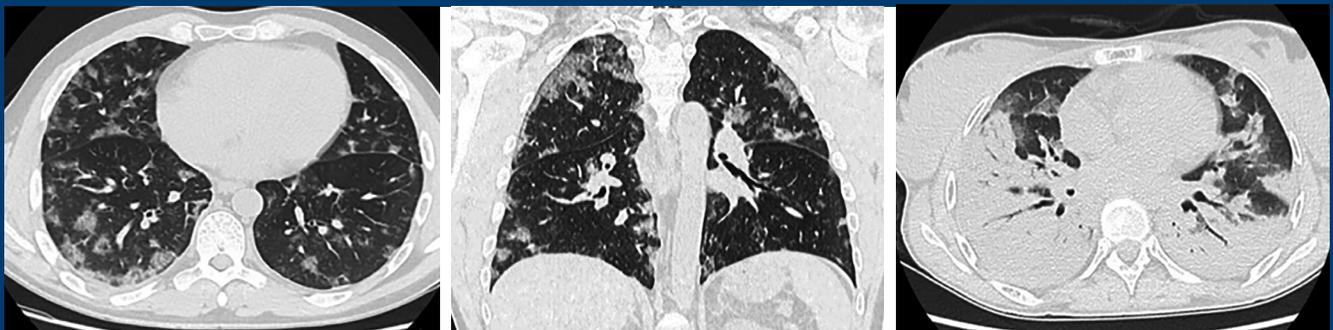


Revista Colombiana de Neumología

TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

Volumen 32 Número 1 | 2020



SEPARATA DE RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA PARA EL MANEJO DE PACIENTES DURANTE LA PANDEMIA POR EL SARS-COV-2 (COVID-19)

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Manejo clínico de la enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2

Recomendaciones para el tratamiento del asma durante la contingencia causada por COVID-19 en Colombia

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante la pandemia de coronavirus 2020

Exacerbación aguda de EPOC en la época de COVID-19

Recomendaciones para la reactivación de laboratorios de pruebas de función pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Colombia

Influencia del tabaquismo en la infección por coronavirus

Recomendaciones nacionales para el estudio y tratamiento del cáncer de pulmón durante la contingencia causada por COVID-19 en Colombia

Presentación de la enfermedad pulmonar intersticial durante la pandemia de COVID-19

Consenso colombiano de broncoscopia durante la pandemia y pospandemia por SARS-CoV-2

Posición sobre los estudios en laboratorios de sueño durante la pandemia de coronavirus 2020

Anticoagulación en COVID-19: ¿qué sabemos hoy y qué falta definirse? Una revisión crítica del Comité Vascular Asoneumocito

El cuidado crítico en el paciente con COVID-19



PUBLICACIÓN OFICIAL

Neumología

VOLUMEN 32 N.º 1 AÑO 2020

Carrera 7 Bis No. 123 - 52 Oficina 202, Teléfonos: 322 23 35 Cel. 316 693 42 60
Página Internet: www.asoneumocito.org / E-mail: asoneumocito@asoneumocito.org

Incluida en el Índex Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.

Incluida en SIBRA

Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2019 - 2021

PRESIDENTE

Dr. Carlos Eduardo Matiz Bueno

VICEPRESIDENTE

Dr. Luis Fernando Rueda Marulanda

FISCAL PRINCIPAL

Dr. Liliana Fernández Trujillo

FISCAL SUPLENTE

Dr. Darío Londoño Trujillo

TESORERO PRINCIPAL

Dr. Héctor Enrique Paul González

TESORERO SUPLENTE

Dr. Jorge Luis Quintero Barrios

SECRETARIA

Dr. Claudia Patricia Díaz Bossa

PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE

Dr. Ledys del Carmen Blanquicett Barrios

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE

Dr. Franco Eduardo Montufar Andrade

PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL

Dr. Mauricio Ariel Orozco Levi

PRESIDENTE CAPÍTULO EJE CAFETERO

Dr. Manuel Conrado Pacheco Gallego

PRESIDENTE CAPÍTULO CENTRAL

Dr. German Augusto Díaz Santos

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR

Dr. Socorro Isabel Palacios Ortega

PRESIDENTE XIX CONGRESO COLOMBIANO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Dr. Mauricio Ariel Orozco Levi

GRUPO EDITOR REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA 2020

EDITOR EN JEFE

Liliana Fernández Trujillo

ASISTENTE EDITORIAL

Saveria Sangiovanni

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Elí Martínez

Luis Fernando Ángel

Carlos Jiménez

Alejandro Bertolotti

Ángela María Takano

Dennis Rosen

Adnan Majid

Antonio Anzueto

Jaime Palomino

Blanca Cecilia Chaparro

COORDINADOR DE EDITORES ASOCIADOS

José Gabriel Bustillo

EDITORES ASOCIADOS

Luz Fernanda Sua

Luis Fernando Giraldo

Alejandro Casas

Mauricio Orozco-Levi

Alba Lucía Ramírez

Mauricio Velásquez

Fabio Varón

Alejandra Cañas

Alirio Rodrigo Bastidas

Gustavo Adolfo Hincapié

Carlos Torres

COORDINACIÓN EDITORIAL

GRUPO  DISTRIBUNA

Carrera 9B n.º 117 A 05 - Tel: (571) 2132379-6202294-2158335

www.libreriamedica.com

Impresión: Gente Nueva

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores:
No comprometen el criterio del Comité Editorial o el de la Asociación
Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

TARIFA POSTAL REDUCIDA N.º 962
de la Administración Postal Nacional

Revista Colombiana de
Neumología

VOLUMEN 32 N.º 1 AÑO 2020

CONTENIDO

EDITORIAL

- Editorial.....6
Liliana Fernández Trujillo

OBITUARIO

- Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Capítulo Costa Norte.....8
Ledys Blanquicett Barrios

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Manejo clínico de la enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2.....9
Franco Eduardo Montufar Andrade, Carmelo Dueñas Castell, Oscar Sáenz, Guillermo Ortiz, Manuel Garay, Claudia Patricia Díaz Bossa, José Luis Quintana Lobo, Fabio Varón-Vega, Carlos Matiz
- Recomendaciones para el tratamiento del asma durante la contingencia causada por COVID-19 en Colombia.....38
Audrey Piotrostanalzki, Robin Rada, Diana Rey, Carlos Celis Iván Solarte, Carlos Torres, July Vianneth Torres-González, Luisa Manrique, Jaime Alvarado, Patricia García, Angela Giraldo, Héctor Paúl, Julián Cortes, Jaime Forero, José Luis Blanco, Wilhen Ariza, Abraham Ali, Juan Carlos Rojas, Ingrid Martínez, Rafael Acero, Jorge Quintero, Ernesto Santiago, Isabel Palacios, Lucila Florez, Mauricio Duran, Fabio Bolívar, Rubén Contreras, Gustavo Hincapié, Elkin Llanos, Julia Chamorro, Iván Baños, Carlos Matiz, Jurg Niederbacher, Edison Morales, Jorge Herman Piraquive
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante la pandemia de coronavirus 2020.....43
Germán Díaz-Santos, Manuel Pacheco, Milena García, Rodrigo Rubio Rubio, Rubén Darío Contreras, Wilhen Ariza, Rafael Acero, Tulio Lázaro, José Ezequiel Mier Osejo, Jhon Pedrozo, Jaime Forero, Luisa Manrique, Martín Romero, Jaime Alvarado, Carlos Aguirre, Robin Rada, Iván de Jesús Baños Álvarez, Carlos Celis, Ana Catalina Vanegas, Carlos Matiz, Gustavo Adolfo Hincapié Díaz, Alejandro Casas, Abraham Ali Munive
- Exacerbación aguda de EPOC en la época de COVID-19.....47
Franco Montufar Andrade, German A. Díaz Santos, Carlos Matiz, Abraham Ali Munive, Manuel Pacheco
- Recomendaciones para la reactivación de laboratorios de pruebas de función pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Colombia.....58
María José Fernández Sánchez, Rafael Acero Colmenares, Carlos Eduardo Aguirre Franco, Alejandro Casas Herrera, Diego Miguel Celis Mejía, Clara Patricia García Calderón, Mauricio González García, Eidelman Antonio González, Gustavo Adolfo Hincapié, Javier Iván Lasso, Carlos Eduardo Matiz Bueno, Audrey Piotrostanalzki Vargas, Iván Solarte Rodríguez, July Vianneth Torres González, Juan David Botero Bahamon
- Influencia del tabaquismo en la infección por coronavirus.....64
Germán Díaz-Santos, Plutarco García Herreros, Martín Alfonso Zapata, Nelson Páez, Ledys Blanquicett, Hugo Caballero, Alejandra Cañas, Clara María Amezcua, Manuel Pacheco
- Recomendaciones nacionales para el estudio y tratamiento del cáncer de pulmón durante la contingencia causada por COVID-19 en Colombia.....68
John Bastidas, José Luis Blanco, Alejandra Cañas, Javier Fajardo, Liliana Fernández-Trujillo, Plutarco García-Herreros, Natalia Londoño, Carlos Matiz, Jovani Osorno, Nelson Páez, Isabel Palacio, Audrey Piotrostanalzki, Lucia Viola, Franco Montufar, Álvaro Casallas, Stella Martínez, Darwin Padilla, Adriana Serna, Luis Eduardo Pino, Andrés Felipe Cardona, Vanessa Ospina, Ricardo Elías Bruges, Carlos Alberto Vargas, Carlos Eduardo Pérez, Iván Camilo Triana, Iván Bobadilla, Ilse Vásquez, Ricardo Cendales

- Presentación de la enfermedad pulmonar intersticial durante la pandemia de COVID-19.....78
Germán Díaz-Santos, Carlos Eduardo Matiz, Bibiana Pinzón
- Consenso colombiano de broncoscopia durante la pandemia y pospandemia por SARS-CoV-2.....87
Isabel Palacios-Ortega, Fabio Bolívar-Grimaldos, John Eduardo Bastidas, Diana Cano-Rosales, Alejandra Cañas, Hugo Caballero, Felipe Campo-Campo, Jaime Echeverri-Franco, Lilibiana Fernández-Trujillo, Alejandro Londoño- Villegas, Carlos Eduardo Matiz, José Ezequiel Mier-Osejo, Nelson Páez-Espinel, Héctor Enrique Paúl, Jaime Sánchez Vallejo, Franco Montufar-Andrade, Oscar Alberto Sáenz-Morales
- Posición sobre los estudios en laboratorios de sueño durante la pandemia de coronavirus 2020.....92
Germán Díaz-Santos, Carlos Matiz, Manuel Pacheco, Mauricio Orozco Levi, Isabel Palacios, Franco Montufar Andrade, Ladys Blanquiceth, Héctor Paul8, Lilibiana Fernández
- Anticoagulación en COVID-19: ¿qué sabemos hoy y qué falta definirse? Una revisión crítica del Comité Vascular Aoneumocito.....98
Oscar Sáenz Morales, Mauricio Orozco-Levi, Ingrid Martínez, Nelson Gamba, Ana Rubio, Julián Cortez, José Blanco, Alejandro Londoño
- El cuidado crítico en el paciente con COVID-19.....115
Carmelo Dueñas-Castel, Guillermo Ortiz-Ruiz, Manuel Garay-Fernández

Revista Colombiana de
Neumología

VOLUMEN 32 N.º 1 AÑO 2020

CONTENTS

EDITORIAL

- Editorial.....6
Liliana Fernández Trujillo

OBITUARY

- Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Capítulo Costa Norte.....8
Ledys Blanquicett Barrios

REVIEW ARTICLES

- Clinical management of the disease SARS-CoV-2 coronavirus.....9
Franco Eduardo Montufar Andrade, Carmelo Dueñas Castell, Oscar Sáenz, Guillermo Ortiz, Manuel Garay, Claudia Patricia Díaz Bossa, José Luis Quintana Lobo, Fabio Varón-Vega, Carlos Matiz
- Recommendations for the treatment of asthma during the contingency caused by COVID-19 in Colombia.....38
Audrey Piotrostanalzki, Robín Rada, Diana Rey, Carlos Celis Iván Solarte, Carlos Torres, July Vianneth Torres-González, Luisa Manrique, Jaime Alvarado, Patricia García, Angela Giraldo, Héctor Paúl, Julián Cortes, Jaime Forero, José Luis Blanco, Wilhen Ariza, Abraham Ali, Juan Carlos Rojas, Ingrid Martínez, Rafael Acero, Jorge Quintero, Ernesto Santiago, Isabel Palacios, Lucía Florez, Mauricio Duran, Fabio Bolívar, Rubén Contreras, Gustavo Hincapié, Elkin Llanos, Julia Chamorro, Iván Baños, Carlos Matiz, Jurg Niederbacher, Edison Morales, Jorge Herman Piraquive
- Chronic obstructive pulmonary disease during the 2020 coronavirus pandemic.....43
Germán Díaz-Santos, Manuel Pacheco, Milena García, Rodrigo Rubio Rubio, Rubén Darío Contreras, Wilhen Ariza, Rafael Acero, Tulio Lázaro, José Ezequiel Mier Osejo, Jhon Pedrozo, Jaime Forero, Luisa Manrique, Martín Romero, Jaime Alvarado, Carlos Aguirre, Robin Rada, Iván de Jesús Baños Álvarez, Carlos Celis, Ana Catalina Vanegas, Carlos Matiz, Gustavo Adolfo Hincapié Díaz, Alejandro Casas, Abraham Ali Munive
- Acute exacerbation of COPD in the time of COVID-19.....47
Franco Montufar Andrade, German A. Díaz Santos, Carlos Matiz, Abraham Ali Munive, Manuel Pacheco
- Recommendations for the reactivation of laboratories of lung function tests during the pandemic by SARS-CoV-2 (COVID-19) in Colombia.....58
María José Fernández Sánchez, Rafael Acero Colmenares, Carlos Eduardo Aguirre Franco, Alejandro Casas Herrera, Diego Miguel Celis Mejía, Clara Patricia García Calderón, Mauricio González García, Eidelman Antonio González, Gustavo Adolfo Hincapié, Javier Iván Lasso, Carlos Eduardo Matiz Bueno, Audrey Piotrostanalzki Vargas, Iván Solarte Rodríguez, July Vianneth Torres González, Juan David Botero Bahamon
- Influence of smoking on coronavirus infection.....64
Germán Díaz-Santos, Plutarco García Herreros, Martín Alfonso Zapata, Nelson Páez, Ledys Blanquicett, Hugo Caballero, Alejandra Cañas, Clara María Amezquita, Manuel Pacheco
- National recommendations for the study and treatment of lung cancer during contingency caused by COVID-19 in Colombia.....68
John Bastidas, José Luis Blanco, Alejandra Cañas, Javier Fajardo, Liliana Fernández-Trujillo, Plutarco García-Herreros, Natalia Londoño, Carlos Matiz, Jovani Osorno, Nelson Páez, Isabel Palacio, Audrey Piotrostanalzki, Lucía Viola, Franco Montufar, Álvaro Casallas, Stella Martínez, Darwin Padilla, Adriana Serna, Luis Eduardo Pino, Andrés Felipe Cardona, Vanessa Ospina, Ricardo Elías Bruges, Carlos Alberto Vargas, Carlos Eduardo Pérez, Iván Camilo Triana, Iván Bobadilla, Ilse Vásquez, Ricardo Cendales
- Presentation of lung disease interstitial during the COVID-19 pandemic.....78
Germán Díaz-Santos, Carlos Eduardo Matiz, Bibiana Pinzón

