a los pacientes las instrucciones sobre higiene de manos o higiene respiratoria y tos^{51,123}.

Al circuito de aislamiento no deberán pasar los familiares o acompañantes del paciente, que serán informados del procedimiento a seguir. En los casos de menores o pacientes que requieran acompañamiento, el paciente tendrá derecho a dicho acompañamiento y deberán adoptarse las medidas necesarias para su protección mediante la utilización de equipos de protección individual adecuados^{51,123}.

A la llegada de un paciente, tras el establecimiento de la sospecha clínica, se le instará que se coloque una mascarilla tipo quirúrgica y se derivará al circuito de aislamiento con el fin de evitar el contacto con las personas que están siendo atendidas en el circuito convencional. El personal que le traslade hasta al circuito de aislamiento llevará una mascarilla quirúrgica^{51,123}.

Tras el abandono del paciente del circuito de aislamiento se deberá proceder a la desinfección de superficies, mobiliario no metálico y exterior de contenedores de residuos con lejía (solución de hipoclorito sódico que contenga 5.000 ppm de cloro activo, dilución 1:10 de un producto con hipoclorito en una concentración 40-50 gr/litro preparada recientemente, al menos durante 1 hora)^{51,123}.

La desinfección de mobiliario metálico, debido al efecto corrosivo de la lejía, se realizará preferentemente con toallitas desinfectantes o en su defecto con el desinfectante de superficies disponible en el hospital. Todo el material desechable que quedó dentro de la habitación (jabón, papel, guantes, etc.) incluso aunque no se haya abierto, debe ser desechado. El personal de limpieza deberá utilizar el mismo EPI recomendado para los trabajadores sanitarios²⁶.

Mientras dure el aislamiento, los residuos se consideran residuos de Clase III o como residuos biosanitarios especiales (se considerarán como residuos biosanitarios especial del Grupo 3, similar a la tuberculosis). Si el caso es descartado los residuos se tratarán de la forma habitual²⁶.

El trabajador de salud (TS), y otros trabajadores esenciales, están en la primera línea de respuesta a la epidemia por SARS-CoV-2 y, como tal, están más expuestos a situaciones de potencial exposición, que los ponen en riesgo de infección, además, están enfrentando grandes cargas de trabajo^{231,220}.

La transmisión de COVID-19 a los profesionales de salud están asociada con el manejo y atención de los pacientes infectados con COVID-19 como de manera horizontal, entre el TS^{231,232}. Esta puede ocurrir y puede ser amplificada por el incumplimiento de las precauciones estándar y las basadas en mecanismos de transmisión, especialmente en entornos sanitarios^{231,232}.

Es responsabilidad de la autoridad sanitaria local asegurar el cumplimiento de las normativas vigentes y de las autoridades de la institución la provisión al TS tanto de equipos de protección personal (EPP) adecuados en cantidad suficiente como también de la capacitación oportuna para su uso racional y correcto^{231,233}.

Controlar las exposiciones a riesgos laborales es una forma fundamental de proteger al personal. Convencionalmente, se ha utilizado una jerarquía para lograr controles factibles y efectivos^{231,234}. Se pueden implementar múltiples estrategias de control de forma simultánea o secuencial^{231,234}. Esta jerarquía se puede representar de la siguiente manera: eliminación, sustitución, controles de ingeniería, controles administrativos, equipo de protección personal (EPP)^{231,234}. La eliminación (hacer desaparecer físicamente el peligro) y la sustitución (reemplazar el peligro) no suelen ser opciones para entornos de atención médica^{231,234}.

9.2.3. EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL (EPP)

9.2.3.1. Distanciamiento

En la atención de pacientes adultos con infección con COVID-19, el distanciamiento mayor a 1 metro ¿es más EFICAZ en la prevención de riesgo de infección?

El metaanálisis (MA) de **Chu y col**,²³⁵ 172 estudios observacionales, y se incluyeron 44 estudios para el metaanálisis (25.697 participantes con COVID-19, SARS o MERS). Observó una fuerte asociación

entre el distanciamiento físico en un metro o más y el riesgo de infección, Riesgo Relativo (RR) 0,30; Intervalo de confianza (IC95%) 0,20 a 0,44; esta asociación se observó independiente del agente viral causante.

9.2.3.2. Lavado de manos

Un pilar de las medidas de prevención de infecciones es la **higiene de manos**, medida económica, sencilla y genera efectos benéficos tanto en el trabajador de la salud, como en los pacientes, disminuyendo no la transmisibilidad de SARS-CoV-2³⁹. Está basado en los 5 momentos del escritos por la **OMS**^{236,237}, antes de tocar al paciente, antes de realizar una tarea limpia/séptica, después de estar expuestos a líquidos corporales, después de tocar al paciente, después de estar en contacto con el entorno del paciente^{236,237}. Es de suma importancia realizar los pasos necesarios para garantizar la higiene de las manos²³⁸.

El profesional sanitario debe lavarse las manos al menos 20-30 segundos con agua y jabón o desinfectarse las manos con desinfectante para manos a base de alcohol al 60-95%. Si las manos se contaminaron visiblemente, deben lavarse con agua y jabón²³⁸.

9.2.3.3. Guantes

Clásicamente se dividen en 4 tipos de guantes: de vinilo (se utiliza para protección a exposición mínima a sangre / fluidos corporales y / o agentes infecciosos, contacto con ácidos y bases fuertes, sales, alcoholes) y son para tareas de corta duración y protección para el personal con degradación cutánea documentada; látex (se utiliza para actividades que requieren esterilidad y protección a exposición intensa a sangre / fluidos corporales y / o agentes infecciosos, contacto con ácidos y bases débiles, alcoholes); nitrilo (se utiliza para protección a exposición intensa a sangre / fluidos corporales / agentes infecciosos, tareas de mayor duración, tareas con alto estrés en el guante, tareas que requieren destreza adicional, agentes químicos y quimioterapéuticos), recomendado para contacto con aceites, grasas, ácidos, bases, y es el reemplazo preferido para guantes de vinilo cuando ocurre una alergia o sensibilidad documentada, Neopreno (reemplazo de guantes estériles para látex cuando ocurre una alergia o sensibilidad documentada), recomendado para el contacto con ácidos, bases, alcoholes, grasas, aceites, fenol, éteres de glicol^{231,239}.

9.2.3.4. Batas antifluído/delantal impermeable

El uso de **batas antifluído/delantal impermeable**, la OMS^{231,240} recomienda en caso de riesgo de salpicaduras con secreciones o fluidos sobre la ropa del personal sanitario, en caso de pacientes con infección comprobada o sospechosa por SARS CoV-2, sugiere usar siempre en conjunto con las precauciones por gotitas y las precauciones estándar, cuando se va a tener contacto directo con un

paciente^{231,240}. En caso de pacientes con infección comprobada o sospechosa por SARS-CoV-2, recomendamos el EPP completo, cuando se va a tener contacto directo^{231,241}.

9.2.3.5. Mascaras faciales / Protección ocular

En la atención de pacientes adultos con infección con COVID-19, la utilización de máscaras faciales comparada con la no utilización ¿es más EFICAZ en la prevención de riesgo de infección?

El mismo MA de **Chu y col**,²³⁵ concluyó que las mascarillas faciales (N95 o respiradores similares, o las mascarillas quirúrgicas o de algodón reutilizables) podrían provocar una gran reducción del riesgo de infección RR 0,34; IC95% 0,26 a 0,45; esta asociación fue más fuerte en contextos de atención a la salud (RR 0,30; IC95% 0,22 a 0,41). La asociación con la protección fue más fuerte para respiradores tipo N95 o similares (4 E.Observ.; OR ajustado 0,04; IC95% 0,004 a 0,30). Tanto las mascarillas N95 como las quirúrgicas presentaban una asociación más fuerte con la protección frente a los virus analizados en comparación a las mascarillas de una sola capa.

En la atención de pacientes adultos con infección con COVID-19, la utilización de protección ocular comparada con la no utilización ¿es más EFICAZ en la prevención de riesgo de infección?

El mismo MA de **Chu y col**,²³⁵ concluyó que la protección ocular también se asoció con menor infección (13 E.Observ.; n=701; RR 0,34; IC95% 0,26 a 0,45).

9.2.3.6. Colocación y Retiro del EPP

El EPP puede estar constituido por: mascarilla quirúrgica o mascarilla auto-filtrante que cumpla la norma N95, FFP2 o FFP3, o una norma equivalente, Bata anti-fluido/Delantal impermeable, Guantes desechables, Protección ocular (gafas o pantalla facial), Gorro, Botas quirúrgicas/cubrezapatos)^{234,222,242,243}.

Retire con seguridad el EPP para evitar la autocontaminación. Cualquier superficie de trabajo utilizada para posicionar las vías respiratorias / equipo de reanimación, deberá limpiarse de acuerdo con las pautas locales. Deseche o limpie todo el equipo utilizado durante la RCP siguiendo las recomendaciones del fabricante y las pautas locales de la institución²⁴⁴⁻²⁴⁸. Realice un informe al final de cada procedimiento. Esto fomenta las mejoras y el crecimiento del equipo.

Todos los equipos involucrados en el cuidado de pacientes con COVID-19 sospechoso o confirmado deben realizar lo antes posible simulaciones para entrenar la colocación y extracción correctas de la atención de EPP y PCR.

Use y deseche todos los EPP (gafas, máscara, guantes y bata hidrórepelente) de acuerdo con las instrucciones y la capacitación proporcionadas. Se recomienda usar guantes desechables y mascarilla n°95 o respirador de nivel superior (ofrecen un mayor nivel de protección cuando se realiza un

procedimiento de generación de aerosoles), repelente de líquidos y, si está disponible, se debe usar un delantal de plástico desechable y protección ocular desechable (como visera y gafas). Lávese bien las manos con agua y jabón antes de ponerse y después de quitarse el EPP^{231,244-253}.

Las guía recientemente publicada de la OPS¹⁶⁵, recomienda para los trabajadores de la salud en contacto con pacientes con COVID-19 que realizan procedimientos que generan aerosoles, usar máscaras de respiración ajustadas (mascarillas respiratorias N-95, FFP2 o equivalentes), en lugar de mascarillas quirúrgicas, además de otros equipos de protección personal (guantes, bata y protección para los ojos como caretas protectoras o gafas de seguridad)¹⁶⁵.