- Bronchoscopy during the COVID-19 pandemic and post-pandemic: Colombian (ASONEUMOCITO/ ACBNI) guideline and expert panel report.....87
Isabel Palacios-Ortega, Fabio Bolívar-Grimaldos, John Eduardo Bastidas, Diana Cano-Rosales, Alejandra Cañas, Hugo Caballero, Felipe Campo-Campo, Jaime Echeverri-Franco, Liliana Fernández-Trujillo, Alejandro Londoño-Villegas, Carlos Eduardo Matiz, José Ezequiel Mier-Osejo, Nelson Páez-Espinel, Héctor Enrique Paúl, Jaime Sánchez Vallejo, Franco Montufar-Andrade, Oscar Alberto Sáenz-Morales
- Position on studies in laboratories of sleep during the 2020 coronavirus pandemic.....92
Germán Díaz-Santos, Carlos Matiz, Manuel Pacheco, Mauricio Orozco Levi, Isabel Palacios, Franco Montufar Andrade, Ladys Blanquiceth, Héctor Paul, Liliana Fernández
- Anticoagulation in COVID-19: what do we know today and what remains to be defined? A critical review of the Aseumocyte Vascular Committee.....98
Oscar Sáenz Morales, Mauricio Orozco-Levi, Ingrid Martínez, Nelson Gamba, Ana Rubio, Julián Cortez, José Blanco, Alejandro Londoño
- Critical care in the patient with COVID-19.....115
Carmelo Dueñas-Castel, Guillermo Ortiz-Ruiz, Manuel Garay-Fernández

La crisis de la pandemia por el SARS-CoV-2 desde el punto de vista de los neumólogos



LILIANA FERNÁNDEZ T.

Empezamos el año 2020 con un desconocimiento infinito acerca del nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2). Hoy podemos ver con mayor claridad los errores, la desinformación inicial y sus consecuencias, el miedo y la manipulación. Es desgarrador el impacto de la pandemia en la economía de nuestro país, pero son inmensos los esfuerzos del Estado y de los profesionales de la salud para sobrellevar esta situación sin precedentes en el último siglo.

Actualmente, en el mundo se han reportado 67 millones de casos y 1,54 millones de fallecimientos. Específicamente para Colombia se ha reportado un total de 1,37 millones de casos con una mortalidad alrededor del 2,76 %. El compromiso de la comunidad científica a nivel mundial nos ha permitido evolucionar rápidamente; aunque es cierto que aún tenemos poca evidencia de intervenciones farmacológicas que sean efectivas, tenemos mayor claridad de cómo y cuándo se deben ofrecer las diversas herramientas de soporte para el beneficio de los pacientes más comprometidos.

Hemos visto asociaciones y grupos de expertos de todas las especialidades trabajando para llegar a un consenso, tal como se está presentando en esta edición de nuestra revista conformada por una serie de guías de manejo clínico, desde la enfermedad aguda ocasionada por el virus hasta el modo de enfrentarla en los pacientes con alteraciones del sueño que necesitan estudios de diagnóstico, en el laboratorio de función pulmonar, en el manejo de exacerbaciones de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y hasta en el cáncer de pulmón. También manifestamos aquí el compromiso absoluto con nuestros pacientes, el deseo de seguir adelante y de aumentar nuestro conocimiento para garantizar un manejo a tiempo, adecuado, con seguridad y de la mejor calidad para todos.

No cabe duda de que debemos seguir trabajando unidos para vencer esta batalla; actualmente nos encontramos frente a una segunda ola del virus. Hemos comprobado cómo países de Europa se han visto forzados a cerrar nuevamente algunos sectores económicos, cómo Estados Unidos se convirtió rápidamente

en el país con mayor número de casos y esta tendencia persiste a pesar de los esfuerzos. Igualmente, se prevé para Colombia una segunda ola a comienzos del próximo año, que de comportarse como sucedió en el Viejo Continente, tendrá más fuerza que la primera. Existe una inmensa preocupación por el impacto de este nuevo pico en nuestra economía; el efecto de un nuevo cierre sería devastador para la población colombiana.

Ahora más que nunca, desde nuestra posición como profesionales de la salud, debemos actuar con la mayor responsabilidad para dar ejemplo, promover y educar la sociedad. El compromiso es de todos. Debemos aprovechar cada oportunidad de nuestra práctica médica para recordar la importancia del lavado de manos,

uso de tapabocas y distanciamiento social, así como reducir los miedos irracionales que surgen de la copiosa desinformación a la que se ha visto expuesto el mundo entero. Es uno de los grandes retos que vamos a enfrentar cuando la vacuna, propuesta por diferentes casas farmacéuticas, esté disponible. Es cierto que aún existen muchas dudas de su efectividad y seguridad, pero estas se irán resolviendo en la comunidad científica con métodos y rigurosidad; sin embargo, es probable que persistan en la sociedad y se conviertan en la principal barrera para su aplicación. Depende de la confianza que depositen los colombianos en su sistema de salud para que accedan a la única intervención que podrá ponerle fin a la pandemia y dicha confianza depende de nosotros.

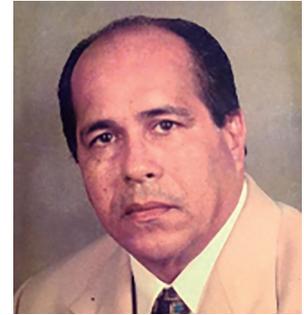
LILIANA FERNÁNDEZ TRUJILLO, MD

Editora en jefe

Revista Colombiana de Neumología

Diciembre de 2020

Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Capítulo Costa Norte



OSWALDO ENRIQUE ESCOBAR
CHAMORRO

El doctor Oswaldo Enrique Escobar Chamorro permanecerá siempre entre nosotros gracias al gran legado que nos dejó. Como persona nos queda su hidalguía y nobleza, su espíritu humanitario y altruista, su memoria prodigiosa y su eterna sonrisa. Como profesional deja muchos logros: especialista en medicina interna, neumología, salud ocupacional y en medicina hiperbárica; profesor de la Universidad de Cartagena y de la Universidad del Sinú; pionero en fibrobroncoscopia en la Costa Atlántica; y capitán de navío de la Armada Nacional de Colombia, donde sirvió a la patria desde diferentes escenarios.

Gracias a su amor por la neumología se materializó su visión del Capítulo Costa Norte de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, una labor que nos mantiene unidos. Su profesionalismo fue inspirador para muchos médicos, y es un honor continuar con su legado.

Su sensible partida nos ha dejado un dolor profundo; sin embargo, él siempre vivirá en nuestros recuerdos y en nuestros corazones, donde fácilmente lo podremos encontrar.

Descanse en paz, Dr. Escobar Chamorro.

Alberto Correa	Edgar Gutiérrez	Herman Aponte	Luis Rueda
Carlos Morales	Héctor Paul	Jorge Luján	Rubén Sierra
Edellman González	John Pedrozo	Lucila Flórez	Carlos Bula
Germán Otero	Juan Montes	Roberto Junco	Diego Pardo
Jaime Forero	Richard Mullet	Azael Hernández	Federico Niño
José Rodríguez	Zobeida Brito	Darwin Padilla	Jaime Castro
Patricia Osorio	Álvaro Urbina	Ernesto Santiago	José Berdugo
Wilhen Ariza	Carmelo Dueñas	Iván Baños	Mirna Atencia
Alejandro Vargas	Edison Valencia	Jorge Quintero	Tulio Lázaro
Carlos Usta			

LEDYS BLANQUICETT BARRIOS
Presidenta del Capítulo Costa Norte

Manejo clínico de la enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2

Clinical management of the disease SARS-CoV-2 coronavirus

FRANCO EDUARDO MONTUFAR ANDRADE, MD¹, CARMELO DUEÑAS CASTELL, MD², OSCAR SÁENZ, MD³, GUILLERMO ORTIZ, MD⁴, MANUEL GARAY, MD⁴, CLAUDIA PATRICIA DÍAZ BOSSA, MD³, JOSÉ LUIS QUINTANA LOBO, MD⁵, FABIO VARÓN-VEGA, MD⁴, CARLOS MATIZ, MD³.

Introducción

Desde diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei (China), se empezaron a describir una serie de casos de infección respiratoria aguda, que rápidamente progresaron a un compromiso respiratorio severo dado por neumonía grave y falla respiratoria aguda, con requerimiento de ingreso a unidades de cuidado intensivo (UCI), sin respuesta adecuada a los tratamientos con antibióticos instaurados y que, eventualmente, desencadenaban la muerte. Los casos iniciales se relacionaron con trabajadores o visitantes de los mercados húmedos o de comida marina de Wuhan, donde hay muchas especies de animales vivos, pero luego se describieron casos en trabajadores de la salud del hospital de Wuhan y en personas que no estuvieron en contacto con estos mercados, pero sí con personas enfermas o que hubiesen visitado dichos sitios (1-7).

Todos los esfuerzos para identificar el agente etiológico, que incluyeron métodos convencionales, pruebas de biología molecular y extracción de material genético, permitieron determinar una nueva especie de coronavirus, diferente a los otros hasta entonces conocidos, pero con gran similitud genética al que ocasionó el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002, en la provincia de Guangdong, China (1-4, 8-11). Para el 07 de enero de 2020, los funcionarios de la salud pública de China confirmaron este hallazgo. Por esta razón, a este nuevo agente causante de este SARS y neumonía se le denominó nuevo coronavirus 2019 (nCoV-2019), pero luego se modificó su nombre a SARS-CoV-2, y a la enfermedad que genera se le denominó enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (1, 8-11).

Los coronavirus son virus de ácido ribonucleico (ARN), que circulan a nivel mundial, incluido Colombia, y son los virus que generan un cuadro similar a la gripe o resfriado común. Hay 4 géneros de coronavirus: alfa, beta, delta y gamma, de los cuales, se conoce que los coronavirus alfa y beta son los que infectan a los humanos. Se sabe que 6 especies de coronavirus causan enfermedad en los humanos: 4 son endémicos (HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1), y ocasionan entre 10% al 30% de las infecciones respiratorias agudas superiores en adultos; las otras dos especies de coronavirus que generan enfer-

¹Internista Neumólogo; Infectólogo.

²Neumólogo Intensivista.

³Internista Neumólogo.

⁴Internista Neumólogo; Intensivista.

⁵Médico Radiólogo.

Comité de Neumonía Nosocomial y Adquirida en Comunidad, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Autor de correspondencia:

Franco Eduardo Montufar, MD.

Correo electrónico:

frmontufar@yahoo.com

Recibido: 25/04/2020

Aceptado: 10/05/2020

medad en humanos, con compromiso de vías respiratorias inferiores y con características epidémicas por su alta transmisibilidad, además de origen zoonótico, son SARS-CoV y MERS-CoV (11).

Los coronavirus tienen la capacidad de infectar animales, especialmente murciélagos, por lo que se sugiere que estos son el reservorio principal. Pueden pasar a otros animales como huéspedes intermediarios o transitorios, en los cuales se piensa que ocurren cambios genéticos o recombinaciones, y desde donde pueden pasar a los humanos y ocasionar enfermedades respiratorias graves, con ello se convierten en una antropozoonosis.

Así, el SARS-CoV pasó de murciélagos a un mamífero llamado civeta, mientras que, en 2012, en Arabia Saudita, oriente medio, el MERS-CoV pasó de los camellos a los seres humanos, lo que generó un cuadro respiratorio severo con alta mortalidad. El SARS-CoV-2, causante de la nueva epidemia, parece tener también un origen zoonótico. El coronavirus de murciélagos infectó y se adaptó a un mamífero silvestre denominado pangolín, desde donde aparentemente ocurrió la transmisión a humanos (**Figura 1**) (8-10).

Desde el inicio de la epidemia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Ministerios o Servi-

cios de Salud de los diferentes países han generado el tipo de medidas a implementar en las diferentes etapas, así como reportes diarios sobre el número de casos diagnosticados, recuperados y muertos, para tener análisis dinámicos del comportamiento epidémico. El personal médico y equipos de investigación hacen todos sus esfuerzos para entender el comportamiento epidemiológico y fisiopatológico para instaurar medidas de prevención y control, así como también las posibilidades terapéuticas (12-16). El 30 de enero 2020, tras confirmar 7818 casos en el mundo, la mayoría en China, la OMS declaró “emergencia de salud pública de importancia internacional”. La rápida progresión de la enfermedad obligó a la OMS a declarar al COVID-19 como pandemia el 11 de marzo 2020. Para entonces, el número de casos confirmados era 119 319 en 113 países/territorios. Para esa fecha, Italia y España se convierten en los países con más casos reportados fuera de China, y la fuente de los primeros casos en Latinoamérica (6).