Protocolo para Ponerse el EPP²³¹:

- Póngase ropa de trabajo especial y zapatos de trabajo
- Lávese las manos
- Póngase un gorro quirúrgico desechable
- Póngase una mascarilla de protección médica (N95)
- Póngase guantes desechables de látex por dentro
- Póngase gafas y ropa de protección (nota: si usa ropa de protección sin cubrepies, póngase también fundas de botas impermeables por separado)
- Póngase una bata de aislamiento desechable (si es requerida en la zona de trabajo específica)
- Póngase una mascarilla de protección facial/respirador purificador de aire motorizado (si es requerida en la zona de trabajo específica)
- Póngase guantes de látex desechables por fuera

Protocolo para retiro del EPP²³¹:

- Lávese las manos y elimine los fluidos corporales visibles y los contaminantes de la sangre de la superficie exterior de ambas manos
- Lávese las manos, cambie los guantes exteriores por otros nuevos
- Quítese el respirador purificador de aire motorizado o la mascarilla/mascarilla integral con filtro autoaspirante (si se utiliza)
- Lávese las manos
- Quítese las batas desechables junto con los guantes exteriores (si se utilizan)
- Lávese las manos
- Póngase guantes exteriores
- Lávese las manos

- Quítese la ropa protectora junto con los guantes exteriores (para los guantes y la ropa protectora, de la vuelta al revés, mientras los enrolla) (nota: si se utiliza, quítese las cubiertas de las botas impermeables junto con la ropa)
- Lávese las manos
- Quítese las gafas protectoras
- Lávese las manos
- Quítese la mascarilla
- Lávese las manos
- Quítese el gorro
- Lávese las manos
- Quítese los guantes de látex desechables interiores
- Lávese las manos

9.2.4. RECOMENDACIONES PARA ELIMINAR PRUEBAS Y TRATAMIENTOS INNECESARIOS

La iniciativa **Choosing Wisely**²³⁹, junto con sociedades científicas clínicas desarrollaron recomendaciones para eliminar pruebas y tratamientos innecesarios. Junto con la *High Value Practice Academic Alliance* (Alianza Académica de Prácticas de Alto Valor - consorcio de centros médicos académicos de EE.UU y Canadá), propusieron una lista de cinco prácticas de uso excesivo en la medicina hospitalaria que puede provocar daños tanto en los pacientes como en el trabajador de salud en la pandemia de COVID-19. Las siguientes recomendaciones dirigidas al trabajador de salud se aplican a todos los pacientes con infección o sospecha de infección por SARS-CoV-2 en el entorno hospitalario:

- No solicite analíticas sanguíneas no urgentes en extracciones de sangre diferentes si se pueden agrupar.
- No utilice broncodilatadores a menos que haya una enfermedad obstructiva activa de las vías respiratorias y, si es necesario, utilice inhaladores de dosis medida en lugar de nebulizadores.
- No utilice la radiografía de tórax pósterio-anterior y lateral como prueba de imagen inicial. En su lugar, utilice una radiografía de tórax portátil.
- A menos que sea necesario, evite las evaluaciones presenciales y favorezca la comunicación virtual.
- No retrase las conversaciones acerca de los objetivos de atención en salud en pacientes hospitalizados que tienen pocas probabilidades de beneficiarse de los tratamientos de soporte vital.

NOTA: Los criterios de esta sección, deben servir como una guía para la evaluación. Las autoridades de salud pública de cada país o región valorarán con los profesionales asistenciales el cumplimiento de los criterios de forma individualizada. Esta información podrá evolucionar en función de la nueva información disponible, y de acuerdo con los escenarios de riesgo epidemiológico en el país.

10. RECOMENDACIONES PARA REANIMACION CARDIOPULMONAR EN PACIENTES CON SOSPECHA O CONFIRMACIÓN DE COVID-19

García Darío Eduardo (SAE) / Guimarães Hélio Penna (ABRAMEDE) / Julián-Jiménez Agustín (INFURG-SEMES) / Maldonado Augusto (SEMED)

Las **causas mas frecuentes** de un paro cardiorespiratorio (PCR) en un paciente con COVID-19 son la hipoxia como evento terminal de la falla respiratoria y las arritmias ventriculares (tipo FV o TVSP) como manifestación de miocarditis viral, y/o por el uso de medicamentos^{244,245,254-257}.

Los pacientes graves con COVID-19 positivo que sufren un PCR, tienen un pronóstico muy desfavorable, **Shau y col**,²⁵⁸ evaluaron 136 pacientes con neumonía severa por COVID-19, que presentaron un paro cardiorespiratorio intrahospitalario (PCR-IH), 119 (87.5%) fueron de causa respiratoria. Cuyo ritmo inicial fue asistolia en 122 (89.7%), actividad eléctrica sin pulso en 6 (4.4%) y fibrilación ventricular/taquicardia ventricular sin pulso (FV/TVSP) en 8 (5.9%). Observaron que sólo 4 (2.9%) pacientes sobrevivieron al menos 30 días, y solamente uno de ellos tuvo un pronóstico neurológico favorable.²⁵⁸ Por otra parte, **Wang y col**²²¹, describieron una serie de 138 pacientes hospitalizados por COVID-19, de los cuales el 16.7% de los pacientes desarrollaron arritmias y 7.2% lesión cardiaca aguda. En consecuencia, la mayoría de los casos de PCR (aproximadamente el 90%), presentan un **ritmo no desfibrilable** por hipoxemia²⁵⁹.

Otros puntos importantes, en relación con la atención al PCR en contexto de la pandemia por COVID-19 es importante recalcar:

Tanto en la **identificación del PCR**, en la **valoración del estado de conciencia**, y en la **detección de signos vitales**, evitar la aproximación a la vía aérea^{244,245,254-257,260}.

Llamar y sacudir al paciente. se debe realizar de forma precoz y sin establecer contacto con la vía aérea²⁶⁰.

El riesgo de contagio durante una RCP es extremadamente alto, por el riesgo de generar durante el procedimiento aerosoles (aislamiento vía área, compresiones torácicas, etc).

Dado a la alta probabilidad de portadores asintomáticos. Un paciente sin diagnóstico de COVID-19 puede ser positivo y ser contagioso, por lo tanto, ante un RCP considerar a todos los pacientes como COVID-19 positivos^{110,260}. Por eso, el uso de **EQUIPO DE PROTECCIÓN DE PERSONAL (EPP)** es mandatorio y garantiza protección durante la RCP. Es mejor perder unos segundos en garantizar la protección del equipo que iniciar maniobras de RCP sin la protección adecuada.

Secuencia de RCP en legos^{249,250,259-279}: las recomendaciones generales para el tratamiento de los pacientes sin COVID-19 confirmado pueden necesitar un ajuste según el riesgo local²⁵⁹.

- Evalúe seguridad de la escena: asegúrese de que usted, la víctima y cualquier otro testigo estén seguros.
- Evalúe a la Víctima, ¿no responde y no respira con normalidad?,
- Para minimizar el riesgo de infección, evitar la aproximación a la vía aérea, no abra las vías respiratorias y no coloque la cara junto a la boca o nariz de la víctima²⁵⁹.
- Los reanimadores legos deben considerar colocar un paño o toalla sobre la boca y nariz de la persona antes de realizar compresiones torácicas y desfibrilación. Esto puede reducir el riesgo de propagación del virus en el aire durante las compresiones torácicas²⁵⁹.
- Llame/Active al Sistema de Emergencias.
- Solicite un DEA. Desfibrilación precoz con parches para reducir el riesgo de contagio²⁶⁰.
- Inicie RCP con **compresiones solamente**, se deben minimizar las interrupciones durante las compresiones.
- La ventilación boca a boca y el uso de una máscara de bolsillo están **prohibidos**^{172,244 -250,260,280,281}.
- En cuanto llegue el DEA, enciéndalo y siga sus instrucciones.
- Después de realizar RCP, los reanimadores legos deben, tan pronto como sea posible, lavarse las manos con agua y jabón o desinfectarlas con solución hidroalcohólica y ponerse en contacto con las autoridades sanitarias locales para solicitar información sobre la vigilancia después de haber estado en contacto con una persona con sospecha o confirmación de COVID-19²⁵⁹.

Recomendaciones de RCP en primeros respondedores^{249,250,259-262}.

- El riesgo de COVID-19 debe ser evaluado por el personal de emergencias lo antes posible^{249,250,259-262}.
- El personal sanitario debe usar el EPP con protección aérea^{249,250,259-262}.
- Los socorristas o voluntarios capacitados deben ser enviados o alertados ante emergencias médicas solo si tienen acceso y capacitación en el uso de EPP^{249,250,259-262}.
- Colocar los parches del desfibrilador y aplicar una descarga desde un DEA/desfibrilador^{249,250,259-262}.
- Utilice un desfibrilador o un DEA y siga sus instrucciones^{249,250,259-262}.

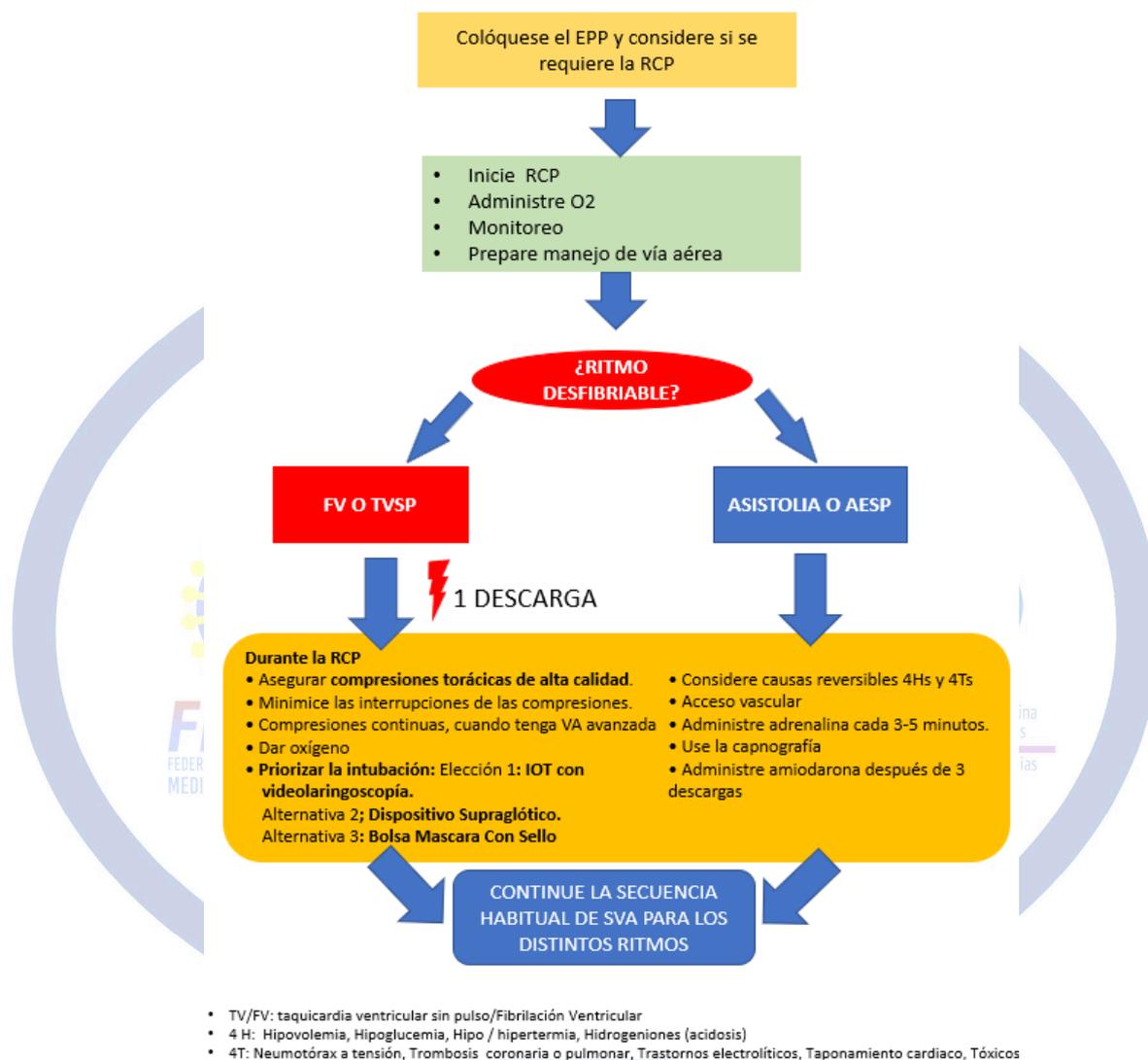
Soporte Vital Avanzado en Adultos (PCR-IH)^{166,167,169,172,249,250,259-262,281-284}

- Los equipos que responden a pacientes en parada cardiaca (tanto dentro como fuera del hospital) deben estar compuesto solo por trabajadores de la salud con acceso y capacitación en el uso de EPP con protección aérea^{249,250,259-262}.