En los sistemas de salud a nivel mundial es de vital importancia que podamos identificar a los pacientes que podrían haber estado expuestos y que tienen signos o síntomas relacionados con la infección por SARS-CoV-2, para tomar las medidas de salud pública pertinentes. En general, y a través del tiempo transcurrido de la pandemia, siguen siendo válidos los siguientes aspectos:

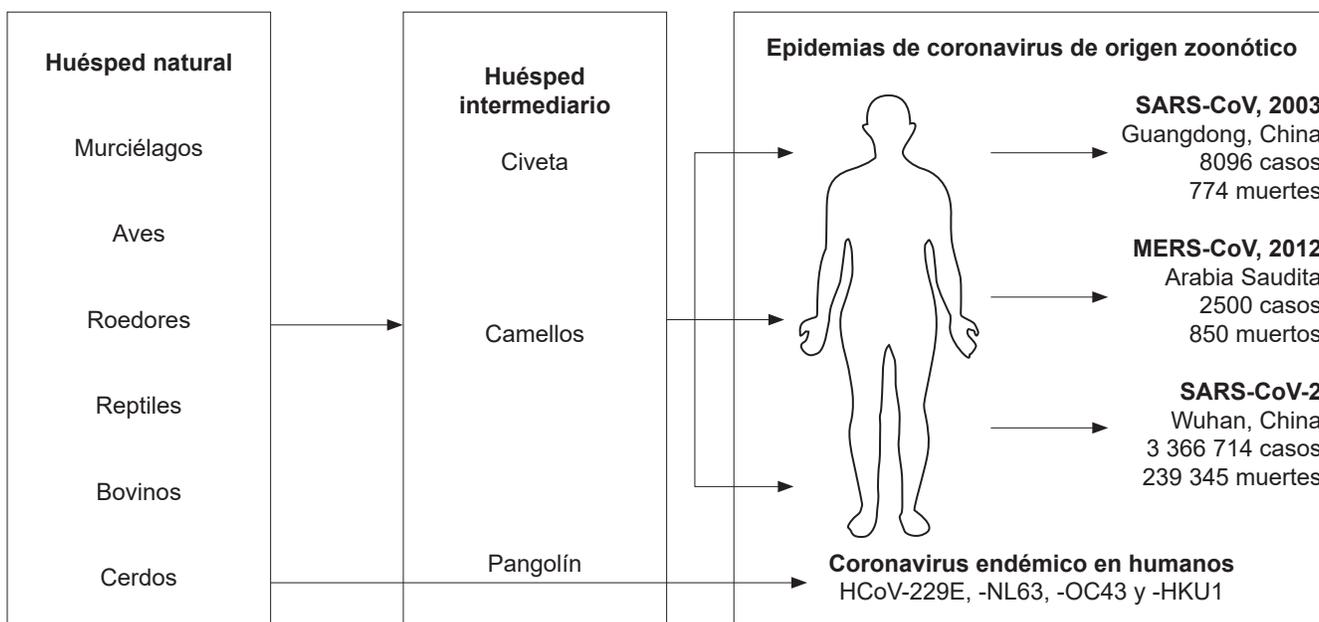


Figura 1. Huéspedes y transmisión de coronavirus.

- Historia detallada de viajes o residencia en áreas donde haya transmisión comunitaria.
- Presencia de fiebre persistente y síntomas respiratorios asociados, así como manifestaciones extrapulmonares.
- Aislar a los pacientes sospechosos y confirmados.
- Medidas universales para evitar el contagio, como distanciamiento físico, higiene de manos y de tos, y uso de mascarilla.
- Informar a las instancias de salud pública pertinentes (en nuestro país la Secretaria de Salud, direcciones seccionales de salud, Instituto Nacional de Salud y el Ministerio de Salud y Protección Social) (16-20).

Los criterios para realizar una evaluación clínica, investigación epidemiológica y pruebas para COVID-19 se basan en las definiciones de caso adoptadas por la OMS, que varían de país a país, y con el paso del tiempo y la progresión de los casos y cambios de la pandemia. Para más información remitimos al lector a las páginas web de la OMS y del Ministerio de Salud de Colombia (5). Los datos de circulación viral, número de casos y mortalidad se actualizan cada día, y se deben consultar en los enlaces respectivos (6, 7).

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, a pesar de su predilección por el tracto respiratorio. En más del 80% de los casos, el cuadro es leve, con síntomas respiratorios menores de la vía aérea superior, malestar general, odinofagia y cefalea, entre otros, sin mayores complicaciones y autolimitado (10-12, 15-25).

En 14%-15% de los pacientes hay síntomas moderados, con manifestaciones variadas de un amplio espectro de enfermedad, que lleva a hospitalización, esto incluye neumonía, la cual obliga al manejo hospitalario para garantizar las medidas de soporte generales, oxigenoterapia, vigilancia y tratamiento. Un pequeño porcentaje (1%-4%) es de los pacientes considerados graves y críticos, que requieren ingreso en UCI y, eventualmente, medidas de soporte adicionales, como ventilación mecánica, vasoactivos, terapia de reem-

plazo renal y membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), entre otras; la mortalidad en estos pacientes se acerca al 47%.

El tiempo de incubación estimado es de 5,2 días (intervalo de confianza [IC 95%] 4,1-7,0); pero se considera que los síntomas podrían presentarse entre 2 a 14 días después de la infección (5, 9, 10, 16, 18). Se estima que la duración de la enfermedad dura en promedio 5,8 días (IC 95% 4,3-7,5), y el tiempo medio desde el inicio de la enfermedad a la admisión al hospital es de 12,5 días (IC 95% 10,3-14,8).

Debemos tener en cuenta que un alto porcentaje de los pacientes (40%-45%) puede estar en fase presintomática o ser asintomáticos, y si se pierden las medidas de precaución universales, estos son las principales fuentes de contagio. Las manifestaciones clínicas más importante, descritas en los diferentes trabajos publicados sobre COVID-19, se pueden observar en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Síntomas frecuentes de COVID-19

Síntomas	Porcentaje
Fiebre	43-98
Tos	56-82
Respiración corta	24-31
Disnea	3-64
Cefalea	4,9-34
Síntomas del tracto respiratorio superior	5-24
Mialgias	7,3-15
Odinofagia	5-14
Náuseas/vómitos	1-10
Diarrea	3-8
Anosmia-disgeusia	30-60

Con base en las manifestaciones clínicas, severidad de la enfermedad, y con el fin de poder establecer pautas de tratamiento y sitio de atención, el consenso de expertos de China clasificó la enfermedad por SARS-CoV-2 en leve, moderada, severa y crítica (26). Sin embargo, esta clasificación deja por fuera algunos grupos clínicos, por tal razón, se considera la posibilidad de adoptar la clasificación propuesta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Clasificación clínica del COVID-19 y tratamientos a instaurar

Presentaciones clínicas					
Severidad	Características clínicas	Conducta	Sitio de atención	Tratamiento farmacológico	Tratamiento no farmacológico
Asintomático	Paciente libre de síntomas, pero con contacto estrecho con caso positivo o confirmado	<ul style="list-style-type: none"> Aislamiento domiciliario Habitación individual Uso de mascarilla convencional todo el tiempo posible Ante la presencia de síntomas de alarma (disnea, fiebre persistente) consulta a Urgencias 	Manejo ambulatorio en casa	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> Educación Higiene de manos Higiene de la tos Aislamiento social Seguimiento telefónico por la entidad a cargo, para orientaciones y determinar los síntomas de alarma
Sintomático sin neumonía y sin comorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> Saturación >94% Fiebre Tos Síntomas respiratorios altos Sin disnea 	<ul style="list-style-type: none"> Examen clínico Oximetría de pulso Aislamiento domiciliario Habitación individual Uso de mascarilla convencional, todo el tiempo posible Ante la presencia de síntomas de alarma (disnea, fiebre persistente) consultar a Urgencias 	Manejo ambulatorio en casa	Acetaminofén, si hay fiebre	<ul style="list-style-type: none"> Educación Higiene de manos Higiene de la tos Aislamiento social Seguimiento telefónico por entidad a cargo, para determinar síntomas de alarma
Sintomático sin neumonía y con comorbilidad, con o sin disnea	<ul style="list-style-type: none"> Saturación >94% Con o sin fiebre Síntomas respiratorios: tos, expectoración, disnea, síntomas respiratorios altos 	<ul style="list-style-type: none"> Examen clínico Oximetría de pulso Radiografía de tórax PA y lateral Paraclínicos: hemoleucograma, función renal y hepática, troponina, LDH, dímero D, gases arteriales 	<ul style="list-style-type: none"> Manejo hospitalario en salas fuera de UCI/UCE por 3-5 días, para evaluar la presencia de síntomas de alarma y definir alta o continuar hospitalización Paraclínicos de control cada 48 horas Evaluar los parámetros de falla ventilatoria, para definir el traslado a UCI 	<ul style="list-style-type: none"> Medidas generales: Manejo de la fiebre Hidratación Protección gástrica Trombopprofilaxis Sin nebulizaciones Si se requiere el uso de broncodilatadores se deben usar inhaladores, en dosis medida Se debe usar esteroides en toda comorbilidad que los requiera 	<ul style="list-style-type: none"> Habitación individual Uso adecuado de los EPP por el personal asistencial Medidas de precaución especiales: aislamiento de contacto y gotas Higiene de manos Higiene de la tos
	<ul style="list-style-type: none"> Saturación menor de 93% Con o sin fiebre Síntomas respiratorios: tos, expectoración, disnea, síntomas respiratorios altos 			Además de las medidas anteriores: oxigenoterapia y manejo para COVID-19	

Tabla 2. Clasificación clínica del COVID-19 y tratamientos a instaurar (*continuación*)

Presentaciones clínicas					
Severidad	Características clínicas	Conducta	Sitio de atención	Tratamiento farmacológico	Tratamiento no farmacológico
Neumonía leve	<ul style="list-style-type: none"> Saturación ≤ 93 Fiebre, tos Síntomas respiratorios Radiografía de tórax con infiltrados pulmonares CRB-65; o CURB-65 ≤ 2 	<ul style="list-style-type: none"> Examen clínico Oximetría de pulso Imágenes: radiografía de tórax PA y lateral; considerar TAC de tórax, si hay desaturación y la radiografía de tórax es normal Microbiológicos: PCR COVID-19 más PCR múltiple para patógenos respiratorios (FilmArray) o panel de virus respiratorios Otros estudios en busca de etología: hemocultivos Paraclínicos: hemoleucograma, PCR, función renal y hepática, troponina, LDH, dímero D, ferritina, gases arteriales, electrocardiograma Tratamiento para COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Manejo hospitalario en sala fuera de UCI/UCE Evaluar la presencia de síntomas de alarma y definir el traslado a UCI, según los criterios ATS/IDSA 	<ul style="list-style-type: none"> Medidas generales: Manejo de la fiebre Hidratación Protección gástrica Tromboprofilaxis Sin nebulizaciones Si se requiere el uso de broncodilatadores se deben usar inhaladores en dosis medida Se debe usar esteroides en toda comorbilidad que los requiera Además de las medidas anteriores: Oxigenoterapia Manejo para COVID-19 Manejo de NAC en salas de hospitalización fuera de UCI, según las guías 	<ul style="list-style-type: none"> Habitación individual Uso adecuado de los EPP para el personal asistencial Medidas de precaución especiales: aislamiento de contacto y gotas Higiene de manos Higiene de la tos Medidas de precaución por aerosoles ante situaciones que los genere

Tabla 2. Clasificación clínica del COVID-19 y tratamientos a instaurar (*continuación*)

Presentaciones clínicas					
Severidad	Características clínicas	Conducta	Sitio de atención	Tratamiento farmacológico	Tratamiento no farmacológico
Severo	<ul style="list-style-type: none"> Disnea, FR ≥ 30 Saturación $\leq 93\%$ $PaO_2/FiO_2 < 300$ Infiltrados pulmonares multilobares CRB-65 o CURB 65 2 	<ul style="list-style-type: none"> Examen clínico Oximetría de pulso Imágenes: radiografía de tórax PA y lateral; considerar TAC de tórax si hay desaturación y radiografía de tórax normal Microbiológicos: PCR COVID-19; PCR múltiple para patógenos respiratorios (FilmArray) o panel de virus respiratorios Otros estudios en busca de etiología: hemocultivos Paraclínicos: hemoleucograma, PCR, función renal y hepática, troponina, LDH, dímero D, ferritina, interleucina-6, gases arteriales, electrocardiograma Tratamiento para COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Manejo en hospitalización fuera de UCI y monitorización continua de criterios ATS/ IDSA, para definir ingreso a UCI 	<ul style="list-style-type: none"> Medidas generales: Manejo de la fiebre Hidratación Protección gástrica Tromboprofilaxis Sin nebulizaciones Si se requiere el uso de broncodilatadores se deben usar inhaladores con dosis medida Se debe usar esteroides en toda comorbilidad que los requiera <p>Además de las medidas anteriores:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oxigenoterapia Manejo para COVID-19 Manejo de NAC grave, según las guías, incluir manejo con oseltamivir hasta descartar influenza, y manejo de macrólido (azitromicina o claritromicina) 	<ul style="list-style-type: none"> Habitación individual Uso adecuado de los EPP para el personal asistencial Medidas de precaución especiales: aislamiento de contacto y gotas Higiene de manos Higiene de la tos Medidas de precaución por aerosoles ante situaciones que los generen

Tabla 2. Clasificación clínica del COVID-19 y tratamientos a instaurar (*continuación*)

Presentaciones clínicas					
Severidad	Características clínicas	Conducta	Sitio de atención	Tratamiento farmacológico	Tratamiento no farmacológico
Crítico	<ul style="list-style-type: none"> • CRB-65 o CURB-65 3 o 4 • Criterios ATS/ IDSA de ingreso a UCI: 1 criterio mayor o 2 criterios menores • Insuficiencia respiratoria • Choque séptico o disfunción o falla de múltiples órganos 	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clínico • Oximetría de pulso • Imágenes: radiografía de tórax PA y lateral; considerar TAC de tórax si hay desaturación y radiografía de tórax normal • Microbiológicos: PCR COVID-19; PCR múltiple para patógenos respiratorios (FilmArray) o panel de virus respiratorios • Otros estudios en busca de etiología: hemocultivos • Paraclínicos: hemoleucograma, PCR, función renal y hepática, troponina, LDH, dímero D, ferritina, interleucina-6, gases arteriales, electrocardiograma 	Cuidado intensivo	<p>Medidas generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manejo de la fiebre • Hidratación • Protección gástrica • Tromboprofilaxis • Sin nebulizaciones • Si se requiere el uso de broncodilatadores se deben usar inhaladores en dosis medida • Se debe usar esteroides en toda comorbilidad que los requiera <p>Además de las medidas anteriores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxigenoterapia o ventilación mecánica • Manejo para COVID-19 • Manejo de NAC grave, según las guías; incluir manejo con oseltamivir hasta descartar influenza, y de macrólido (azitromicina o claritromicina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo en UCI: ventilación mecánica, soporte vaso activo, TRR, sedación, ECMO y todos los requerimientos de manejo en UCI • Habitación individual • Uso adecuado de los EPP para el personal asistencial • Medidas de precaución especiales: aislamiento de contacto y gotas • Higiene de manos • Higiene de la tos • Medidas de precaución por aerosoles ante situaciones que los generen
<p>Duración del aislamiento: en la mayoría, el aislamiento o cuarentena se puede retirar después de 10 días del inicio de síntomas y de que tenga resolución de la fiebre de al menos 24 horas sin uso de medicamentos. Se considera mínima infectividad después del día 10. Para personas que no desarrollan síntomas, el aislamiento se puede retirar después de 10 días de la fecha de la prueba positiva. Para personas gravemente enfermas o inmunosuprimidas se debe usar la estrategia basada en PCR; para los otros casos no se recomienda realizar nuevas pruebas.</p>					