- Todos los pacientes sospechosos o pacientes con COVID-19 que corren mayor riesgo de deterioro agudo o PCR deben ser señalados adecuadamente a los ERR²⁸⁵⁻²⁸⁷. El uso de puntajes de gravedad y sistemas de seguimiento y la activación de códigos permiten la detección temprana de pacientes críticos y pueden optimizar la atención de los posibles PCR^{249,250,259,261,262,285,286,287}.
- **Via Aerea / Ventilación:** Teniendo en cuenta que la hipoxia es una causa importante de PCR en estos pacientes, se debe priorizar el acceso invasivo a las vías respiratorias^{172,244-250,281,288}. Se debe evitar la ventilación con bolsa-mascarilla (BVM) o bolsa-tubo endotraqueal, debido al alto riesgo de aerolización y contaminación del equipo, además de que la efectividad no es superior a la de la ventilación mecánica, de acuerdo con la evidencia disponible actual^{166,172,244-250,260,281,282,288}.
- En el caso de una necesidad absoluta de ventilación con BMV, asegúrate de poner un filtro vírico (filtro intercambiador de calor y humedad (HME) o filtro de partículas de alta eficiencia (HEPA) entre el balón autoinflable y la vía aérea (mascarilla facial, dispositivo supraglótico, tubo endotraqueal) para filtrar las respiraciones en fase espiratoria^{166,167,169,172,249,250,259-262,281-284}.
- El operador más experimentado debe realizar el procedimiento y en caso de fracaso, se debe pedir ayuda de un segundo reanimador de inmediato^{167,169,249,250,260,282,284}.
- La videolaringoscopia podría mejorar las posibilidades de éxito en la intubación^{167,169,249,250,260,282,284}. Si no la dispone, utilizar el laringoscopio convencional. La falla o imposibilidad de intubación exige la necesidad de dispositivos glóticos adicionales (tubo laríngeo o máscara laríngea), que permiten la ventilación mecánica en un circuito cerrado hasta que se logre el acceso definitivo a la vía aérea^{167,169,249,250,282,284}.
- El personal debe mantener una distancia de seguridad de al menos 1 metro con relación al responsable de mantener la vía aérea permeable²⁶⁰.
- Se debe monitorizar mediante capnografía²⁸⁹.
- Pacientes con fallo respiratorio severo por COVID-19, que no son candidatos a intubación traqueal y a la ventilación mecánica o soporte multiorgánico, deben ser identificados y la decisión de NO reanimar comunicada^{249,250,259-262}.
- Las indicaciones de "*Orden de NO Intento de Reanimación*" (ONIR) deben sustentarse en criterios clínicos, así como, la futilidad de las intervenciones^{249,290}. Debe existir un claro balance entre la decisión de realizar RCP frente a las posibilidades de sobrevida y riesgo de exposición al personal a una enfermedad altamente transmisible^{245,249,260,291,292}, con base en claros motivos clínicos y éticos. Estas decisiones deben ser comunicadas al equipo de salud^{249,290}.

- El entrenamiento en entornos seguros reduce los potenciales errores y puede mejorar la capacidad de actuación del equipo²⁶⁰.

En el **Algoritmo 1** se puede ver el manejo del paro cardiorespiratorio en contexto de la pandemia de COVID-19.



Algoritmo 1. Manejo del paro cardiorespiratorio en contexto de la pandemia de COVID-19. Adaptado de Edelson y col²⁵⁰

NOTA: Los criterios de esta sección, deben servir como una guía para la evaluación. Las autoridades de salud pública de cada país o región valorarán con los profesionales asistenciales el cumplimiento de los criterios de forma individualizada. Esta información podrá evolucionar en función de la nueva información disponible, y de acuerdo con los escenarios de riesgo epidemiológico en el país.

11. PROCEDIMIENTO PARA EL MANEJO DE CADÁVERES DE CASOS DE COVID-19

García Darío Eduardo (SAE); Agustín Julián-Jiménez (INFURG-SEMES)

No existe por el momento una guía específica para el manejo de cadáveres de personas fallecidas por SARS-CoV2, pero las Directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicadas en 2014 sobre Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria²⁹³, incluye un Recomendaciones sobre el cuidado de los cadáveres y un Anexo de Servicios funerarios y autopsia^{293,294,295}. Tampoco se ha recuperado evidencia de alta calidad respecto al riesgo de infección a partir de cadáveres de personas fallecidas por SARS-CoV2^{295,296,297}.

Por similitud con otros coronavirus se piensa que el SARS-CoV-2 se transmite fundamentalmente a través de las secreciones respiratorias, bien por contacto directo por la emisión de gotas de más de 5 micras o bien a través de aerosoles en procedimientos específicos que los generan²⁹⁷. Además, se ha demostrado la presencia del virus en orina y heces, aunque no está clara la transmisibilidad a través de estas vías²⁹⁷.

Estas recomendaciones están basadas en directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de otros organismos nacionales / internacionales para el manejo de muestras con SARS-CoV2.

Actualmente no hay datos confiables sobre cuánto tiempo puede persistir el virus en condiciones de refrigeración²⁹⁸. La evidencia actual indica que el virus SARS-CoV2 puede estar presente por hasta 72 horas en algunos tipos de superficies ambientales²⁹⁸.

Los cadáveres de personas fallecidas por COVID-19 deben ser considerados como cadáveres del Grupo II según la Categorización de infecciones en cadáveres según riesgo de contagio y modo de transmisión^{295,297,299}.

Esta sección abarca la fase de operación que se debe aplicar, y se deberá modificar según la normativa vigente en cada región y/o país.

11.1. PREHOSPITALARIO²⁹⁴⁻³⁰⁹

- El personal que participen (al menos 2 personas) en la preparación y/o traslado de cadáveres, deberán contar con Equipos de Bioseguridad Personal Completo o similares a los recomendados para el trabajador de salud.
- Los elementos como los tubos, drenajes y catéteres NO deben ser removidos, deben ser sellarlos mediante film. Tener especial cuidado con los elementos que pueden ser punzantes, se deberán descartar en recipiente adecuados.

- Cualquier orificio de herida debe desinfectarse con una solución de Hipoclorito de sodio que contenga 5.000 ppm de cloro activo (dilución 1:10 de Hipoclorito de sodio con concentración 40-50 gr/litro preparada recientemente) y cubrirse con material impermeable.
- Los orificios naturales deberán ser obturados con gasa / algodón embebido en una solución de Hipoclorito de sodio que contenga 5.000 ppm de cloro activo (dilución 1:10 de Hipoclorito de sodio con concentración 40-50 gr/litro preparada recientemente).
- El cadáver debe introducirse en una bolsa sanitaria que reúna las características técnicas sanitarias adecuadas de resistencia a la presión de los gases de su interior, estanqueidad e impermeabilidad, en el mismo sitio de fallecimiento.
- La bolsa de cadáver una vez que se encuentre cerrada la cremallera deberá incorporarse en la misma una cinta de seguridad (sincho) a fin de garantizar su sellado evitando posibles aperturas posteriores hasta su destino final.
- Luego se deberá pulverizar con desinfectante de uso hospitalario o con una solución de Hipoclorito sódico que contenga 5.000 ppm de cloro activo (dilución 1:10 de una lejía con concentración 40-50 gr/litro preparada recientemente).
- Si es posible y el equipo sanitario lo dispone se colocará una identificación, etiqueta con los datos personales (Nombre y Apellido, Fecha de Nacimiento, DNI), indicación si se trata de caso sospechoso/confirmado COVID-19. En el caso de pacientes con marcapasos, judicializados o cualquier otra justificación sanitaria, se indicará en la etiqueta que **no pueden ser cremados**³⁰⁰.

11.2. RECONOCIMIENTO Y PREPARACION CADAVER²⁹⁴⁻³⁰⁹

- El personal designado para ello, pertenecientes al sitio de fallecimiento deberá identificar al paciente fallecido en el mismo lugar de fallecimiento.
- Personal designado para ello, realiza preparación del cadáver.
- Personal designado para ello, desconectara el paciente de los equipos.
- Personal designado para ello, que realiza el manejo o preparación del cadáver **debe contar con el equipo de protección personal (EPP)** para su labor y además deberá gestionarlos para los familiares; sin estos accesorios, el acceso al cadáver no puede autorizarse.
- El cadáver se deberá mantener íntegro y limitar al máximo su manipulación.
- Tener los cuidados necesarios para evitar el contacto con fluidos o heces del cadáver.
- El manejo y la eliminación de los residuos generados en el proceso deberán ser descartados en una bolsa para residuos bioinfecciosos, debidamente sellada y esta será trasladada junto con el cadáver, para su respectiva disposición, según protocolos existentes.

- Todos los involucrados en el proceso del levantamiento del cadáver deberán aplicar las técnicas de lavado de manos.
- Restringir al máximo el acceso de los familiares a la habitación antes de proceder al traslado del cadáver por lo que solo se permitirá el ingreso de un familiar para reconocimiento de este.
- Se le avisara a SEGURIDAD las medidas de restricción absoluta de familiares al cadáver durante el traslado o estadía en la morgue.
- El familiar elegido no podrá establecer contacto físico con el cadáver ni con las superficies u otros elementos de su entorno que pudieran estar contaminados y deberá cumplir con el aislamiento de contacto y respiratorio por gotas: barbijo quirúrgico, camisolín descartable, guantes limpios. Estricto lavado de manos con agua y jabón durante 20 segundos o alcohol en gel.
- La introducción en la bolsa se debe realizar dentro de la propia habitación.
- La bolsa deberá contener etiquetas de rutina de identificación del óbito, en el caso que se despegue a la bolsa húmeda anclar el papel a un precinto que de fijo en la bolsa (no puede perforarse la misma).
- El cadáver debe introducirse en bolsa plástica de alta densidad, impermeable y con cierre hermético, dentro de la habitación, debidamente identificada como material infectocontagioso que se trata de un caso de virus contraído SARS-COV2.
- Se consolidará el hermetismo de la bolsa con cinta de Embalar o cinta impermeable selladora.
- La bolsa con el cadáver en su interior, una vez cerrada, con las etiquetas puestas se deberá pulverizar con desinfectante de uso hospitalario o con una solución de hipoclorito sódico que contenga 5.000 ppm de cloro activo o con una solución de hipoclorito sódico al 0.1% o etanol entre 60 y 70%.
- El personal que haya colocado el cuerpo en la bolsa deberá quitarse la ropa con la cual realizó dicha tarea y colocarla en un recipiente especial para residuos patogénicos, posteriormente higienizarse bien las manos con jabón (preferentemente), o desinfectar con alcohol al 70% (dejar actuar al menos 1 minuto), antes de salir de la sala o habitación.
- En caso de haber utilizado delantal plástico en la tarea de manipulación del cadáver con causa de muerte probable o confirmada por SARS-COV2, se deberá descontaminar el mismo con lavandina diluida (solución de hipoclorito sódico que contenga 5.000 ppm de cloro activo) antes de su próximo uso.
- El cadáver adecuadamente empacado en la bolsa se puede sacar sin riesgo para conservarlo en el depósito mortuario, el traslado será a cargo del Morguero y el camillero.