Tabla 2. Clasificación clínica del COVID-19 y tratamientos a instaurar (*continuación*)

Presentaciones clínicas
Manejo de COVID-19 (manejo solo hospitalario, bajo estricta supervisión médica e idealmente bajo protocolos establecidos)
<p>Elección</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona: 6 mg/día por 10 días en pacientes que requieran oxígeno o ventilación mecánica y más de 7 días de evolución de síntomas. Si no hay dexametasona se deben dar dosis equivalentes de esteroides, como metilprednisolona 32 mg/día, hidrocortisona 80 mg/cada 12 horas o prednisolona 40 mg/día por vía oral • Siempre que se administre esteroides deberá darse ivermectina en dosis única de 200 µg/kg, para profilaxis de infección por <i>Strongyloides stercoralis</i> y posible síndrome de hiperinfestación y migración larvaria • Tocilizumab: dosis de 8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg) IV, máximo 2 dosis, con intervalo de 12 horas. Indicado en todos los pacientes que fallaron en el uso de esteroides o tienen contraindicaciones para su uso o cumplan los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Mas de 7 días de evolución de síntomas, con deterioro respiratorio progresivo y requerimiento de VM o requerimiento de aumento de parámetros de VM - Niveles de interleucina 6 >40 pg/mL o, alternativamente, dímero D >1500 µg/L - Dos de los tres siguientes criterios PCR >100 mg/L o >50 mg/L, si el valor se duplicó en menos de 48 horas, LDH >250 UI/mL y recuento absoluto de linfocitos <600 - Todo paciente que tenga comorbilidad y requiera ventilación mecánica, así no tenga infiltrados pulmonares, debe recibir manejo para COVID-19 <p>Alternativa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: dosis de carga de 200 mg y 100 mg/día IV desde el día 2 al 10 • Uso de esteroides por otras indicaciones, como crisis de asma, agudización de EPOC, choque con uso de vasoactivo u otras indicaciones justificadas de esteroide por otras causas. Se deben usar sin restricción • Plasma convaleciente: 2 dosis de 200 mL de plasma convaleciente, derivado de donantes recientemente recuperados y con títulos de anticuerpos neutralizantes ≥1:640 <p>Anticoagulación</p> <ul style="list-style-type: none"> • No utilizar terapia anticoagulante de rutina en pacientes con COVID-19 graves • Realizar anticoagulación profiláctica en pacientes con COVID-19 graves • En pacientes con alto riesgo de trombosis se sugiere usar anticoagulación, con monitorización estrecha del riesgo y beneficio <p>Tratamientos no recomendados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir/ritonavir • Cloroquina o hidroxicloroquina • Azitromicina <p>Nota: para usar dexametasona o esteroides equivalentes de COVID-19 se debe descartar influenza y, además, administrar ivermectina</p>
Manejo de NAC en las salas de hospitalización fuera de UCI, según las guías institucionales o nacionales
<p>Manejo de NAC grave en UCI o fuera de ella</p> <p>Manejo para NAC grave con antibióticos, según las guías institucionales o nacionales más manejo de la influenza H1N1 (se debe mantener un manejo con oseltamivir, hasta descartar la influenza)</p>

Tabla 2. Clasificación clínica del COVID-19 y tratamientos a instaurar (*continuación*)

Presentaciones clínicas
<p>Factores de riesgo o mal pronóstico en COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Hemoleucograma</i>: linfocitos <1000, neutrófilos >10 000, plaquetas <150 000 • LDH >250 U/L • PCR elevada >10 mg/dL o 100 mg/L • Dímero D >1 mg/mL • Ferritina >1200 • Elevación de bilirrubinas (bilirrubina total), aminotransferasas • Elevación de azoados • Troponina elevada <p>Comorbilidades de mal pronóstico</p> <p>Hipertensión arterial, diabetes <i>mellitus</i>, enfermedad coronaria o cardiopatías, EPOC, asma, obesidad y enfermedades neoplásicas</p>
<p>Criterios para definir el alta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estabilidad clínica por 72 horas • Temperatura <37,8 °C; FC < 100; FR < 24; PAS >90 mm Hg por más de 8 horas • Ausencia de compromiso sistémico de la enfermedad • Comorbilidades estables • Tolerancia a la vía oral • Sin evidencia de trastorno cognitivo • Solo requerimiento de oxígeno domiciliario, en algunos casos.

ATS: *American Thoracic Society*; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPP: elementos de protección personal; FC: frecuencia cardíaca; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; IDSA: *Infectious Diseases Society of America*; LDH: lactato deshidrogenasa; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PA: posteroanterior; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C-reactiva; TAC: tomografía axial computarizada; UCE: Unidad de Cuidados Especiales; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: ventilación mecánica.

Factores de mal pronóstico

Hasta el momento se reconocen algunas características o condiciones del paciente que se asocian con mal pronóstico (20-25):

- La presencia de comorbilidades se asocia con mal pronóstico. En los pacientes con peores desenlaces, al menos una comorbilidad está presente (23,7% al 48%), con cociente de riesgo (HR) de 3,9. En la medida que la enfermedad es más severa, la presencia de comorbilidad es más frecuente: enfermedad crítica 67,1%, enfermedad severa 46,3% y enfermedad moderada 37,8%.
- Las principales comorbilidades observadas son, en orden de frecuencia, hipertensión arterial (35,7% en

críticos frente a 20,7% en moderados), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (15,7% en críticos frente a 4,6% en moderados), tabaquismo 14%, diabetes *mellitus* 10,3%, enfermedad cardiovascular y coronaria 8% y neoplasia 2,5%.

- La edad es otro factor de riesgo de mal pronóstico, a mayor edad, mayor es el riesgo; a partir de los 60 años, el pronóstico es peor, y este es un factor de riesgo (razón de momios [OR] 8,5; IC 95% 1,6-44,8).
- En todos los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 debemos realizar exámenes, que nos brinden información sobre la severidad del proceso inflamatorio, compromiso de otros órganos, y que se han considerado como factores de mal pronóstico:

- Hemograma con leucopenia, especialmente, linfopenia <1000.
- Lactato deshidrogenasa (LDH) >250 U/L (HR 2,5), si el nivel es mayor, el riesgo de mal pronóstico aumenta, LDH >500 (HR 9,8).
- Dímero D >1000 µg/L.
- Troponina elevada.
- PCR >10 mg/dL o >100 mg/L o >50 mg/L, si el valor se duplicó en menos de 48 horas.
- Aspartato amino transferasa/alanino amino transferasa (AST/ALT) >40.
- Ferritina >1200.

Las escalas de predicción de severidad de la enfermedad, como la CURB-65 (**Tabla 3**), y los criterios de la *American Thoracic Society* y la *Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) (**Tabla 4**), para definir el sitio de atención y de ingreso a cuidado intensivo, se vienen implementado para evaluar la severidad y el manejo de los pacientes con COVID-19 (**Figura 2**).

Recientemente se publicó otra escala para definir la progresión de la enfermedad, llamada *Comorbidity, Age, Lymphocytes, LDH score* (CALL), que incluye como parámetros la presencia de comorbilidad, edad, linfopenia y LDH (21). Puntuaciones ≥ 6 tienen un valor predictivo positivo (VPP) 50,7% y un valor predictivo negativo (VPN) 98,5%. Se ha visto que, de acuerdo con el incremento de puntuación, el riesgo de progresión a cuadros más severos es mayor: CALL 4-6 riesgo de progresión <10%; CALL 7-9 10%-40%; y CALL 10-13 progresión >50%. La escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) >2 o *Quick SOFA* (q-SOFA) >1 también se ha encontrado como un factor de mal pronóstico en los análisis multivariados (16).

Las complicaciones más frecuentes observadas en los pacientes severos o críticos son arritmias (44%), cardiomiopatía (33%), infección sobreagregada (31%), lesión cardíaca aguda (30%), choque (20%), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (17%- 29%), lesión renal aguda (8%-23%) y muerte (41%).

Las imágenes del tórax también pueden ser consideradas como de apoyo en el pronóstico del paciente. Recientemente se ha considerado que el compromiso multilobar en vidrio esmerilado periférico, que puede estar presente entre el 51,6% y 96,2%, pudiese ser también un factor de mal pronóstico (19-21).

Pruebas diagnósticas

Para establecer el diagnóstico, investigadores chinos publicaron la secuencia completa del genoma de SARS-CoV-2 el 10 de enero de 2020. Luego, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) desarrollaron una prueba rápida de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), que puede diagnosticar la presencia del virus en muestras respiratorias.

El 24 de enero, los CDC publicaron el protocolo de ensayo para esta prueba (disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/index.html>). Esta prueba, inicialmente limitada a laboratorios de los CDC, está ya en uso en diferentes laboratorios certificados a nivel mundial, con el fin de poder establecer un diagnóstico confirmatorio de los casos.

En el paciente con sospecha de infección por SARS-CoV2 debemos, en primera instancia, realizar una historia clínica exhaustiva, que nos permita identificar el nexo epidemiológico y catalogarlo como caso sospechoso, de acuerdo con las definiciones epidemiológicas, a esto se debe sumar el juicio y las características clínicas. La RT-PCR tiene una sensibilidad del 80% y especificidad del 99%. Si la primera prueba es negativa, y es un paciente con alta sospecha clínica y epidemiológica, esta se debe repetir en 48 horas. La positividad de la prueba empieza a descender en la medida que transcurre el tiempo, desde el inicio de los síntomas; después del día 10 se considera casi nula la posibilidad de ser infectante, excepto en pacientes graves o con inmunosupresión.

Se piensa que las pruebas serológicas pueden tener alguna validez después del día 10, estas nos permiten la detección de anticuerpos inmunoglobulina M e inmunoglobulina G IgM/IgG. Cerca del 40%-50% de los pacientes desarrolla respuesta de anticuerpos contra infección por SARS-CoV-2 a los 7 días, y la mayoría a los 14 días de la infección (2, 4, 12, 15-17).

Tabla 3. Escala CRB-65 o CURB -65

Sigla	Parámetros		
C	Confusión, desorientación o prueba mental abreviada ≤ 8		
U	Urea >7 mmol/L (urea = BUN x 2,14)		
R	FR ≥ 30		
B	Presión arterial sistólica <90 mm Hg o diastólica <60 mm Hg		
65	Edad ≥ 65 años		
La puntuación de cada parámetro es 0 si está ausente, y 1 si está presente			
La escala CRB-65 no incluye la urea. Esta podría ser útil en los servicios de Urgencias y Triage			
Puntuación CRB-65 o CURB-65	% mortalidad	Riesgo	Sitio de manejo
0	0,67%	Grupo I: bajo riesgo	Ambulatorio
1	2,7%		
2	6,8 %	Grupo II	Ambulatorio supervisado o manejo hospitalario de corto tiempo
3	14%	Grupo III: alto riesgo	Neumonía severa. Hospitalización en UCI
4 o 5	27,8%		

BUN: nitrógeno ureico en sangre; FR: frecuencia respiratoria.

Tabla 4. Criterios ATS/IDSA para ingreso a UCI

Criterios mayores	Criterios menores
Necesidad de ventilación mecánica	FR >30
Choque, requerimiento de soporte vasoactivo	PaO ₂ /FiO ₂ <250
	Compromiso multilobar
	Confusión
	BUN >20 mg/dL
	Leucopenia <4000 cel/mL
	Trombocitopenia $<100\ 000$ cel/mL
	Hipotermia $<36^{\circ}$ C
	Hipotensión que requiere alto aporte de líquidos

BUN: nitrógeno ureico en sangre; FR: frecuencia respiratoria. FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; PaO₂: presión arterial de oxígeno.

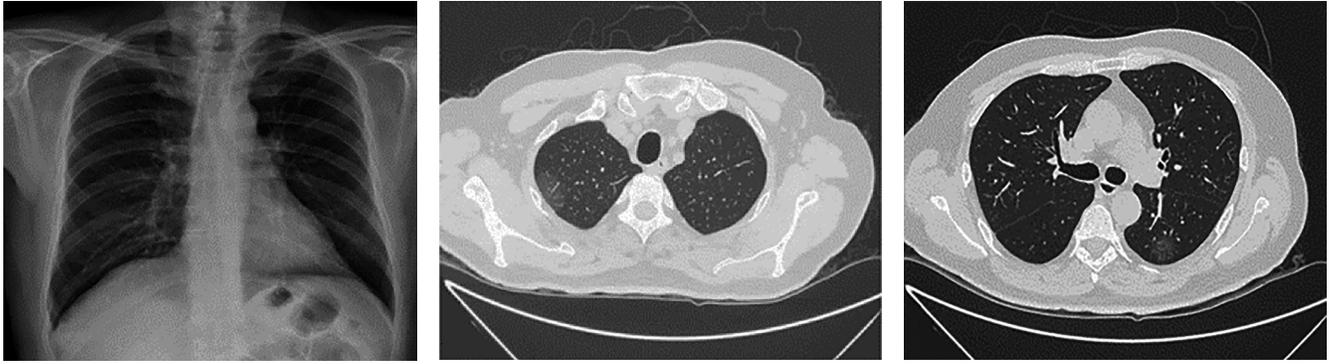


Figura 2. Radiografía de tórax normal con tomografía patológica. Paciente de 62 años con 3 días de evolución de tos seca, fiebre y astenia, Radiografía normal, con discrepancia clínica radiológica. La TC evidenció opacidades subpleurales en vidrio esmerilado (patrón clásico). Luego, RT-PCR confirmó SARS-CoV-2.