- El personal responsable de este procedimiento deberá portar en todo momento equipo de protección personal: gafas de seguridad (protección ocular), Respirador N95, bata impermeable desechable, cobertores impermeables de botas y doble guante (primero látex y encima nitrilo), evitando el desprendimiento de aerosoles a la hora de realizar la introducción del fallecido a la bolsa.

11.3. TRASLADO DESDE LA SALA DE INTERNACIÓN O ESPACIO DE AISLAMIENTO²⁹⁴⁻³⁰⁹

- El personal que realice el traslado deberá ser informado previamente, así como del procedimiento a seguir en el caso de producirse un incidente.
- El cadáver debe ser transferido lo antes posible al depósito después del fallecimiento.
- Todas las personas que participen en el traslado del cadáver desde la sala o espacio de aislamiento hasta la morgue deberán estar provistas con los **EPP** adecuados de acuerdo con lo establecido en las recomendaciones para el equipo de salud que atienda a casos en investigación, probables o confirmados para infección por COVID- 19 (barbijo quirúrgico, protección ocular, guantes y camisolín resistente a líquidos).
- Si el retiro lo va a efectuar el mismo personal que colocó en la bolsa al cadáver, una vez higienizado, se deberá vestir con otra ropa (en un sector ajeno a la sala o habitación donde se encuentra el cuerpo) distinta a la tarea de embolsado, utilizando camisolín, pantalón, guantes descartables y calzado cerrado.
- El transporte del cuerpo hacia el depósito o morgue del Establecimiento, circulando de manera segura y sin riesgo de contaminación al resto de los sectores por lo que se aconseja ascensor exclusivo.
- Una vez depositado el cuerpo en el Depósito o Morgue del Establecimiento, el personal deberá quitarse la ropa de manera segura, dejando el material descartable en un recipiente apto para residuos patógenos, donde posteriormente deberá higienizarse las manos con jabón.

11.4. CONSIDERACIONES²⁹⁴⁻³⁰⁹

- **OBITOS:** Son considerados **RESIDUOS PATOGENOS TIPO B**, son aquellos elementos u objetos en estado sólido, semisólido, líquido o gaseoso, que presenta características de toxicidad y/o actividad biológica, que introducidos en el ambiente perjudican directa o indirectamente la salud humana. Las características de las bolsas de polietileno son:
 - Espesor mínimo 120 micrones.
 - Tamaño que posibilite el ingreso a hornos incineradores u otros dispositivos de tratamientos de residuos patógenos.

- Ser impermeables, opacos y resistentes.
- De color negra o roja o según normativa regional.
- El personal que intervenga en el transporte deberá ser informado previamente, así como del procedimiento a seguir en el caso de producirse un incidente.

NOTA: Los criterios de esta sección, deben servir como una guía para la evaluación. Las autoridades de salud pública de cada país o región valorarán con los profesionales asistenciales el cumplimiento de los criterios de forma individualizada. Esta información podrá evolucionar en función de la nueva información disponible, y de acuerdo con los escenarios de riesgo epidemiológico en el país.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA BIBLIOGRAFIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se dio prioridad a las Revisiones Sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), guías de práctica clínica (GPC), políticas de cobertura (PC) de diferentes sistemas de salud, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y estudios observacionales, hasta Julio 2020 sin ninguna restricción de idioma.

La identificación de los distintos estudios se realizó mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en las siguientes bases de datos: en **PubMed**, **TRIP database** (*TRIP: Turning Research Into Practice*), **The Cochrane Library**, **CRD-York** (*Centre for Reviews and Dissemination - University of York*), **Epistemonikos**, **BRISA** (Base Regional de Informes de Evaluaciones de Tecnologías en Salud de las Américas), **LILACS** (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), **INAHTA** (*the International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), **PROSPERO** (*International prospective register of systematic reviews*), **IECS** (Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria), **NIHR** (*National Institute for Health Research*), **CINAHL** (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), **EMBASE** (*Excerpta Medica Data Base*).

PALABRAS CLAVES: #1 "novel corona*" #2 "coronavirus*" #3 "corona virus" #4 "corono virus" #5 "covid-19" #6 "2019-nCoV" #7 "SARS-COV-2" #8 "severe acute respiratory syndrome" #9 "Acute respiratory distress syndrome" #10 "Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin" #11 "chloroquine" #12 "hidroxicloroquine" #13 "Lopinavir AND Ritonavir" #14 "Remdesivir" #15 "Atazanavir" #16 "Ivermectina" #17 "corticosteroids" #18 "Tocilizumab" #19 "Intubation" #20 mortality #21 "mechanical ventilation" #21 "Healthcare Professionals" #22 "Health Care Personnel" #23 "healthcare workers" #24 "Efficacy" #25 "Safety" #26 "cardiac arrest" #27 Anticoagulation #28 antibiotics.

DECLARACIÓN Y MANEJO DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado la **existencia o no de conflictos de intereses**. Dos miembros del equipo técnico interdisciplinario, manifestaron conflicto de intereses de acuerdo con lo declarado en un formulario ad hoc.

Declaración de conflicto de interés						
País	Consultor	Disertante	Investigador	Recibió de industria farmacéutica o de dispositivos médicos		
				Beneficio institucional	Beneficio organizacional	Beneficio Financiero
Buitrago Carazo Oscar	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Camargo Gonzalo	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Candel Gonzalez Francisco Javier	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Schubert Daniel Ujakow Correa	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Cortez Marin Cesar	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Doldán Otazo Christian	NO	NO	NO	NO	SI	NO
Enrique Aguilar Nilsa Romina	NO	NO	NO	NO	NO	NO
García Darío Eduardo	NO	NO	NO	NO	NO	NO
García Lamberechts Eric Jorge	NO	NO	NO	NO	NO	NO
González Bascuñan Ulises	NO	NO	NO	NO	NO	NO
González del Castillo Juan	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Guimarães Helio Penna	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Julian-Jimenez Agustín	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Laica Nelson	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Lopez Teran Gloria Paulina	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Lopez Tapia Jesus Daniel	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Maldonado Augusto	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Menéndez Edgardo	NO	NO	NO	NO	NO	NO.
Pinera Salmeron Pascual	NO	NO	NO	NO	NO	NO.
Rosas Romero Fabián Andrés	SI	NO	NO	NO	SI	.NO

Financiamiento: ninguno de los participantes cobró honorarios por su desarrollo.

Año en que se elaboró el Consenso: este consenso es la actualización Version 2 del publicado el 23/03/20.

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento: el presente consenso no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020;382(8):760-762. doi:10.1056/NEJMe2001126
2. Eiros JM, López-Izquierdo R, Bouza E. Los coronavirus siempre presentes. *Emergencias*. 2020;32:160-1.
3. Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N. Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):175-177. doi:10.1016/j.medcli.2020.05.015
4. Actualización nº 60. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de sanidad, Gobierno de España. https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_61_COVID-19.pdf
5. Aylward B and Liang W. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. Consultado el 20/06/20 a <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
6. COVID-19: Cronología de la actuación de la OMS. Organización Mundial de la Salud. Accedido el 20 de julio 2020 a <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. *Organ Mund la Salud*.
7. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. Accedido el 20 julio 2020 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. *Environ Prot*. (December 2008). doi:10.13140/RG.2.2.34461.67041
8. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathog (Basel, Switzerland)*. 2020;9(3). doi:10.3390/pathogens9030186
9. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
10. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 181. (Consultado 20 de julio 2020). Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200719-covid-19-sitrep-181.pdf?sfvrsn=82352496_2.
11. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.12839. doi:10.1001/jama.2020.12839
12. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325-328. doi:10.1016/j.chom.2020.02.001
13. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect*. 2020;22(2):69-71. doi:10.1016/j.micinf.2020.01.004
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
15. Medidas decisivas de preparación, disposición a la acción y respuesta frente a la COVID-19. Orientaciones provisionales. 24 de junio de 2020-Organización Mundial de la Salud. Accedido

- el 20 de julio 2020 a <https://apps.who.int/iris/bitst>.
16. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J Clin Med*. 2020;9(4):967. doi:10.3390/jcm9040967
 17. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
 18. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9
 19. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
 20. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
 21. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-423. doi:10.1002/jmv.25681
 22. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;92(6):595-601. doi:10.1002/jmv.25726
 23. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog*. 2020;16(5):1-24. doi:10.1371/journal.ppat.1008536
 24. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
 25. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp*. 2020 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.rce.2020.03.001.
 26. Estrategias de vigilancia de la infección humana por el virus de la COVID-19. Organización Mundial de la Salud. 10 de mayo de 2020. Acceso el 20 de julio 2020 a <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332093>.
 27. Definición de caso. Ministerio de Salud. Argentina. Accedido el 02/08/20 a <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>.
 28. Definição de Caso e Notificação. Ministério da Saúde. Brasil. Accedido el 27/07/20 a <https://coronavirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao>.
 29. U07.1 Enfermedad respiratoria aguda. Version 05/05/20. ECUADOR. Accedido el 15/07/20 a https://www.planv.com.ec/sites/default/files/lineamiento_operativo_05_de_mayo_1.pdf.
 30. Coronavirus (COVID-19). Ministerio de Salud. Colombia. Accedido el 25/07/20 a https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx. *TBV – Tijdschr voor Bedrijfs- en Verzek*. 2020;28(4):6-7. doi:10.1007/s12498-020-0733-z
 31. Lineamientos Nacionales para la Vigilancia de la enfermedad COVID-19. Ministerio de Salud. Costa Rica. Accedido el 17/07/20 a https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/prensa/docs/lineamientos_nacionales_vigilancia_infeccion_coronavirus_1206202.
 32. Lineamientos para el Diagnóstico y Manejo de Covid-19. Ministerio de Salud. Ecuador. Accedido el 07/07/20 a <https://educacion.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2020/04/lineamientos-diagnostico-y-respuesta-covid-19.pdf>.
 33. Alerta Epidemiológica por Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes. Version 31/05/20. Ministerio de Salud Publica. ECUADOR. Accedido el 15/07/20 a <https://www.salud.gob.ec/wp->