Siempre que sospechemos una infección por SARS-CoV-2 debemos realizar estudios adicionales en busca de otros patógenos del tracto respiratorio, como son las pruebas de biología molecular de PCR múltiple, o también la detección por antígenos, que nos orientan sobre la posibilidad de otro tipo de infecciones que expliquen el cuadro, coinfecciones o sobreinfecciones (19).

Características radiográficas

La radiografía del tórax, y especialmente la tomografía computada (TC) de alta resolución, son ayudas diagnósticas relevantes en el diagnóstico, clasificación y manejo de la enfermedad por SARS-CoV-2. Estas nos ayudan a identificar los posibles estadios de la enfermedad y a considerar potenciales diagnósticos diferenciales y complicaciones asociadas. Sin embargo, cabe la pena mencionar que, durante un episodio de pandemia, la realización de imágenes a un número elevado de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 es un reto, pues la adherencia a los protocolos de control de infecciones, con el fin de disminuir la transmisión al personal de salud u otros usuarios de imágenes diagnósticas, hace que los estudios puedan ser más demorados de lo usual, a lo que se suma la severidad de la enfermedad.

Si bien la ultrasonografía pudiese ser útil para determinar el compromiso parenquimatoso, la experiencia actual con COVID-19 aun no es la adecuada para generar recomendaciones. La radiografía del tórax tie-

ne una baja sensibilidad para detectar alteraciones, especialmente en enfermedad leve o en etapas tempranas de COVID-19; esta puede ser anormal entre el 60% y 77% de los casos.

La radiografía de tórax puede ser útil en pacientes con enfermedad severa como aproximación diagnóstica inicial, y no se recomienda en enfermedad leve. Para pacientes hospitalizados en salas, la radiografía de tórax portátil pudiese servir para evaluar la progresión de la enfermedad y disminuir el riesgo de transmisión, lo que evita el desplazamiento hacia las unidades de imágenes diagnósticas. La TC del tórax es más sensible para detectar alteraciones parenquimatosas, complicaciones o diagnósticos diferenciales; sin embargo, tiene el reto del desplazamiento del paciente, tiempo de uso del tomógrafo y riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 (26-32).

Indicaciones de las imágenes en COVID-19

- La indicación se fundamenta en los criterios clínicos, y la información disponible se basa en los datos de los países que han vivido la epidemia antes que nosotros.
- En la mayoría de los algoritmos diagnósticos para COVID-19 se sugiere que, en pacientes con sospecha clínica de infección y severamente enfermos (desaturación, taquipnea), se debe realizar radiografía de tórax como estudio inicial.

- La tomografía computada (TC) está indicada para:
 - Pacientes hospitalizados con alta sospecha clínica.
 - Pacientes con otra patología crítica y sospecha o duda diagnóstica de COVID-19.
 - Casos particulares de COVID-19, en los que el equipo médico a cargo así lo considere.
- No se considera la realización de estudios por imagen de control de forma rutinaria.
- En los casos particulares en los que se requieran estudios de seguimiento, estos deben realizarse con equipo portátil; solo en casos excepcionales, en los que el equipo médico a cargo así lo considere, se puede realizar TC de control.
- En nuestro medio, la ecografía de tórax puede ser una alternativa práctica en el diagnóstico o seguimiento de los casos, si existen los recursos técnicos y el personal entrenado.

Hallazgos por imagen en la infección por COVID-19

- Los hallazgos por imagen en la infección por COVID-19 no son específicos y siempre deben interpretarse dentro del contexto clínico.
- En ningún caso, los estudios por imagen establecen un diagnóstico etiológico, o pueden sugerir o no la presencia de neumonía viral, la cual, en un contexto clínico y epidemiológico apropiado, podría sugerir COVID-19. Los hallazgos por imagen dependen del estadio de la enfermedad.
- Los hallazgos en radiografías son inespecíficos, y un alto porcentaje de pacientes no presenta hallazgos, como:
 - Ocupación alveolar en parches y áreas de consolidación de predominio basal y periférico, los cuales son los más frecuentes.
 - Otros hallazgos sugestivos, como opacidades focales tenues, patrón intersticial focal o difuso y la combinación de patrón alvéolo-intersticial.

- Se considera que las adenopatías, el derrame pleural o los nódulos son lesiones no sugestivas de COVID-19.
- Se han propuesto 4 patrones para caracterizar los hallazgos en TC para el diagnóstico de infección por COVID-19; estos son:
 - **Patrón clásico:** opacidades multifocales en vidrio esmerilado de predominio periférico, patrón de empedrado, patrón en halo reverso y otros hallazgos de patrón de neumonía de organización.
 - **Patrón indeterminado:** vidrio esmerilado difuso, perihiliar o unilateral, con o sin consolidación.
 - **Patrón atípico:** es en el que no se describen los hallazgos de patrón clásico o indeterminado, y en el que se sugieren diagnósticos alternativos, como la presencia de consolidación lobar, cavitación, nódulos, árbol en gemación, adenopatías o derrame pleural.
 - **Patrón no neumonía:** hallazgos que no incluyen consolidación ni patrón en vidrio esmerilado.
- Los hallazgos en imágenes se describen más frecuentemente como bilaterales, de distribución periférica, con compromiso posterior y multilobar.

En las **Figuras 2-5** podemos observar algunos ejemplos de pacientes con las características mencionadas.

Recomendaciones sobre las imágenes (20-22, 27-32)

- Los estudios por imagen se indican en pacientes sospechosos o con diagnóstico de COVID-19, y manifestaciones clínicas moderadas o severas de la enfermedad, como hipoxemia o disnea moderada a severa.
- Los estudios por imagen no están indicados en pacientes sospechosos o con diagnóstico de COVID-19 con manifestaciones clínicas leves, a menos que haya riesgos de progresión de la enfermedad (pacientes mayores de 60 y comorbilidades, como enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus*, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión arterial, inmunocompromiso de cualquier etiología).

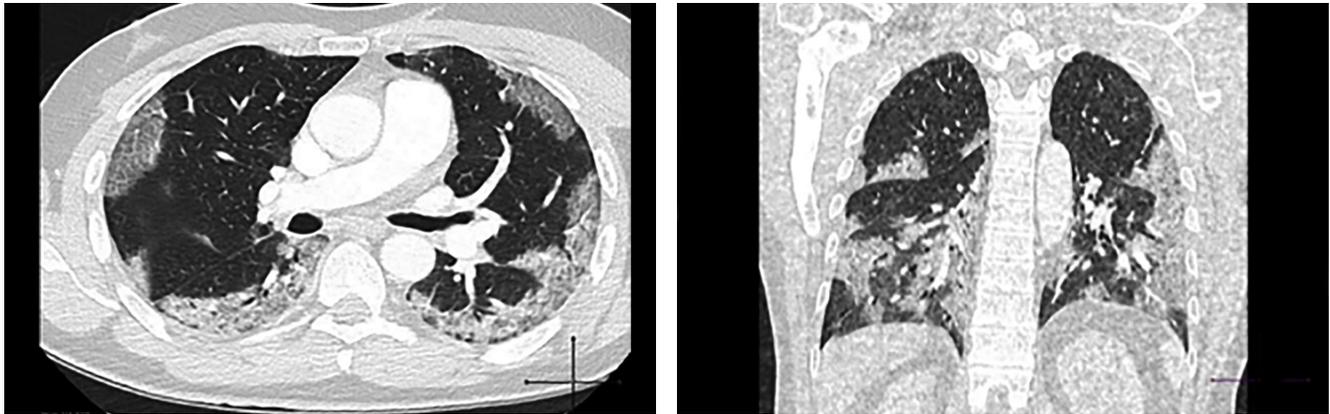


Figura 3. Compromiso multilobar periférico: patrón clásico. Paciente de 57 años, con clínica de tos seca, fiebre, leucocitosis e insuficiencia respiratoria hipoxémica. La TC evidencia opacidades subpleurales multilobares, con tendencia a la consolidación. La reconstrucción coronal confirma la localización subpleural, de predominio en lóbulos inferiores.

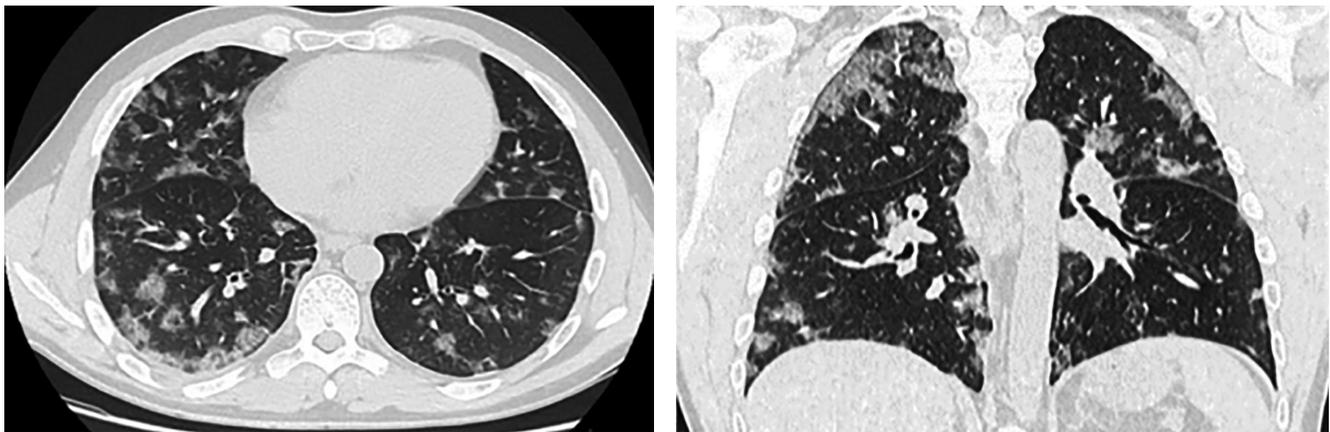


Figura 4. Vidrio esmerilado difuso: patrón clásico. Paciente de 45 años, con cuadro clínico de tos seca, fiebre, leucocitosis e insuficiencia respiratoria hipoxémica. TC con múltiples áreas de aumento en la densidad del parénquima pulmonar, con patrón de vidrio esmerilado y distribución en parches; además, se aprecia patrón de halo reverso. La reconstrucción coronal evidencia opacidades en vidrio esmerilado y patrón de empedrado de predominio subpleural y apical.

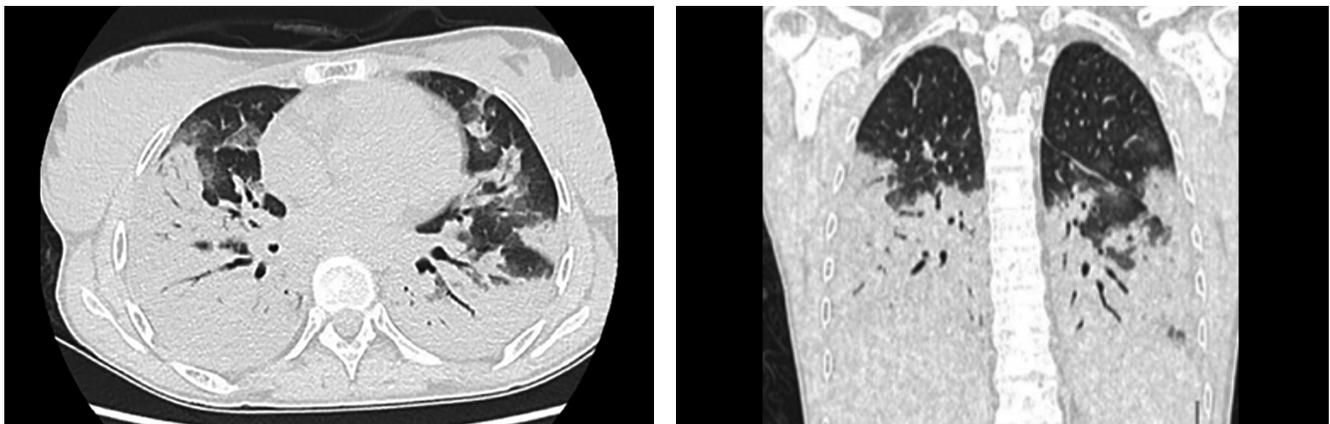


Figura 5. Patrón indeterminado. Paciente de 32 años, con cuadro clínico de tos seca, fiebre e insuficiencia respiratoria hipoxémica. Prueba positiva para COVID-19. TC con áreas de consolidación multilobar de predominio basal.

- Se recomienda reservar la TC para pacientes sospechosos o con diagnóstico de COVID-19 y deterioro clínico.
- La TC está indicada en pacientes que presentan hipoxemia luego de la recuperación de COVID-19.
- En pacientes con hallazgos incidentales en TC sugestivos de neumonía viral se indica realizar pruebas de laboratorio para COVID-19.
- Se proponen 4 patrones para la caracterización de los hallazgos tomográficos, estos siempre se deben analizar en un contexto clínico, e idealmente discutir con el equipo multidisciplinar a cargo del paciente.

Medidas de prevención

Las medidas de prevención universales están enfocadas en evitar el contagio y la rápida expansión; debemos impartir educación en higiene de manos, cuantas veces sea posible, higiene de la tos, evitar el contacto estrecho con personas enfermas o sospechosas, distanciamiento físico mayor de 2 metros, aislamiento social, comportamiento saludable en viajes y hacer uso adecuado de la mascarilla quirúrgica o tapabocas en todo momento, inclusive a pesar de mantener el distanciamiento físico.

En las instituciones prestadoras de servicios de salud, además de las medidas universales mencionadas anteriormente, debemos educar y adherirnos a los protocolos para el uso de elementos de protección personal (EPP), uso de mascarilla quirúrgica y protección ocular (gafas/protector facial) en todo momento durante la permanencia en la institución, medidas de precauciones estándar y especiales por gotas y contacto en el manejo de todo paciente sospechoso o confirmado con COVID-19, además de medidas de precaución por aerosoles en todas las situaciones o procedimientos donde se generen aerosoles. Todo paciente y acompañante que asista a instituciones de salud deberá portar mascarilla, también será obligatorio el uso de la misma para todo paciente institucionalizado. Asimismo, debemos estar preparados para una toma adecuada de muestras y uso de EPP adecuados cuando realicemos dicha recolección (1-5, 8, 12-15, 19).

Las normas de etiqueta de la tos que todos debemos poner en práctica para proteger a otros de enfermarse son medidas sencillas, que vale la pena recordarlas:

- Al toser o estornudar cubra su boca y nariz con la cara interna de su codo o con un pañuelo desechable.
- Deseche el pañuelo inmediatamente.
- Siempre realice lavado de manos con agua y jabón, o higiene de manos con alcohol glicerinado, después de estornudar o toser o de cuidar a otras personas enfermas.
- Evite el contacto estrecho con otras personas cuando tenga tos y fiebre (no saludar de beso en la mejilla, no saludo de manos, no abrazos).
- Si usa mascarilla asegúrese que le cubra la boca y nariz. Evite tocar la mascarilla con las manos una vez se la haya colocado, deseche la mascarilla (recuerde que es de un solo uso y no la puede cargar en su bolsillo después de usarla), realice higiene de manos después de quitarse la mascarilla.

Los diferentes organismos internacionales han considerado que los pacientes sospechosos o casos confirmados deben permanecer en cuarentena; término acuñado desde hace varios años al aislamiento de pacientes con enfermedades transmisibles, acorde con el período de incubación; en el caso de COVID-19, el tiempo de cuarentena es de 14 días. A raíz de esto se tienen disposiciones de cuarentena con inmigrantes y no inmigrantes considerados casos sospechosos (15).

Tratamiento

- **Medidas de soporte:** las medidas de soporte son el eje del tratamiento.
- **Paciente ambulatorio:** paciente con enfermedad leve, que requiere seguimiento en casa y monitorización de signos y situaciones de alarma, para definir la hospitalización. Requiere manejo sintomático, solo acetaminofén, para la fiebre o dolor. No usar antibióticos y poner en práctica las medidas recomendadas de higiene de manos y de la tos, distanciamiento físico y aislamiento social.

- **Paciente hospitalizado:** el paciente cursa con enfermedad que requiere hospitalización por severidad del compromiso, comorbilidades y factores de mal pronóstico. Debe estar en una habitación individual, con medidas de aislamiento por gotas y contacto, asegurar adecuada hidratación e ingesta alimentaria, suplencia de oxígeno pertinente acorde a su condición clínica, protección gástrica, tromboprolifaxis y monitorización continua para definir cambios con respecto a los requerimientos de soportes más avanzados, como ventilación mecánica invasiva y soporte vasoactivo (33-35). En caso de requerir ventilación mecánica, esta debe ser protectora, con bajos volúmenes corrientes (4-8 mL/kg) y presiones meseta ≤ 30 mm H₂O, y un nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP) ajustado a la mecánica pulmonar. La ECMO se debe considerar en pacientes con hipoxemia refractaria, que dificulta la ventilación mecánica protectora en centros de referencia.

Tratamientos específicos

No hay tratamientos específicos para el COVID-19. La evidencia disponible se basa en los reportes y series de casos, cohortes retrospectivas y reportes preliminares de ensayos clínicos. Estamos aprendiendo de las experiencias de los países que han afrontado esta epidemia antes que nosotros (35-38).

Lopinavir/ritonavir (LPVr)

Es un inhibidor de proteasa utilizado ampliamente en el manejo de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y con algunos datos de experiencia en epidemias previas por SARS. Sin embargo, en los ensayos clínicos asignados al azar en curso de tratamientos para COVID-19 (RECOVERY trials), en junio 29, los investigadores analizaron los datos y suspendieron el reclutamiento, dado que el uso de LPVr no demostró beneficio en pacientes hospitalizados. En este estudio, un total de 1596 pacientes se reclutaron al grupo de LPVr y se compararon con 3376 asignados solo a cuidado usual. Este no demostró tener un efecto en la mortalidad a 28 días (RR 1,04; IC 95% 0,91-1,118), y los hallazgos fueron consistentes en los diferentes grupos. Tampoco demostró beneficio en la

reducción de la necesidad de ventilación mecánica, ni en la duración de la estancia hospitalaria; por tanto, no se recomienda en el manejo de COVID-19 (36).

Recomendación LPVr

No se recomienda en el manejo de COVID-19.

Hidroxicloroquina o cloroquina

Estudios observacionales iniciales mostraron que estos medicamentos podrían tener alguna utilidad en algunos casos asociados con antivirales, como lopinavir/ritonavir, o con antibióticos, como azitromicina, y que al utilizarse en etapas tempranas podrían lograr disminuir la mortalidad. Se ha planteado que la cloroquina o hidroxicloroquina tienen efecto benéfico *in vitro* en la reducción de la replicación y la carga viral, más aún cuando se adiciona azitromicina.

En la experiencia clínica de pacientes tratados con hidroxicloroquina más azitromicina se logró una respuesta favorable en el 81,3% de los casos, con un rápido descenso de la carga viral en aspirados nasofaríngeos y negatividad de la PCR en 93% al día 8 (37). Sin embargo, el estudio fue muy cuestionado por el número de pacientes y el diseño metodológico, lo que llevó a una retractación del mismo.

Una reciente revisión sistemática resumió la evidencia al respecto (38). Esta incluyó 6 publicaciones, de muy limitada calidad metodológica (una carta, un estudio *in vitro*, una editorial, un consenso de expertos y dos guías nacionales) y 23 estudios clínicos en curso en China. Los autores encontraron que la cloroquina era efectiva en limitar la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro*. Con ello, los autores concluyeron que hay evidencia racional, efectividad preclínica, así como evidencia de seguridad en el uso clínico a largo plazo para otras indicaciones, y para justificar investigaciones clínicas en COVID-19. Sin embargo, el uso clínico debería adherirse al marco de referencia de intervenciones no registradas y a la monitorización de uso de emergencia (MEURI) o ser éticamente aprobados como un estudio por la OMS.

Un reciente estudio clínico asignado al azar en paralelo, de fase IIb, incluyó a 81 pacientes (41 con altas

dosis y 40 con bajas dosis de cloroquina) hospitalizados con infección por COVID-19 entre marzo 23 y el 05 de abril de 2020, en un centro de atención terciario en Manaus, Brasil. La letalidad al día 13 fue de 39% en el grupo de dosis altas, y 15% en el grupo de dosis bajas. El grupo de dosis altas presentó más frecuencia de intervalo QTc mayor de 500 milisegundos (18,9%) comparado con el de dosis bajas (11,1%). Por ello sugieren que no deberían recomendarse las altas dosis de cloroquina para el tratamiento de COVID-19, especialmente en pacientes que además reciben azitromicina y oseltamivir, debido al riesgo de prolongar el QTc y al incremento de la letalidad (39).

En los ensayos clínicos asignados al azar en curso de tratamientos para COVID-19 (RECOVERY trials) se analizaron los datos de pacientes aleatorizados con hidroxiclороquina, comparado con cuidado usual solo (1561 pacientes frente a 3155). No se observaron diferencias significativas en la mortalidad a 28 días (26,8% frente a 25%), con RD 1,09; IC 95% 0,96-1,23, $P = 0,18$; los datos fueron consistentes en todos los subgrupos. Los pacientes asignados al brazo de hidroxiclороquina tuvieron menos probabilidad de egresar vivos al día 28 (60,3% frente a 62,8%) (RR 0,92; IC 95% 0,85-0,99) y estuvo asociado con incremento de la estancia hospitalaria y con el riesgo de progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte; por tanto, no se recomienda el uso de hidroxiclороquina en el manejo de COVID-19 (40).

Recomendaciones de hidroxiclороquina o cloroquina

No se recomienda el uso de hidroxiclороquina o cloroquina como tratamiento para COVID-19.

Remdesivir (RDV)

El RDV es un fosforamidato profármaco, análogo nucleótido 1'-cyano-substituido, cuya forma trifosfato (RDV-TP) se asemeja al ATP, y se usa como sustrato de ARN de polimerasas virales. Tiene amplio espectro antiviral *in vitro* e *in vivo* contra ARN virus, que incluye a las familias *Filoviridae* (como el virus del ébola (EBOV), *Paramyxoviridae* (como el virus Nipah (NiV) y *Pneumoviridae* (como del virus sincitial respiratorio (RSV).

La actividad contra el coronavirus, que incluye SARS-CoV y MERS-CoV, también se ha demostrado *in vitro* y en modelos animales. Se han realizado varias descripciones observacionales sobre el uso de RDV; sin embargo, recientemente se publicó el informe preliminar de un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo, en el cual se asignaron al azar 1063 pacientes: 538 con RDV y 521 con placebo. La dosis utilizada de RDV fue de 200 mg/IV, como dosis de carga, seguidos por 100 mg/día IV, desde el día 2 al 10. Los datos indicaron que los pacientes del grupo RDV tuvieron un tiempo medio de recuperación de 11 días (IC 95% 9-12) frente a 15 días del grupo placebo (IC 95% 13-19), con un RR de recuperación de 1,32; IC 95% 1,12-1,55; $P < 0,001$. La mortalidad a 14 días fue de 7,1% para RDV frente a 11,9% para placebo, con HR de muerte de 0,7; IC 95% 0,47-1,04). El porcentaje de eventos adversos serios fue de 21% para RDV y de 27% para placebo, siendo RDV superior al placebo en pacientes hospitalizados con COVID-19, tanto en la recuperación como en el impacto en mortalidad.

Esto genera grandes expectativas en el tratamiento específico antiviral para SARS-CoV-2, y ha motivado a que agencias internacionales, como la *Food and Drug Administration* (FDA), estén adelantando intervenciones para tener disponibilidad del medicamento. Sin embargo, más estudios son pertinentes y a la fecha no hay disponibilidad del medicamento (41).

Tocilizumab

En la patogénesis de la enfermedad severa o crítica por COVID-19 se ha demostrado que puede ocurrir una respuesta inflamatoria severa, denominada tormenta de citocinas mediada por liberación de citocinas proinflamatorias. En esta se ha demostrado niveles elevados de IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias granulocitos-monocitos (GM-CSF), proteína inducible por interferón gamma (IP10), proteína quimioatrayente de monocitos (MPC1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1A) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Pareciera ser que el GM-CSF e IL-6 son la clave en esta tormenta de citocinas, que genera daño alveolocapilar, alteración del intercambio gaseoso, especialmente en la difusión de oxígeno, y eventualmente fibrosis pulmonar y falla orgánica. Esta es la razón

de considerar que los anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6 (receptor de membrana mIL6R y receptor soluble (sIL-6R), como el tocilizumab, que se une a este receptor, inhibe la traducción de las señales y bloquea la respuesta inflamatoria (42).

Los estudios iniciales en pocos pacientes con COVID-19 severa o crítica evidenciaron que en las primeras 24 horas la fiebre desaparecía, y en los primeros 5 días había mejoría notable del componente inflamatorio, expresado por una disminución de requerimiento de oxígeno en el 75% y de los infiltrados pulmonares en el TC en 90% de los casos, así como cambios en el recuento de linfocitos, con retorno a su nivel normal en el 52,6% de los casos, y descenso de la PCR de manera significativa (84,2%), con disminución de la mortalidad (42).

Uno de los estudios más recientes evaluó el uso de tocilizumab en pacientes con neumonía severa por COVID-19 (TESEO), donde se incluyeron pacientes ≥ 18 años con COVID-19 confirmado por PCR, que cumplieran alguno de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria (FR) >30 , hipoxemia (saturación $<93\%$ al aire ambiente o presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno $[PaO_2/FiO_2] <300$ al aire ambiente o descenso de la PaO_2/FiO_2 en más del 30% en 24 horas), e infiltrados pulmonares con progresión en más del 50% en 24%-48%. En el estudio se compararon 365 pacientes con cuidado estándar por 14 días, de acuerdo con la guía local (incluye oxígeno, hidroxiquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir o darunavir/cobicistat), frente a 179 pacientes con cuidado estándar más tocilizumab [8 mg/kg/IV (máximo 800 mg) en 2 dosis, con intervalo de 12 horas, o 162 mg por vía subcutánea en 2 dosis simultáneas (324 en total)]. Se evidenció que la administración de tocilizumab puede reducir el riesgo de ventilación mecánica o muerte, con HR 0,61; IC 95% 0,4-0,92; $p = 0,020$. Sin embargo, en los pacientes con tocilizumab se diagnosticó un número mayor de nuevas infecciones, 13% frente a 4% ($p < 0,001$) (43).

Recomendación tocilizumab

Se sugiere el uso de tocilizumab en pacientes que no respondieron a esteroides o tienen contraindicación para su uso, y en quienes se cumplan todos los siguientes criterios:

- Más de 7 días de evolución de los síntomas.
- Deterioro respiratorio evidenciado por disminución en los índices de oxigenación (descenso de PaO_2/FiO_2 en más del 30% en 24 horas), requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en el requerimiento de los parámetros ventilatorios y progresión de infiltrados en más del 50% en 24-48 horas.
- Niveles de IL-6 >40 pg/mL o dímero D mayores de 1500.
- 2 de 3 de los siguientes:
 - PCR >100 mg/L o >50 mg/L, si su valor se duplicó en las últimas 48 horas.
 - LDH >250 UI/mL.
 - Recuento absoluto de linfocitos <600 cel/mm³.
- Haber descartado otros posibles focos de infección.

Anticoagulantes en COVID-19

Estudios recientes describieron que la enfermedad grave por COVID-19 es comúnmente por coagulación intravascular diseminada (CID), la cual puede existir en la mayoría de las muertes (16, 18, 44). La disfunción de las células endoteliales inducida produce un exceso de generación de trombina y disminución de la fibrinólisis, lo que indica un estado hipercoagulable en pacientes con COVID-19 (45, 46). Además, la hipoxia grave encontrada en COVID-19 puede estimular la trombosis no solo al aumentar la viscosidad sanguínea, sino vía señalización dependiente del factor de transcripción inducible por hipoxia. Como evidencia se ha informado la oclusión y la formación de microtrombosis en pequeños vasos pulmonares de pacientes críticos con COVID-19 (47). Con base en el argumento anterior, se ha sugerido la aplicación temprana de la terapia anticoagulante en COVID-19 grave, para mejorar el resultado en el grupo de pacientes críticamente enfermos; sin embargo, hasta ahora no se han señalado criterios específicos de inclusión o exclusión (48).

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) ha sido el anticoagulante más utilizado para prevenir la CID y el tromboembolismo venoso (TEV) (49). Otros

anticoagulantes, como la trombomodulina soluble recombinante o la antitrombina, aún no están disponibles en países fuera de Japón. Debido a la evidencia, se sugiere que la prevalencia y los factores de riesgo genético de TEV varían significativamente entre las poblaciones étnicas, y la incidencia de TEV en las poblaciones asiáticas (21-29 casos por 100 000 individuos por año) es más baja (50). Una dosis más alta de HBPM podría considerarse en pacientes no asiáticos con COVID-19 grave. Sin embargo, la efectividad de la terapia anticoagulante para la CID asociada con sepsis sigue siendo controvertida (51).