- content/uploads/2020/06/Alerta_por_si%CC%81ndrome_inflamatorio_multisiste%CC%81mic
o_31_05_2020-MSP.pdf
34. Estrategia de Detección Precoz, Vigilancia y Control de COVID-19. Ministerio de Sanidad. España. Actualizado 9 de julio de 2020. Accedido el 20 de julio de 2020 a <https://www.msrebs.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/>.
 35. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus. Interim guidance 20 March 2020) Accedido el 23/06/20 a <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331506/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.6-eng.pdf?sequence=>. *World Heal Organ*.
 36. Aviso Epidemiológico. Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica. CONAVE/04/2020/COVID-19. Accedido el 24/07/20 a https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/537581/AvisoEpidemiol_gico_COVID19_27022020_FINAL.pdf.
 37. Glosario epidemiológico. Gobierno de México (2020) Accedido el 25/07/20 a <https://www.insp.mx/nuevo-coronavirus-2019/glosario-epidemiologico.html>.
 38. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID-19. Gobierno de México (2020). Accedido el 25/07/20 a <http://coronavirus.tamaulipas.gob.mx/wp-content/uploads/sites/104/2020/03/lineamiento-estandarizado-p>.
 39. Protocolo de preparación y respuesta ante el riesgo de introducción de Coronavirus (COVID-19). Febrero 2020. Ministerio de Salud. NICARAGUA. Accedido el 14/07/20 a https://confidencial.com.ni/wp-content/uploads/2020/03/Protocolo_Coronoavirus.pdf. Published online 2020:1-55.
 40. Protocolo de vigilancia epidemiológica y manejo de aislamiento preventivo en el marco de la Emergencia Sanitaria ante la pandemia del coronavirus (COVID-19). Version 15 de Julio 2020. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Resolución SGN° 300. Pa.
 41. Yip CCY, Lam CSF, Luk HKH, Wong E, Lee R, So L, et al. A six-year descriptive epidemiological study of human coronavirus infections in hospitalized patients in Hong Kong. *Viral Sin*. 2016;31(1):41-48. doi:10.1007/s12250-016-3714-8
 42. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
 43. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248
 44. Fung TS, Liu DX. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. *Front Microbiol*. 2014;5:296. doi:10.3389/fmicb.2014.00296
 45. Nukiwa T, Matsuoka R, Takagi H, Ishii Y, Arai T, Kira S. Responses of serum and lung angiotensin-converting enzyme activities in the early phase of pulmonary damage induced by oleic acid in dogs. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(6):1080-1086. doi:10.1164/arrd.1982.126.6.1080
 46. Ereso AQ, Ramirez RM, Sadjadi J, Cripps MW, Cureton EL, Curran B, et al. Angiotensin II type 2 receptor provides an endogenous brake during inflammation-induced microvascular fluid leak. *J Am Coll Surg*. 2007;205(4):527-533. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.026
 47. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. Published online June 2020. doi:10.1056/NEJMc2018688
 48. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1105-1108.

- doi:10.1007/s00134-020-06059-6
49. Zhou F, Yu T, Du R, Liu Y, Liu Z, Xiang J, 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):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 50. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
 51. Información científico-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 3 de julio 2020. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. (consultado .
 52. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20.
 53. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172:577-82.
 54. He X, Lau EH, Wu P, Deng P, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26, 672-5.
 55. Haparan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13:667-673.
 56. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020; 92:568-76.
 57. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, Transmission, diagnosis, and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;0:1–6. (Epub ahead of print) doi:10.1136/postgradmedj-2020-138234.
 58. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12:372.
 59. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020;288:192-206.
 60. Li H, Liu Z, Ge J. *Scientific Research Progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the First Five Months*. *J Cell Mol Med*. 2020;24:6558-70.
 61. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Apr 14 : 1–9. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s10096-020-03874-z. :0.
 62. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. [published online ahead of print, 2020 May 15]. *J Microbiol Immunol Infect*. Published online 2020. doi:10.1016/j.jmii.2020.05.001
 63. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020; 27(2): taaa021.
 64. Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. Estimate of the Basic Reproduction Number for COVID-19 : A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Heal*. 2020;53:151-157.
 65. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID19). Geneva. Accedido el 13 junio 2020 a <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-f>. *J Heal Technol Assess*. 2020;3(2). doi:10.34161/johta.2015.3.2.001
 66. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
 67. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G.

- Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;03(12):1-5.
68. Long Q, Tang X, Shi Q, Li Q, Deng HJ, Yuang J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* (2020). Accedido el 30 de junio de 2020 a. doi:10.1038/s41591-020-0965-6
 69. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin J Il. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Inter J Infect Dis.* 2020. (Ahead of print). <https://doi.org/10-1016/ijid.2020.06.052>. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.052
 70. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* Published online 2020.
 71. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017
 72. Aziz M, Perisetti A, Lee-Smith WM, Gajendran M, Bansal P, Goyal H. Taste Changes (Dysgeusia) in COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2020;(ahead of. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.003
 73. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *Clin Infect Dis.* Published online 2020:ciaa330 (ahead of print). doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.
 74. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;151:81-95. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065
 75. Youssef M, Hussein M, Attia AS, Elshazli MO, Zora G, Farnhoud AS, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *J Med Virol.* Published online 2020:0-1. doi:10.1002/jmv.26055
 76. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. [publish. :[published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Br.*
 77. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:1-9.
 78. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413(April):116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
 79. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19—systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104949. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949
 80. Li JW, Han TW, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen YD, Neal B. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* Published online 2020:S0033-0620(20)30080-3. doi:10.1016/j.pcad.2020.04.008
 81. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(356):1-8.
 82. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135:2033-40.

83. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in New York City Health System. *JAMA* 2020 (ahead of print, Published online July 20, 2020). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
84. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MMG, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane*. 2020;7:1-96. doi:[10.1002/14651858.CD013665](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013665).www.cochranelibrary.com
85. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-1770. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
86. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:[10.1001/jama.2020.6775](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775)
87. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:669-77.
88. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
89. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 children with a pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324:259-69.
90. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
91. Aiolfi A, Biraghi T, Montisci A, Bonitta G, Micheletto G, Donatelli F, Cirri S, Bona D. Management of persistent pneumothorax with thoracoscopy and blebs resection in COVID-19 patients. *Ann Thorac Surg*. 2020, in press. doi: [10.1016/j.athoracsur.2020.04.01](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.01).
92. Liu K, Zeng Y, Xie P, Ye X, Xu G, Liu J, Wang H, Qian J. COVID-19 with cystic features on computed tomography: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e20175.
93. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the COVID-19 Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology.
94. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1-6.
95. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10.
96. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Graselli G, Novembrino C, Chantarangkul, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1738.
97. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa198. doi:[10.1093/cid/ciaa198](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198). 2008;(c):2008-2008.
98. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus. [published online ahead of print, 2020 May 2]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa530. doi:[10.1093/cid/ciaa530](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530).
99. Julián-Jiménez A, García DE, en nombre del GT-LATINFURG. Recomendaciones de actuación

- frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). (Consultado 20 de julio 2020). Disponible en: <http://flameoficial.com/wp-content/uploads/2020/03/Doc. 2>.
100. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-583. doi:10.1002/jmv.25757
 101. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol*. 2020;42 Suppl 1:11-18. doi:10.1111/ijlh.13229
 102. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020;8(1):1-10. doi:10.1186/s40560-020-00453-4
 103. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-191. doi:10.1016/j.cca.2020.03.004
 104. Sánchez-Oro R, Torres Nuez J, Martínez-Sanz G. La radiología en el diagnóstico de la neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Med Clin (Barc)* 2020;155:36-40.
 105. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR*. 2020;215(July):1-7. doi:10.2214/AJR.20.23034
 106. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, et al. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol*. 2020;21:494-500.
 107. Kaeuffer C, Ohana M, Labani A, Fabacher T, Bilbault P, et al. CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020. (ahead of print) <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.030>.
 108. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. WHO. (Consultado 25 de julio 2020). Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
 109. Candel FJ, Viñuela-Prieto JM, González Del Castillo J, Barreiro P, Fragiell M, Hernández-Piriz A, et al. Utility of Lateral Flow Tests in SARS-CoV-2 Infection Monitorization. *Rev Esp Quimioter* 2020;33: 258-66.
 110. Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19). WHO. (Consultado 24 de julio de 2020). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.
 111. Corman VM, Landt O, Marco K, Molenkamp R, Adam M, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):1-8. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
 112. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C. et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382:970-971. doi:10.1056/nejmc2001468
 113. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa638 (ahead of print). <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>. 22 May 2020).
 114. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92:791-796.
 115. World Health Organization (WHO). Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): interim guidance, 12 February 2020. (Consultado 24 julio de 2020). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331138/WHO-WPE-GIH-2020.1-eng.pdf>. WHO. 2020;2019(02):1-13.
 116. Serology-based tests for COVID-19. Johns Hopkins. Bloomberg School of Public Health. Center for Health Security. Accedido el 24 julio de 2020 a

- <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COV>.
117. Kontou PI, Braliou GG, Dimou NL, Nikolopoulos G, Bagos PG. Antibody tests in detecting SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Diagnostics*. 2020;10(5). doi:10.3390/diagnostics10050319
 118. Zhao R, Li M, Song H, Chen J, Ren W, Feng Y, et al. Early detection of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients as a serologic marker of infection. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa523. (ahead of prin). doi: 10.1093/cid/ciaa523.
 119. Zeng Z, Chen L, Pan Y, Deng Q, Ye G, Li Y, et al. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect*. 2020;81:e80-e81.
 120. Novel Coronavirus SARS-CoV-2. Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases. Interim Guidance. Updated June 4, 2020. Accedido el 15/03/20 a <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf>. *ECDC Tech Rep*.
 121. European Medicines Agency (EMA). Treatments and vaccines for COVID-19. Accedido el 04/07/2020 a <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>.
 122. Fajgenbaum DC, Khor JS, Gorzewski A, Tamakloe MA, Powers V, Kakkis JJ, et al. Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review. *file:///E:/DARIO/GPC/COVID-19/ETS - RS - ECA/RS/Treated with tocilizumab RS MA 20200515.pdf Infectious Dis Ther*. Published online 2020. doi:10.1007/s40121-020-00303-8
 123. Ministerio de Sanidad, España. Documento técnico Manejo en urgencias del COVID-19 Versión 26 de junio de 2020. Accedido el 03/07/20 a https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Manejo_urgencias_pacientes. Published online 2020:1-11.
 124. Gonzalez L, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, et al. Remdesivir en pacientes con COVID-19. Informe de Respuesta Rápida N° 770, Buenos Aires, Argentina. 08/05/20. Disponible en www.iecs.org.ar.
 125. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
 126. Organización Mundial de la Salud (OMS). Accedido a [who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---23-march-2020 @ www.who.int](https://www.who.int/director-general/s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---23-march-2020).
 127. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. Published online 2020:1-12. doi:10.1056/nejmoa2007764
 128. Efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19. Actualización al 03 de junio de 2020 Serie Revisión Rápida N° 14-2020. Instituto Nacional de Salud. Peru.
 129. Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 Maio/2020 - Última Atualização: B Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCITIE. Brasil. Accedido el 28/06/20 a <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2>. Published online 2020:1-14.
 130. Piscocoy A, Ng-Sueng LF, Riego Parra 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. *medRxiv*. 2020;(May). doi:10.1101/2020.05.26.20109595
 131. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA emite una Autorización de Uso Urgente para posible tratamiento del COVID-19. Accedido el 30/06/20 a <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fd>.
 132. European Commission authorises first treatment against COVID-19. Daily News 03/07 /2020. Accedido el 04/07/2020 a