Aunque la directriz japonesa para el tratamiento de la sepsis se pronuncia contra el uso de la heparina o los análogos de heparina como tratamiento estándar en CID asociada con sepsis, algunos estudios sugieren que los pacientes sépticos podrían beneficiarse del reconocimiento temprano y el tratamiento específico con esta terapia (52). Como la disminución del recuento de plaquetas y la prolongación del TP se correlacionan con un aumento de la mortalidad, y la hipofibrinogenemia no es común en la sepsis, el *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) desarrolló los criterios de la coagulopatía inducida por sepsis (SIC) para guiar la terapia anticoagulante; la utilidad de esta puntuación simple se ha validado previamente (53).

Un solo artículo evaluó el uso de anticoagulantes en COVID-19 grave (54). Este trabajo, realizado en China, propuso una nueva categoría, que identifica una fase anterior de CID asociada con sepsis, llamada coagulopatía inducida por sepsis; los pacientes que cumplen con los criterios de diagnóstico de SIC podrían beneficiarse de la terapia anticoagulante (52). Los resultados finales del estudio sugieren que solo los pacientes que cumplen con los criterios de SIC, o con dímero D notablemente elevado, pueden beneficiarse de la terapia anticoagulante, principalmente con HBPM.

En un reporte retrospectivo de 7 pacientes con COVID-19 e isquemia distal, en Wuhan, los pacientes te-

nían cianosis en los dedos de los pies, gangrena seca y lesiones bulbosas en piel, con dímero D, fibrinógeno y productos de degradación de fibrinógeno elevados (55). Las heparinas de bajo peso molecular mejoraron los exámenes de laboratorio, pero no los síntomas, y 5 pacientes fallecieron. Se considera que se debe monitorizar la posibilidad de un estado hipercoagulable y anticoagulación en casos seleccionados.

Por otro lado, está demostrado el alto riesgo de enfermedad tromboembólica de todo paciente crítico. Los pacientes con COVID-19 crítico desarrollan una respuesta inflamatoria severa asociada con tormenta de citocinas, SDRA e hipoxemia severa, con alteraciones de la coagulación, dada por aumento de dímero D y fibrinógeno y, en raros casos, con coagulopatía de consumo (46, 47). También, en varios estudios se han demostrado episodios trombóticos venosos en pacientes con COVID-19. Este riesgo parece ser alto en pacientes graves o críticos que requieren ingreso a UCI y cursan con obesidad; estos pueden tener complicaciones trombóticas en catéteres, filtros de diálisis, oxigenadores ECMO y eventos trombóticos arteriales, como isquemia de extremidades y enfermedad cerebrovascular. Adicionalmente, el tromboembolismo pulmonar se ha identificado recientemente como el evento trombótico más común, a pesar de la tromboprolifaxis (56-60).

En razón a lo anterior se propone la evaluación del riesgo de eventos trombóticos y, en razón a esto, el inicio de la terapia anticoagulante (**Tabla 5**) (61).

Recomendaciones anticoagulantes

- No utilizar terapia anticoagulante de rutina en pacientes con COVID-19 grave.
- Realizar anticoagulación profiláctica en pacientes con COVID-19 grave.
- En pacientes con alto riesgo de trombosis se sugiere usar anticoagulación, con monitorización estrecha del riesgo y beneficio.

Tabla 5. Indicaciones de anticoagulación en COVID-19

Niveles de riesgo trombótico en pacientes con COVID-19 con requerimiento de O ₂ o ventilación mecánica ajustada a IMC			
Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Riesgo muy alto
Pacientes no hospitalizados, con IMC <30 kg/m ² y sin factores de riesgo para tromboembolismo (cáncer, historia reciente de trombosis)	IMC <30 kg/m ² , sin necesidad de terapia con oxígeno por cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica, con o sin factores de riesgo para tromboembolismo	<ul style="list-style-type: none"> IMC <30 kg/m², con necesidad de terapia con oxígeno por cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica, con o sin factores de riesgo para tromboembolismo IMC >30 kg/m², sin necesidad de terapia con oxígeno por cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica, pero con factores de riesgo para tromboembolismo IMC >30 kg/m², con necesidad de terapia con oxígeno por cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica, y sin factores de riesgo para tromboembolismo 	<ul style="list-style-type: none"> IMC >30 kg/m², con necesidad de terapia con oxígeno por cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica, y con factores de riesgo para tromboembolismo ECMO (venovenoso o venoarterial) Trombosis de catéter Trombosis del filtro de diálisis Síndrome inflamatorio marcado o hipercoagulabilidad (fibrinógeno >8 g/L (800 mg/dL) o dímero D >3 µg/mL o 3000 ng/mL)
Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 40 mg/día SC Enoxaparina 20 mg/día SC, si TFG 15-30 mL/min Heparina NF 5000 UI SC cada 12 horas, si TFG <15 mL/min 	<ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 40 mg/día SC Enoxaparina 20 mg/día SC, si TFG 15-30 mL/min Heparina NF 5000 UI SC cada 12 horas, si TFG <15 mL/min 	<ul style="list-style-type: none"> IMC <30 kg/m²: enoxaparina 40 mg SC cada 12 horas Peso >120 kg: enoxaparina 60 mg SC cada 12 horas Heparina NF 200 UI/kg/24 horas, si TFG <30 mL/min <p>Monitorización con antiXa</p> <ul style="list-style-type: none"> LMWH: mantener antiXa <1,2 UI/mL UFH: mantener antiXa 0,3-0,5 UI/mL más conteo de plaquetas cada 48 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 1 mg/kg SC cada 12 horas, no exceder 100 mg cada 12 horas Heparina NF 500 UI/kg/24 horas, si TFG <30 mL/min <p>Monitorización con antiXa</p> <ul style="list-style-type: none"> LMWH: mantener antiXa <1,2 UI/mL UFH: mantener antiXa 0,5-0,7 UI/mL más conteo de plaquetas cada 48 horas

ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; IMC: índice de masa corporal; SC: subcutáneo; TSG: tasa de filtración glomerular.

Corticoides en manejo de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

Los pacientes que cursan con neumonía grave por SARS-CoV-2 tienen alta probabilidad de progresión rápida e insuficiencia respiratoria aguda, asociada con una respuesta inflamatoria exagerada, la cual puede derivar en SDRA o disfunción orgánica múltiple (62, 63).

La hiperinflamación en SARS-CoV-2 podría ser un factor de gravedad, susceptible de interven-

ciones terapéuticas específicas (64). En estudios retrospectivos se ha buscado demostrar que la inflamación sistémica se asocia con desenlaces adversos, y cómo su intervención con esteroides puede mitigar el daño de órganos.

En pacientes con COVID-19 grave se han demostrado niveles séricos significativamente más altos de TNF-α, IL-1 e IL-6 frente a los pacientes no graves (65). Además, en los casos graves se identificó una reducción de las poblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+, y una disminución de las células T reguladoras,

probablemente debido a la alta expresión de citocinas proinflamatorias en este grupo de pacientes.

La gravedad del COVID-19 está asociada con un síndrome de tormenta de citocinas, semejante a linfocitosis hemofagocítica secundaria (LHs) (66). Así como se observa en LHs, los factores ambientales pueden desencadenar o exacerbar una respuesta inmune innata y adquirida aberrante, con síntesis masiva de citocinas en sujetos genéticamente susceptibles (67). Por ello proponen que todos los pacientes con COVID-19 grave se deberían evaluar, para definir o descartar una posible hiperinflamación, con laboratorios, como ferritina, trombocitopenia y eritrosedimentación, y plantean que realizar el HScore permitiría identificar el subgrupo de pacientes, en quienes la terapia inmunosupresora podría mejorar la mortalidad (68).

Durante el brote de SARS, en los años 2002 y 2003, los pacientes con SARS probable (diagnosticados según los criterios de OMS) se trataron de acuerdo con un protocolo con antibacterianos, asociado con una combinación de ribavirina y metilprednisolona. La mayoría de los pacientes que recibieron metilprednisolona en dosis por pulsos y dosis por horario tuvieron bajo requerimiento de soporte ventilatorio y menor progresión a estado grave (69).

La revisión sistemática publicada en PLOS Medicine, que incluyen los estudios observacionales con el uso de corticosteroides en pacientes con SARS, no reportó beneficios de supervivencia y posibles daños asociados (necrosis avascular, psicosis, diabetes y aclaramiento viral tardío) (70).

La presentación clínica de neumonía por SARS-CoV-2 es indistinguible del compromiso infeccioso y neumonía por influenza (71). Revisiones sistemáticas recientemente publicadas, que evalúan el uso de corticoides en neumonía por influenza, son consistentes en documentar que la terapia con corticosteroides se asoció con un aumento de la mortalidad (OR 3,90; IC 95% 2,31-6,60) (72, 73).

En los pacientes con neumonía grave por COVID-19 del hospital de Wuhan, en enero de 2020, que recibieron metilprednisolona en dosis de 1-2 mg/kg/día durante 5-7 días IV frente a los que no recibieron cor-

ticoides, se observó que el número de días necesarios para alcanzar la temperatura corporal en rango normal fue significativamente más corto ($2,06 \pm 0,28$ frente a $5,29 \pm 0,70$; $P = 0,010$), y tuvieron una mejoría más rápida de SaO_2 y uso de oxígeno por menos días ($8,2$ días [IQR 7,0-10,3] frente a $13,5$ días [IQR 10,3-16]; $P < 0,001$) (74).

En otro estudio retrospectivo observacional en China, 10 pacientes con COVID-19 recibieron corticosteroides con dosis a corto plazo (160 mg/día) asociado con inmunoglobulina (20 g/día). Como respuesta al tratamiento combinado, el recuento de linfocitos ($0,88 \pm 0,34$ frente a $0,59 \pm 0,18$; $P < 0,05$) e índice de oxigenación SPO_2 ($94,90 \pm 2,51$ frente a $90,50 \pm 5,91$, $P < 0,05$) y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($321,36 \pm 136,91$ frente a $129,30 \pm 64,97$; $P < 0,05$) presentaron una mejoría significativa (75).

Los estudios realizados durante las etapas tempranas de la pandemia por SARS-CoV-2 en 2020 tienen como principal limitación el bajo número de pacientes, así como desenlaces de bajo impacto, lo cual es insuficiente, por el momento, para lograr soportar una recomendación en favor del uso de corticoides en este escenario.

En junio de 2020 se publicaron los resultados preliminares de uno de los brazos del ensayo clínico del estudio RECOVERY, en el cual se compararon 2104 pacientes asignados al azar para recibir dexametasona frente a 4321 pacientes asignados simultáneamente al tratamiento habitual (76). Los pacientes se asignaron en una proporción de 2:1 al tratamiento estándar o habitual o al tratamiento habitual más 6 mg de dexametasona 1 vez al día (oral o intravenosa) durante un máximo de 10 días (o hasta el alta, si era antes). 454 (21,6%) pacientes asignados a la intervención con dexametasona y 1065 (24,6%) pacientes asignados al tratamiento habitual fallecieron a los 28 días (índice de frecuencia ajustada por edad [RR] 0,83; IC 95% 0,74-0,92; $P < 0,001$).

Las reducciones de la tasa de mortalidad proporcional y absoluta variaron significativamente, dependiendo del nivel de soporte respiratorio en el momento de la aleatorización ($p < 0,001$). El uso de dexametasona redujo la mortalidad a los 28 días en 35%, en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (RR 0,65; IC 95% 0,51-0,82]; $p < 0,001$) y en 20% en pa-

cientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (RR 0,80; IC 95% 0,70-0,92; $p = 0,002$); sin embargo, no hubo evidencia de beneficio entre aquellos pacientes que no estaban recibiendo soporte respiratorio (RR 1,22; IC 95% 0,93-1,61]; $p = 0,14$). La evaluación de grupos específicos define un beneficio de la intervención con dexametasona con pacientes menores de 70 años (RR 0,64; IC 95% 0,52-0,78) más de 7 días de síntomas (RR 0,68; IC 95% 0,58-0,80).

Recomendaciones para esteroides

- Ante los resultados del estudio RECOVERY se considera el beneficio del uso de dexametasona en pacientes con requerimiento de ventilación mecánica o que requieran oxígeno con más de 7 días de sintomatología. No debe utilizarse en escenarios diferentes a los descritos.
- El uso de corticoides con otras indicaciones diferentes de COVID-19 no deben tener ninguna restricción.
- Dada la falta de información derivada de estudios clínicos que documenten la efectividad y el posible daño, los corticoides de rutina deben evitarse, a menos que se indiquen por una razón específica.

Plasma convaleciente (PC)

Dada la falta de evidencia para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 y las vacunas, las intervenciones clásicas e históricas han resurgido como opciones para el control de la enfermedad. Ese es el caso del PC, una estrategia de inmunización pasiva que se ha utilizado en la prevención y el tratamiento de pacientes con enfermedades infecciosas, para mejorar la tasa de supervivencia desde principios del siglo XX (77). El PC se obtiene mediante aféresis en sobrevivientes con infecciones previas causadas por patógenos de interés, en los que se desarrollan anticuerpos contra el agente causal de la enfermedad. El objetivo principal es neutralizar el patógeno para su erradicación y, dada su rápida obtención, el PC se ha considerado como una intervención de emergencia.

Durante la aféresis, además de los anticuerpos neutralizantes (AcN), de los donantes se obtienen otras proteínas, como las citocinas antiinflamatorias, los fac-

tores de coagulación, los anticuerpos naturales, las defensas, las pentraxinas y otras proteínas, con posibles funciones inmunomoduladores (78). La transfusión de PC a pacientes infectados, además del control de la carga viral, puede proporcionar beneficios adicionales, como la inmunomodulación, a través de la mejoría de la respuesta inflamatoria severa. Este último podría ser el caso de la infección por COVID-19, en el que una sobreactivación del sistema inmune puede generar una hiperinflamación sistémica o “tormenta de citocinas”, propiciada por IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, TNF α y CCL2 (79, 80). Esta reacción inflamatoria puede perpetuar el daño pulmonar, que implica fibrosis y la reducción de la capacidad pulmonar. Hasta el momento se han registraron más de 56 ensayos clínicos en los que se evaluará el papel del PC en COVID-19.