- https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/mex_20_1266. 2020;(July):1-3.
133. Klappenbach R, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Lopinavir/ritonavir para COVID-19. Documentos. Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 763, Buenos Aires, Argentina. Abril 2020. www.iecs.org.ar
134. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. Cao B, Wang Y, Wen D, Lui W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282
135. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med (N Y)*. 2020 May 19. doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001. Epub. doi:10.1016/j.medj.2020.04.001
136. *L'Institut National d'excellence En Santé et En Services Sociaux (INESSS). Réponse Rapide COVID-19 et Lopinavir /Ritonavir. Accedido El 30/06/20 a*
https://www.inesss.qc.ca/Fileadmin/Doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_LOPINAVIR-RITONAVIR_KALETRAMC_.Pdf.
137. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Agencia de medicamentos y productos sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 Consideraciones generales. Published online 2020:1-31.
138. Uso de AINES en pacientes con Diagnostico de COVID-19. Reporte Breve N° 13. Actualización 27/03/20. Instituto de Evaluacion de Tecnologias en Salud E Investigación (IETSEI). Published online 2020.
139. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. Evidence Summary -23. NICE Published: 14 April 2020 www.nice.org.uk/guidance/es23. :1-4.
140. COVID-19 rapid evidence summary: Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. NICE. Evidence Summary - ES-25. Published: 21 May 2020 www.nice.org.uk/guidance/es25. :1-4.
141. Gonzalez L, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. Corticoides sistémicos en COVID-19. Documentos de ETS, IRR N° 778, Buenos Aires, Argentina. 16/06/20. Disponible en www.iecs.org.ar.
142. Uso de Corticoides en el tratamiento de pacientes con COVID.19. Reporte Breve N° 19. Actualización 16/04/20. Instituto de Evaluacion de Tecnologias en Salud E Investigación (IETSEI).
143. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X Zhao, Qiu Liu, Jing. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;(xxxx). doi:10.1016/j.jinf.2020.03.062
144. Colpani V, Stein C, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Medeiros FC, y cols. Corticoides para infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19) Revisão sistemática rápida. Accedido el 08/06/20 a <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por>.
145. EudraCT. Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy (Recovery). Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Oxford University News Release. *Recovery*. Published online 2020:1-22.
146. Ye Z, Wang Y, Colounga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. Published online 2020. doi:10.1503/cmaj

147. Gonzalez L, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Ciapponi A. Tocilizumab en infección por COVID-19. Documentos de ETS, IRR 766, Buenos Aires, Argentina. 24/04/20. Disponible en www.iecs.org.ar. Published online 2020:1-13.
148. Antwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, Beutler BD, Riddle MS, Siddiqui F. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. *J Med Virol*. 2020;(May):1-7. doi:10.1002/jmv.26038
149. Uso de Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Reporte Breve n°3. Actualización 28/06/20. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI).
150. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang T. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19 : A systematic review and network meta-analysis of confounder-adjusted 20212 hospitalized patients. Published online 2020.
151. Alfie V, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Cloroquina e hidroxicloroquina en infección por COVID-19. Documentos de ETS, IRR N° 765, Buenos Aires, Argentina. 16/04/20. Disponible en www.iecs.org.ar.
152. Uso de fosfato de Cloroquina e Hidroxicloroquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Reporte breve n° 09 Version 5. Actualización 16/04/20. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSEI).
153. *Réponse Rapide COVID-19 et Chloroquine / Hydroxychloroquine. Une Production de l'Institut National d'Excellence En Santé et En Services Sociaux (INESSS). Quebec. 20200615.; 2020.*
154. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *RETRACTED. Lancet*. Published online 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6
155. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19. Accedido el 06/06/20 a <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
156. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19. Accedido el 04/07/20 a <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
157. Qaseem A, Yost J, Etzeandía-ikobaltzeta I, Miller MC. Should Clinicians Use Chloroquine or Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin for the Prophylaxis or Treatment of COVID-19 ? Living Practice Points From the American College of. *Am Coll Physicians*. 2020;(May):137-143.
158. Marra LP, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Parreira PCL, y cols. Ivermectina para covid-19. Revisão sistemática rápida. Accedido el 08/06/20 a <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/07/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-co>.
159. Uso de Ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Reporte Breve N° 17 Version 03. Actualización 16/06/20. Instituto de Evaluación de Tecnologías En Salud e Investigación (IETSI). Published online 2020.
160. Cepelowicz Rajter J, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. En presencia: medRxiv. Accedido el 04/07/20 a [htt](http://medRxiv.org). Published online 2020. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461>.
161. Klappenbach R, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Ivermectina para COVID-19. Documentos de ETS, Informe de Respuesta Rápida N° 779, Buenos Aires, Argentina. 16/06/16. Disponible en www.iecs.org.ar.
162. Evidencia C, Ministerio E, Estadounidense S, Infecciosas E. Secco A, Augustovski F, Pichon-

- Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, y col. Plasma de convalecientes en COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 771, Buenos Aires, Argentina. 5 de Mayo de 2020. Published online 2020:1-13.
163. Uso de suero anti SARS-COV-2 de convalecientes para el tratamiento de pacientes con Covid-19. Reporte Breve N° 05 Version 2. Actualización 10/04/20. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSEI). Published online 2020.
164. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7:1-276. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub2. Copyright
165. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Resumen, versión 2. Actualizada al 29 de julio del 2020. Organización Panamericana de la Salud (OPS). :1-20.
166. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(4):e35797. doi:10.1371/journal.pone.0035797
167. Kovacs G, Sowers N, Campbell S, French J, Atkinson P. Just the Facts: Airway management during the COVID-19 pandemic. *CJEM.* Published online 2020:1-7. doi:10.1017/cem.2020.353
168. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetist. *Anaesthesia.* 2020;75(6):785-799. doi:10.1111/anae.15054
169. Brewster DJ, Chrimes NC, Do TBT, kirstin F, Groombridge CJ, Higgs A, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust.* 2020;(3):24.
170. Kovacs G, Law JA and Witter T. Nova Scotia Health Authority. Airway Management Guidelines for Patients with Known or Suspected COVID-19 Infection. Accedido el 26/07/02 a https://aimeairway.ca/userfiles/V_3.7_April_30.pdf. Published online 2020:1-28.
171. Li Y, Huang X, Yu ITS, Wong TW, Qian H. Role of air distribution in SARS transmission during the largest nosocomial outbreak in Hong Kong. *Indoor Air.* 2005;15(2):83-95. doi:10.1111/j.1600-0668.2004.00317.x
172. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth.* Published online 2020:1-9. doi:10.1007/s12630-020-01591-x
173. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourach Y, Al Almakhlaifi G, Jose J, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respi Viruses.* 2019;13(4):382-390. doi:10.1111/irv.12635
174. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Chan PKS, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect.* 2019;101(1):84-87. doi:10.1016/j.jhin.2018.10.007
175. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. *Ann Emerg Med.* 2012;59(3):165-75.e1. doi:10.1016/j.annemergmed.2011.10.002
176. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle : 2018 update. *Intensive Care Med.* Published online 2018:10-13. doi:10.1007/s00134-018-5085-0
177. Leeuwenburg T. Airway Management of the Critically Ill Patient: Modifications of Traditional

- Rapid Sequence Induction and Intubation. *Crit Care Horizons*. 2015;1(1):1-10.
178. Ibrahim M, Khan E, Babazade R, Simon M, Vadhera R. Comparison of the Effectiveness of Different Barrier Enclosure Techniques in Protection of Healthcare Workers During Tracheal Intubation and Extubation. *A&A Pract*. 2020;14(8):e01252-e01252. doi:10.1213/XAA.0000000000001252
179. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Going M, Fan E, et Al. *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Vol 46. Springer Berlin Heidelberg; 2020. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
180. Driver BE, Prekker ME, Klein LR, et al. Effect of Use of a Bougie vs Endotracheal Tube and Stylet on First-Attempt Intubation Success Among Patients With Difficult Airways Undergoing Emergency Intubation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(21):2179-2189. doi:10.1001/jama.2018.6496
181. Heffner AC, Swords DS, Neale MN, Jones AE. Incidence and factors associated with cardiac arrest complicating emergency airway management. *Resuscitation*. 2013;84(11):1500-1504. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.07.022
182. Trivedi S, Demirci O, Arteaga G, Kashyap R, Smischney NJ. Evaluation of preintubation shock index and modified shock index as predictors of postintubation hypotension and other short-term outcomes. *J Crit Care*. 2015;30(4):861.e1-7. doi:10.1016/j.jcrc.2015.04.013
183. Corrêa T, Matos G, Bravim B, Cordioli R, Garrido A, Assuncao M, et al. Fair allocation of scarce medical resources during COVID-19 pandemic: ethical considerations. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAE5775. doi:10.31744/einstein_journal/2020AE5775
184. Guimarães HP, Ujakow D, Schubert C, Reis Rodrigues R, da Rocha Fretas AP, Correa TD, Moreira NP, et al. Recomendações sobre Oxigenioterapia no Departamento de Emergência para Pacientes Suspeitos ou Confirmados de COVID-19. Versão 3; atualizada em 01/06/20. *Assoc Bras Med Emerg*. Published online 2020:1-9.
185. Yoshida T, Grieco DL, Brochard L, Fujino Y. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(1):59-65. doi:10.1097/MCC.0000000000000691
186. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):438-442. doi:10.1164/rccm.201605-1081CP
187. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
188. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
189. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, de Gaetano Donati K, Franceschi F. Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(5):2776-2780. doi:10.26355/eurrev_202003_20549
190. Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):849-850. doi:10.1007/s00134-020-05996-6
191. Cecconi M, Hernandez G, Dunser M, Antonelli M, Baker T, Bakker J, et al. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):21-32. doi:10.1007/s00134-018-5415-2

192. Kattan E, Castro R, Vera M, Hernández G. Optimal target in septic shock resuscitation. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):789-789. doi:10.21037/atm-20-1120
193. Monnet X, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):790-790. doi:10.21037/atm-2020-hdm-18
194. Vignon P. Continuous cardiac output assessment or serial echocardiography during septic shock resuscitation? *Ann Transl Med.* 2020;8(12):797. doi:10.21037/atm.2020.04.11
195. Fox S, Vashisht R, Sliuba M, Dugar S. Evaluation and management of shock in patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med.* Published online 2020:1-6. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc052
196. Ministerio de Salud de Argentina. Recomendaciones Condicionales Para El Abordaje Terapeutico De Covid-19. Ministerio de Salud. Argentina. Accedido el 31/07/20 a <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>. Published online 2020.
197. Sociedad Argentina de Emergencias (SAE). Micrositio COVID-19. Accedido el 30/07/20 a <https://www.sae-emergencias.org.ar/covid-19/>.
198. Orientações do Ministério Da Saúde Para Manuseio Medicamentoso Precoce De Pacientes Com Diagnóstico Da COVID-19. Accedido el 03/08/20 a <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/COVID-FINAL-16JUNHO-Livreto-1-V3.pdf>. Published online 2020:1-36.
199. Ministério da Saúde do Brasil Orientações Para Manejo De Pacientes Com COVID-19. Accedido 03/08/20 a <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/June/17/Covid19-Orienta---esManejoPacientes.pdf>. Published online 2020.
200. Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). Accedido el 27/07/20 a <http://abramede.com.br/>.
201. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Accedido el 30/07/20 a <https://www.minsal.cl/>.
202. Sociedad Chilena de Medicina de Urgencia (SOCHIMU). Accedido el 31/07/20 a <https://www.sochimu.cl/>. <https://www.sochimu.cl/covid-19>
203. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia. Accedido el 30/07/20 a <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/default.aspx>. 2012;(000398):1-34.
204. Consenso Multidisciplinario Informado en la Evidencia Sobre el tratamiento de COVID-19. MTT2-PRT-0014. Versión 8.0, 02 de junio del 2020. ECUADOR 2020:1-458. Accedido el 23/07/20 a http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/COVID19/Consenso_multidisciplinario_tratamiento_Covid_v8.pdf
205. Sociedad Ecuatoriana de Medicina de Emergencias y Desastres. Accedido el 28/07/20 a <https://semed-ec.com/>. <https://semed-ec.com/>
206. Ministerio De Sanidad, Consumo Y Bienestar Social. España Accedido e 30/07/20 a <https://www.msrebs.gob.es/>.
207. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Accedido el 02/08/20 a <https://www.semes.org/>.
208. Secretaría de Salud de Mexico. Accedido el 01/08/20 a <https://www.gob.mx/salud>.
209. Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencias. Accedido el 03/08/20 a <https://www.smme-ac.com/>.
210. Romero Hernandez S, Saavedra Uribe J, Zamarrón López El, Pérez Nieto OR, Figueroa Uribe AF, Guerrero Gutiérrez MA, y col. Protocolo de atención para COVID-19 (SARS-CoV-2) de la Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencias. *SMMU.* 2020;19:1. https://uardigital.cl/courses/course-v1:UAR+LPQV01+2020_1S/about
211. Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social - Paraguay. Accedido el 26/07/20 a <https://www.mspbs.gov.py/index.php>. <https://www.mspbs.gov.py/portal>

212. Sociedad Paraguaya de Emergencias Medicas (SPEM). Accedido el 29/07/20 a <http://www.spem.org.py/>.
213. Julián-Jiménez A, Adán Valero I, Beteta López A, Cano Martín LM, Fernández Rodríguez O, Rubio Díaz R, y col. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Quim*. 2018;31(2):186-202.
214. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
215. Lee JY, Hong SW, Hyun M, Park JS, Lee JH, Suh YS, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in Daegu, South Korea. *Int J Infect Dis*. Published online July 2020;07;20:S1201-9712(20). doi:10.1016/j.ijid.2020.07.017
216. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382. doi:10.1136/thorax.58.5.377
217. Ippolito D, Pecorelli A, Maino C, Capodaglio C, Mariani I, Giandola T, et al. Diagnostic impact of bedside chest X-ray features of 2019 novel coronavirus in the routine admission at the emergency department: case series from Lombardy region. *Eur J Radiol*. 2020;129:109092. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109092
218. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, Choudhury G, Singanayagam A, Akran AR, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients. *Clin Infect Dis*. 2011;53(6):503-511. doi:10.1093/cid/cir463
219. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751
220. Zhang Z, Liu S, Xiang M, Li S, Zhao D, Huang C, Saijuan Chen S. Protecting healthcare personnel from 2019-nCoV infection risks : lessons and suggestions. *Front Med*. 2020;1275(Mar):2019-2021. doi:10.1007/s11684-020-0765-x
221. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Lui X, Wang B, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Published online 2020:1-9. doi:10.1001/jama.2020.1585
222. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Considerations for Optimizing the Supply of Powered Air-Purifying Respirators (PAPRs). 2020. Accedido el 01/05/2020 a <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-s>.
223. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). World Health Organization (WHO). Situation Report - 82. Accedido el 24/04/20 a https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200411-sitrep-82-covid-19.pdf?sfvrsn=74a5d15_2. *WHO*. 2020;2019(April).
224. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy : 10 April 2020. Accedido el 15/05/20 a https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Infografica_10aprile%20ENG.pdf. Published online 2020:943.
225. Burrer SL, de Perio MA, Hughles MM, Kuhar DT, Luckhaupt SE, McDaniel CJ, et al. CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):477-481.
226. Consejo Internacional de Enfermeras (CIE). Comunicado de Prensa. Más de 600 enfermeras han fallecido por el COVID-19 en todo el mundo. 03 de junio 2020. Accedido a

- https://www.icn.ch/sites/default/files/inline-files/PR_28_COVID%20updat%2002062020_final_ES.
227. Actualización sobre la situación del personal de salud y la enfermedad COVID-19 - Argentina. Ministerio de Salu de la Nacion. Argentina. Accedido a <https://www.argentina.gob.ar/noticias/actualizacion-sobre-la-situacion-del-personal-de-salud-y-la-enfermeda>.
 228. Gobierno de la Republica de Ecuador. Coronavirus Ecuador. Información verificada de la llegada del COVID-19 al país. Accedido el 05-05-2020 a <https://coronavirusecuador.com/data/>.
 229. Instituto nacional de Salud. Coronavirus en Colombia. Accedido el 04/05/20 a <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>.
 230. Sanitarios contagiados en España por la COVID-19. Accedido el 10/05/20 a <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/epidemia-coronavirus-personal-sanitario-contagios-9-mayo-espana-7884>.
 231. García DE, Julian-Jimenez A, Ramirez Chaparro LM, Buitrago Carazo O, Gonzalez del Castillo J CGF y col. Recomendaciones para la seguridad de los equipos de salud en pacientes con sospecha de infección por COVID-19. Accedido el 07/06/20 a <http://flameoficial.com/recomendaciones-para-la-seguridad-de-los-equipos-de-salud-en-pacientes-con-sospecha-de-infeccion-abajo-latinoamericano>
 232. Atención al trabajador de salud expuesto al nuevo coronavirus (COVID-19) en establecimientos de salud. Organizacion Mundial de Salud (OMS). Recomendaciones provisionales, 13 de abril de 2020. *OMS*. Published online 2020:1-6.
 233. Evaluacion de riesgos y manejo de trabajadores de la salud expuestos a COVID-19. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Versión 11/05/20. Accedido el 12/05/20 a http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001955cnt-COVID-19-Evaluacion_rie. Published online 2020.
 234. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Strategies for Optimizing the Supply of N95 Respirators. 2020. Accedido el 01/05/2020 a <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/respirators-strategy/index.html>.
 235. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and covid-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2020; doi: 10.1016. Published online June . doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9
 236. Lineamientos técnicos para la atención clínica de personas con enfermedad COVID-19. Ministerio de Salud del Gobierno de El Salvador. Accedido el 15/03/20 a http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_para_la_atencion_clinica_. 2020;03:1-80.
 237. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo Coronavirus (SARS-CoV-2). Gobierno de España. Accedido el 15-03-20 a https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Procedimiento_COVID_19. Published online 2020:1-14.
 238. Ağalar C, Öztürk Engin D. Protective measures for COVID-19 for healthcare providers and laboratory personnel. *Turk J Med Sci*. 2020;50:578-584. doi:10.3906/sag-2004-132
 239. Cho HJ, Feldman LS, Keller S, Hoffman A, Pahwa AK, Krouss M. Choosing Wisely in the COVID-19 Era: Preventing Harm to Healthcare Workers. *J Hosp Med*. 2020;15(6):360-362. doi:10.12788/jhm.3457
 240. Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con coronavirus (COVID-19) en las Américas. Organizacion Panamericana de la Salud. Versión larga – V1. Accedido el 01/05/2020 a <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-cuidado-critico-pacientes>. *OPS*.

- 2020;04:1-67.
241. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Rev la Asoc Colomb Infectol.* 2020;24(3):1-163.
 242. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Facemasks 2020. Accedido el 01/05/2020 a <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/face-masks.html>.
 243. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Optimizing eye. 2020. Accedido el 01/05/2020 a <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/eye-protection.html>.
 244. Consell Català de Ressuscitació. Recomendaciones ante una parada cardiaca durante la pandemia de COVID-19. Accedido el 30/03/20 a https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/parada_cardiaca_covid19.pdf.
 245. Mahase E, Kmiotowicz Z. Covid-19 : Doctors are told not to perform CPR on patients in cardiac arrest. *BMJ.* 2020;1282(March):1-2. doi:10.1136/bmj.m1282
 246. Guidance for first responders and others in close contact with symptomatic people with potential COVID-19. Inglaterra. Updated 24 March 2020. Accedido el 28/03/20 a <https://www.gov.uk/government/publications/novel-coronavirus-2019-ncov-interim-guidance-fo>.
 247. Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control (CDC). Accedido el 30/03/20 a <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>.
 248. Guía provisional para proveedores del servicio de salud de pacientes conocidos o sospechosos de COVID-19. Accedido el 30/03/20 a <http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/guia-provisional-para-proveedores-del-servicio-de-salud-de-pacientes-conocidos-o-s>.
 249. Resuscitation Council UK Statement on COVID-19 in relation to CPR and resuscitation in acute hospital settings. Accedido el 06/04/20 a <https://www.resus.org.uk/media/statements/resuscitation-council-uk-statements-on-covid-19-coronavirus-cpr-and-resuscitat>.
 250. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, Berg RA, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and. *Circulation.* Published online 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047463
 251. Montero Feijoo A, Maseda E. GTIPO-SEDAR. Recomendaciones prácticas para el manejo perioperatorio del paciente con sospecha o infección grave por coronavirus SARS-CoV-2. Accedido el 11/06/20 a <https://www.sedar.es/images/site/NOTICIAS/coronavirus/Coronavir>. Published online 2020:1-17.
 252. Documento técnico Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. 19 de marzo de 2020. Accedido el 19/03/20 a https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf.
 253. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. World Health Organization. *WHO.* 2020;2019(3):1-19.
 254. European Resuscitation Council (ERC). Guías COVID-19 (version español). 24 de Abril 2020. Accedido el 03/07/20 a https://www.cerccp.org/images/stories/recursos/Documentos/Guias_ERC_COVID19_traducio_n_oficial_CERCP.pdf. 1335609

255. Bernoche C, Timerman S, Polastri TF, Giannetti NS, Siqueira AW y col. Atualização da diretriz de ressuscitação cardiopulmonar e cuidados cardiovasculares de emergência da sociedade brasileira de cardiologia - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):449-663. doi:10.5935/abc.20190203
256. Resuscitation Council UK Statement on COVID-19 in relation to CPR and resuscitation in first aid and community settings. Accedido el 29/03/20 a <https://www.resus.org.uk/media/statements/resuscitation-council-uk-statements-on-covid-19-coronavirus-cpr-and-r>.
257. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* Published online March 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031
258. Shao F, Xu S, Ma X, Xu Z, Lyu J, Ng M, et al. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation.* 2020;151:18-23. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.04.005
259. Nolan JP, Monsieurs KG, Bossaert L, Böttiger BW, Greif R, Lott C, et al. European Resuscitation Council COVID-19 Guidelines Executive Summary. *Resuscitation.* 2020;(June):1-11. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.06.001
260. Jorge-Pérez P, Loma-Osorio Rincón P, Martín-Cabeza MM, Corbí-Pascual M, Dárias-Delbey B, Durante-López A y col. Recomendaciones en reanimación cardiopulmonar en pacientes con COVID-19. *REC CardioClinics.* 2020;5(3):165-169. doi:10.1016/j.rccl.2020.04.005
261. Guidance for the resuscitation of adult COVID-19 patients in acute hospital settings. Version 4. Published 6 April 2020. Resuscitation Council UK. Accedido el 24/04/20 a <https://www.gmmh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjjm4n7140.pdf&ver=9678>.
262. Guimarães HP, Timerman S, dos Reis Rodrigues R, Corrêa TD, Correa Schubert DU, Freitas AP, y col. Posicionamento para Ressuscitação Cardiopulmonar de Pacientes com Diagnóstico ou Suspeita de COVID-19 – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(6):1078-1087.
263. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, et al. European Resuscitation Council Guidelines. Section 1. *Resuscitation.* 2015;95:81-99. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.038
264. Bhanji F, Brooks SC, Caen AR De, et al. 2015 American Heart Association (AHA) Guidelines Update for CPR and Emergency Cardiovascular Care (ECC). *Circulation* 2015;132;18,1-293.
265. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, Lockey A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Monsieurs KG, Nolan JP; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation.* 2018;123:43-50. doi:10.1016/j.resuscitation.2017.12.007
266. Kleinman ME, Goldberger ZD, Rea T, Swor RA, Bobrow BJ, Brennan EE, et al. 2017 American Heart Association Focused Update on Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: An Update to the American Heart Association Guidelines for Card. *Circulation.* 2018;137(1):e7-e13. doi:10.1161/CIR.0000000000000539
267. Kleinman ME, Perkins GD, Bhanji F, Billi JE, Bray JE, Callaway CW, et al. ILCOR Scientific Knowledge Gaps and Clinical Research Priorities for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: A Consensus Statement. *Circulation.* 2018;137(22):e802-e819. doi:10.1161/CIR.0000000000000561
268. Wong GC, van Diepen S, Ainsworth C, Arora RC, Diodati JG, Liskowski M, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Cardiovascular Critical Care Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Position Statement on the Optimal Care of the Po. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):1-16. doi:10.1016/j.cjca.2016.10.021

269. Reanimación cardiopulmonar en adultos. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2017. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-63313/ER.pdf>. :1-76.
270. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
271. Hinkelbein J, Böhm L, Braunecker S, Genzwürker HV, Kalina S, Cirillo F, et al. In-flight cardiac arrest and in-flight cardiopulmonary resuscitation during commercial air travel: Consensus statement and supplementary treatment guideline from the German Soc. *Intern Emerg Med*. 2018;13(8):1305-1322. doi:10.1007/s11739-018-1856-4
272. Ruskin KJ, Ricaurte EM, Alves PM. Medical guidelines for airline travel: Management of in-flight cardiac arrest. *Aerosp Med Hum Perform*. 2018;89(8):754-759. doi:10.3357/AMHP.5038.2018
273. Soar J, Donnino MW, Maconochie I, Aickin R, Atkins DL, Andersen LW, et al. 2018 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations Summary. *Resuscitation*. 2018;133:194-206. doi:10.1161/CIR.0000000000000611
274. Panchal AR, Berg KM, Kudenchuk PJ, Del Rios M, Hirsch KG, Link MS, et al. 2018 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support Use of Antiarrhythmic Drugs During and Immediately After Cardiac Arrest: An Update to the Amer. *Circulation*. 2018;138(23):e740-e749. doi:10.1161/CIR.0000000000000613
275. Soar J, Perkins GD, Maconochie I, Böttiger BW, Deakin CD, Sandroni C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2018 Update - Antiarrhythmic drugs for cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;134(November):99-103. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.11.018
276. Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH, Olasveengen TM, Singletary EM, Greif R, Aickin R, et al. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2019;140,1-55. doi:10.1161/CIR.0000000000000734
277. Charlton NP, Pellegrino JL, Kule A, Slater TM, Epstein JL, Flores GE, et al. 2019 American Heart Association and American Red Cross Focused Update for First Aid: Presyncope: An Update to the American Heart Association and American Red Cross Guidelines for. *Circulation*. Published online 2019:1-8. doi:10.1161/CIR.0000000000000730
278. Panchal AR, Berg KM, Cabañas JG, Kurz MC, Link MS, Del Rios M, et al. 2019 American Heart Association Focused Update on Systems of Care: Dispatcher-Assisted Cardiopulmonary Resuscitation and Cardiac Arrest Centers. *Circulation*. 2019;140:1-9. doi:10.1161/CIR.0000000000000733
279. Panchal AR, Berg KM, Hirsch KG, Kudenchuk PJ, Del Rios M, Cabañas JG, et al. 2019 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support: Use of Advanced Airways, Vasopressors, and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Du. *Circulation*. Published online 2019:CIR0000000000000732. doi:10.1161/CIR.0000000000000732
280. Cheung JC-H, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020;2600(20):30084. doi:10.1016/S2213-2600(20)30084-9
281. Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth*. 2020;(xxx):1-5. doi:10.1016/j.bja.2020.02.008
282. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*. Published online March 2020.

- doi:10.1097/ALN.0000000000003296
283. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, Morrell M, Hall A, Parker KH, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemi. *Health Technol Assess.* 2010;14(46):131-172. doi:10.3310/hta14460-02
284. 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;120(2):323-352. doi:10.1016/j.bja.2017.10.021
285. Jarman AF, Hopkins CL, Hansen JN, Brown JR, Burk C, Youngquist ST. Advanced Airway Type and Its Association with Chest Compression Interruptions During Out-of-Hospital Cardiac Arrest Resuscitation Attempts. *Prehospital Emerg care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir.* 2017;21(5):628-635. doi:10.1080/10903127.2017.1308611
286. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. *WHO.* Published online 2020:1-10.
287. Documento técnico Manejo clínico del COVID-19 : Unidades de Cuidados Intensivos. Actualización 19-03-20. Accedido el 20-03-20 a https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_uci_COVI.
288. Lineamientos para la detección y manejo de casos por los prestadores de servicios de salud, frente a la introducción del SARS-COV-2 (covid-19). Ministerio de Salud y Protección Social, Bogotá, Colombia. Accedido el 14/03/2020 a <https://www.minsalud.gov.co>. 2020;2:1-16.
289. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates with Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get with the Guidelines-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the . *Circulation.* Published online 2020:E933-E943. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047463
290. During the COVID-19 pandemic, nurses and other clinicians are likely to face a sharp and sustained rise in the volume of urgent decisions to take around cardiopulmonary resuscitation (CPR) and what is in the best interests of each individual person under .
291. Biddison LD, Berkowitz KA, Courtney B, De Jong CM, Devereaux AV, Kissoon N, et al. Ethical considerations: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest.* 2014;146(4 Suppl):e145S-55S. doi:10.1378/chest.14-0742
292. Pan L, Wang L, Huang X. How to face the novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: the experience of Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020;(2):2019-2021. doi:10.1007/s00134-020-05964-0
293. Pand E. Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. Accedido el 20/04/20 a <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-prevencion-control-atencion-sanitaria.pdf>.
294. *Manejo Seguro de Cadáveres Desastres, Cólera y Otras Infecciones. Ministerio de Salud de La Nación. 2017. Accedido El 20/04/20 a [Httpwww.Msal.Gob.Arimagesstoriesbesgraficos0000001148cnt-Manual_Manejo_Cadaveres_2018.Pdf](http://www.Msal.Gob.Arimagesstoriesbesgraficos0000001148cnt-Manual_Manejo_Cadaveres_2018.Pdf).*
295. Recomendaciones para manejo de cadáveres de casos de COVID-19. Version 23 de Abril 2020. Ministerio de Salud. Argentina.
296. Protocolo para la manipulación y disposición final de cadáveres con antecedente y presunción COVID-19 Extrahospitalario. MTT2-PRT-004 [Versión 4.0] AÑO 2020. Ministerio de Salud de

- Ecuador.
297. Documento técnico. Procedimiento para el manejo de cadáveres de casos de COVID-19. Ministerio de Sanidad. España. Versión 26-05-20. Accedido 24-07-20. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/doc>. Published online 2020:1-15.
 298. Guidance for care of the deceased with suspected or confirmed coronavirus (COVID-19). Updated 15 May 2020. Accedido el 16/05/20 a <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-for-care-of-the-deceased/guidance-for-care-of-the-deceased-with->.
 299. Manejo de cadáveres en el contexto del nuevo coronavirus (COVID-19). Organización Mundial de la Salud. Accedido el 20/04/20 a <https://www.paho.org/es/documentos/manejo-cadaveres-contexto-nuevo-coronavirus-covid-19>. Published online 2020:1-5.
 300. Procedimiento Operativo (PO) de Manejo de Cadáveres en Marco del COVID-19. Consejo de Federaciones de Bomberos Voluntarios de la República Argentina. Accedido el 27/06/20 a <https://www.bomberosra.org.ar/wp-content/uploads/2020/05/CUO.-Protocolo-1.-Manejo->. Published online 2020.
 301. Manejo de cadáveres en el marco de la pandemia (versión actualizada). Actualizado al 15 de abril de 2020. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Paraguay. Accedido el 07/06/20 a <https://www.msbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/a91160-Protocolo>.
 302. Lineamiento Nacional para la Manipulación y Disposición final de cadáveres con diagnóstico y sospecha de COVID-19. Versión 1. 3 de Abril 2020. Ministerio de Salud de Costa Rica. Published online 2020.
 303. Procedimiento para el manejo de cadáveres de casos de COVID-19. Ministerio de Salud. Argentina. Versión 23/04/20. Accedido el 13-05-20 a <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000001895cnt-covid19-manejo-cadaveres.pdf>. Published online 2020.
 304. Orientaciones para el manejo, traslado y disposición final de cadáveres por COVID-19. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia. Accedido el 23-03-20 a <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPG08.pdf>. Published online 2020.
 305. Lineamientos generales para el manejo de los cadáveres que requieren autopsia médico legal en los casos en investigación, probables o confirmados de COVID-19 en el marco de la alerta sanitaria por Coronavirus (COVID-19). Costa Rica. Versión 1. 13 de marzo. Published online 2020.
 306. Manejo de Cadáveres en el marco de la Pandemia. Paraguay. Actualizado al 15 de abril 2020. Accedido el 01/05/20 a <https://www.msbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/a91160-ProtocoloManejodeCadveres.pdf>. Published online 2020.
 307. Collection and Submission of Postmortem Specimens from Deceased Persons with Known or Suspected COVID-19. Accedido el 16/06/20 a <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html>.
 308. Dead body management in the context of the novel coronavirus. PAHO/PHE/IHM/Covid-19/20-002. Interim recommendations, April 7, 2020. Accedido el 23/04/20 a https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52001/PAHOPHEIHM Covid1920002_eng.pdf?sequence=1&isAll. 2020;002:1-5.
 309. Finegan O, Fonseca S, Guyomarc'h P, Morcillo Mendez MD, Rodriguez Gonzalez J, Tidball-Binz M, Winter KA; et al. International Committee of the Red Cross (ICRC): General guidance for the management of the dead related to COVID-19. *Forensic Sci Int*. 2020;3(2):129-137.