Actualmente, el PC utilizado en pacientes con COVID-19 demostró reducir la carga viral y mejorar el estado clínico (81-83). Si bien los resultados de algunos de los ensayos clínicos más recientes son alentadores, la validación de estos resultados en grandes ensayos clínicos asignados al azar y controlados con placebo es necesaria para establecer aún más la efectividad de la terapia con PC. La dosis y frecuencia de PC son dos de los criterios que pueden requerir una mayor optimización para mejorar aún más la eficacia de la terapia para COVID-19.

Recientemente se compilaron dos series de casos en China, que examinan el uso terapéutico de la PC en pacientes con COVID-19 (81, 82). Entre los dos estudios se trató a un total de 15 pacientes, todos estaban gravemente enfermos antes de la transfusión, y fueron positivos para SARS-CoV-2 por PCR. Se evaluó el título de anticuerpos neutralizantes de plasma del donante (≥ 40 en el estudio de 5 pacientes; ≥ 640 en el estudio de 10 pacientes). Todo el plasma se trató con fotoquímica de azul de metileno y se almacenó a 4 °C (nunca congelado). Ambos estudios mostraron una mejora en muchos aspectos, incluida la eliminación del virus, la disminución de la necesidad de oxígeno suplementario y de la ventilación mecánica, la normalización de los valores de laboratorio y la mejora de los hallazgos pulmonares radiológicos.

No existe una dosis estándar de transfusión de PC. En diferentes estudios para coronavirus, la administración de PC oscila entre 200 y 500 mL, en dosis de es-

quema único o doble. Actualmente, la recomendación es administrar 3 mL/kg por dosis en 2 días. Esta estrategia facilita la distribución de unidades de plasma (250 mL por unidad) y proporciona una opción estándar de entrega en estrategias de salud pública (84).

Recomendación PC

Uso solo bajo estudios de investigación clínica.

Vacunación

Indiscutiblemente, la mejor estrategia a largo plazo para frenar la escala del impacto humanitario y económico de la pandemia de COVID-19 es desarrollar una vacuna eficaz, que pueda prevenir las nuevas infecciones y detener la transmisión de la enfermedad. La comunidad científica y la industria de las vacunas han respondido con urgencia a esta epidemia de SARS-CoV-2 para apoyar el desarrollo de vacunas contra COVID-19.

La demanda de la situación y la disponibilidad de múltiples plataformas tecnológicas de vacunas también ha acelerado el desarrollo de muchas vacunas

candidatas para el COVID-19, con una rapidez sin precedentes, y algunos de estos candidatos ya han ingresado a pruebas clínicas en humanos. La cartera de vacunas contra el COVID-19 ya ha alcanzado más de 100 vacunas candidatas activas confirmadas, aunque la mayoría, al momento, se encuentra en etapas exploratorias o preclínicas (Tabla 6) (85).

Algunos estudios también sugieren que las vacunas para otras enfermedades pueden conferir resistencia al SARS-CoV-2. Dos informes recientes sugirieron una correlación entre los países vacunados con Bacille Calmette-Guérin (BCG; antituberculosis) y la reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19. Se sabe que el BCG proporciona efectos protectores inespecíficos, al aumentar la inmunidad innata para tratar tumores malignos, como el cáncer de vejiga, el melanoma, el linfoma y la leucemia. Específicamente, el BCG puede aumentar la primera línea de defensa inmune (llamada inmunidad entrenada) para proporcionar una mejor defensa contra las infecciones bacterianas, parasitarias y virales (85).

Tabla 6. Lista de plataformas y objetivos de producción de vacunas para el SARS-CoV-2

Empresas/Universidades	Objetivo para la vacuna	Cronología estimada
Inovio Pharmaceuticals, EE. UU.	Vacuna basada en ADN	Se espera que comience en los próximos meses para pruebas en humanos
CureVac, Alemania	Vacunas basadas en ARN	Los ensayos en humanos comenzarían este verano, y son capaces de generar 1 millón de dosis
Novavax	Vacunas a base de nanopartículas	Se espera que comience en 3 meses para pruebas en humanos
Johnson & Johnson	Tecnología vectorizada con adenovirus, utilizada para candidatos a vacunas contra el zika, el ébola y el VIH	Se espera que se lance en 1 año al mercado
Universidad de Hong Kong	Vacuna contra la influenza en aerosol nasal modificada	Se espera que comience en 1 año para ensayos clínicos en humanos
GeoVax-BravoVax	Plataforma de vacunas modificadas de <i>Vaccina-Ankara-Virus-Like Particles</i> (MVA-VLP)	No disponible
Shanghai East Hospital (Universidad de Tongji)-Stermirna Therapeutics	Vacuna basada en ARNm	Se espera que comience en 2 meses para ensayos clínicos

Manejo clínico de un caso sospechoso o confirmado de SARS-CoV-2 (COVID-19)

La decisión de ingreso o de manejo se tomará desde el servicio de Urgencias en Triage y valoración médica inicial en Urgencias.

Triage

- Preguntas relacionadas con síntomas respiratorios.
- Criterios clínicos y epidemiológicos para determinar si cumple las definiciones operativas de caso.
- Si se cumplen los criterios se debe direccionar al sitio de atención institucional para COVID-19.

Aproximación de manejo por médicos de Urgencias

Para definir la severidad del cuadro clínico se aplicarán, en primera instancia, los criterios CURB-65 o CRB-65, cuyos parámetros se muestran en la **Figura 6**.

Recomendaciones finales

Como recomendación final, es indispensable que en este momento de pandemia por SARS-CoV-2, nuestra comunidad se adhiera a las recomendaciones de higiene de manos, higiene de la tos, aislamiento físico y social, y uso de mascarilla quirúrgica en todo momento, cuando no se pueda cumplir con el aislamiento físico o social. Todas nuestras instituciones deben optimizar y cumplir con la normatividad para atender a los pacientes con infecciones respiratorias agudas, y determinar áreas específicas de atención para COVID-19, con rutas de ingreso, traslado, hospitalización y egreso, y que se apliquen las normas de precauciones estándar y especiales en pacientes hospitalizados.

Esta concientización de la población general, del área administrativa y del personal asistencial de nuestras instituciones de salud, nos permitirá afrontar las epidemias

y epidemias a las cuales nos estamos enfrentando cada día con mayor frecuencia. Si somos conscientes de esta situación, realmente podremos salvar vidas con medidas que solo requieren compromiso ciudadano.

En el manejo del COVID-19, la plausibilidad biológica es una justificación insuficiente para usar tratamientos, especialmente porque nuestra historia está llena de medicamentos con lógicos mecanismos y resultados *in vitro* que terminaron haciendo daño. Diversos autores aceptan que, en casos seleccionados, se empleen terapias no demostradas; pero, el uso rutinario de medicamentos para COVID-19, fuera de estudios clínicos, reta la credibilidad, especialmente porque muchos de ellos pueden producir daño.

El estrés, la fatiga o el deseo innato de ayudar al paciente pueden ser razones para que los médicos abandonen el cuidado estándar para usar medicamentos sin evidencia científica. Este enfoque sin datos, soportado en el vano intento de hacer algo, lo que sea, con la supuesta idea de beneficiar y dar esperanzas, puede generar un gravísimo escenario, en el cual, si el paciente mejora fue por el medicamento, y si se muere fue por la gravedad de la enfermedad. Contrario a esto, los autores proponen que la estrategia demostrada para superar sesgos es el método científico y la aplicación de estudios clínicos, para determinar si un medicamento es efectivo o dañino. Por el bien de nuestros pacientes necesitamos saber qué funciona y qué no; así, la hipótesis nula debería ser: los pacientes con COVID-19 mejoran con la atención basada en un protocolo establecido, y debe ser rechazada o aceptada en estudios controlados; actuar de manera diferente es irracional, arrogante e imprudente (86).

A la espera de estudios clínicos en curso, debemos resistir el deseo innato de actuar sobre la emoción y confiar en nuestro credo: primero, no hacer daño. Dado la voluminosa experiencia en la pandemia, el presente documento será actualizado en la medida que aparezca evidencia suficiente.

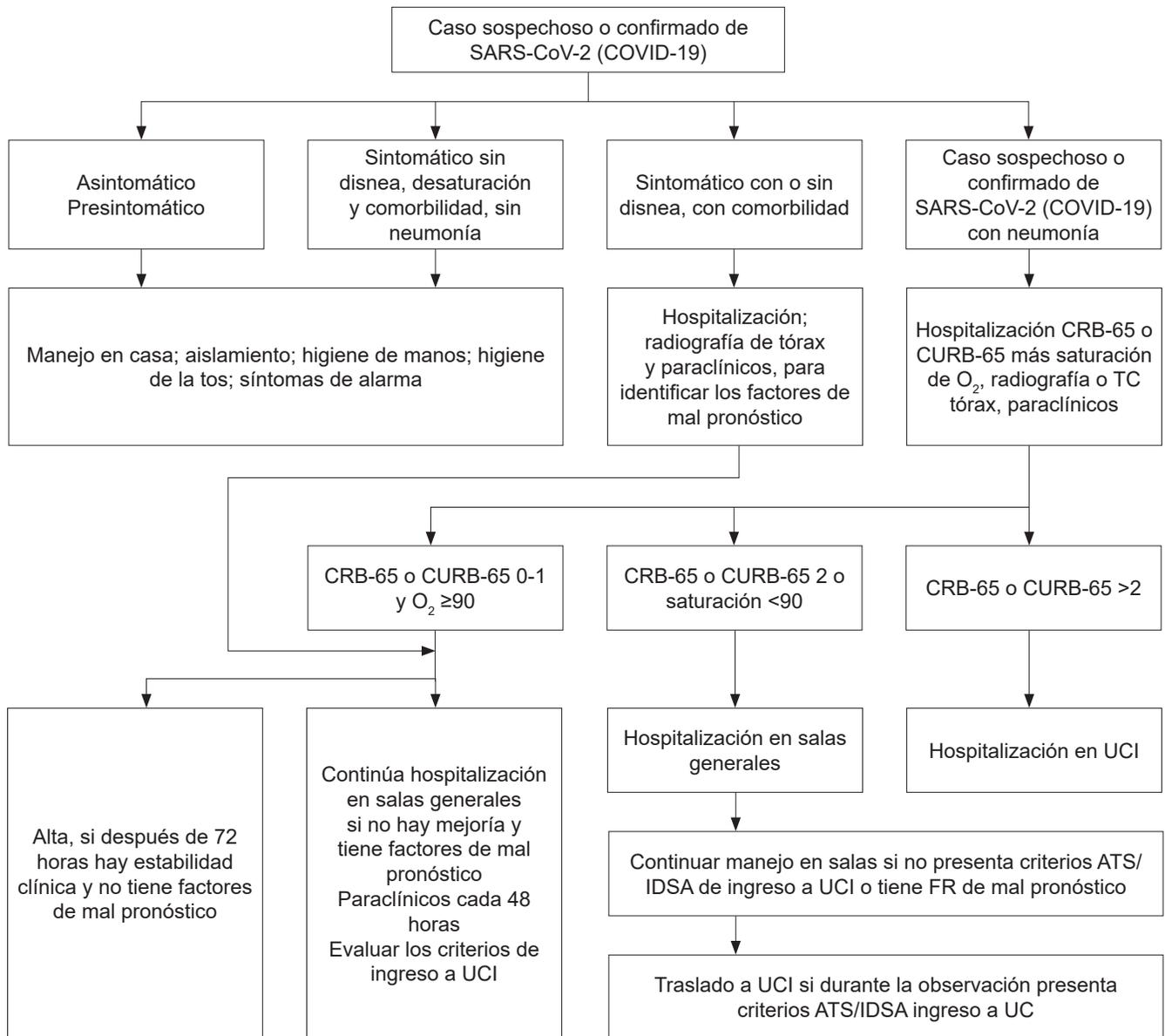


Figura 6. Flujograma de hospitalización que combina criterios CRB-65 o CURB-65, oximetría y criterios ATS/IDSA.

Referencias

- World Health Organization [Internet]. Novel coronavirus (2019-nCoV). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330775>
- World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance/>
- Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Actualización epidemiológica nuevo coronavirus (2019-nCoV). Última visita: 20 de enero de 2020. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=coronavirus-alertas-epidemiologicas&alias=51355-20-de-enero-de-2020-nuevo-coronavirus-ncov-actualizacion-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=en
- World Health Organization [Internet]. Infecciones por coronavirus. Disponible en: https://www.who.int/esr/disease/coronavirus_infections/es/
- World Health Organization [Internet]. Global surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). Última visita: Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))

6. World Health Organization [Internet]. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330778/nCoVsitrep02Feb2020-eng.pdf>
7. John Hopkins University. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). Disponible en: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
8. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit M. A novel coronavirus emerging in China - Key questions for impact assessment. *N Engl J Med.* 2020;382(8):692-4. doi: 10.1056/NEJMp2000929.
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song I, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
10. 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):1199-207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
11. Paules C, Marston H, Fauci A. Coronavirus infections - More than just the common cold. *JAMA.* 2020;323(8):707-8. doi:10.1001/jama.2020.0757.
12. Ministerio de Salud [Internet]. Nuevo coronavirus (nCoV). Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Nuevo-Coronavirus-nCoV.aspx>
13. Ministerio de Salud [Internet]. Manual de medidas básicas para el control de infecciones en IPS. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx.
14. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Prevención y control de infecciones asociadas a la atención de la salud recomendaciones básicas. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-5603&alias=47902-recomendaciones-basicas-para-la-prevencion-y-control-de-infecciones-asociadas-a-la-atencion-de-la-salud-1&Itemid=270&lang=es
15. Patel A, Jernigan DB; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(5):140-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1.
16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
17. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Zhao J, Hun Y, Zhang L, 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.
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
20. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severity: a multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1380-8. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC.
21. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6). doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>.
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
23. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: The MuLBSTAScore. *Front Microbiol.* 2019;10:2752. doi: 10.3389/fmicb.2019.02752.
24. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
25. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
26. Bai L, Yang D, Wang X, Tong L, Zhu X, Zhong N, et al. Chinese experts' consensus on the Internet of things-aided diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical eHealth.* 2020;3:7-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceh.2020.03.001>.
27. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Chest.* 2020;296(1). doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.003>.
28. Simpson S, Kay F, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America expert Consensus Statement on Reporting Chest CT findings related to COVID-19: endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American Colleges of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothor Imag.* 2020;2(2):e200152. doi: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>.
29. British Society of Thoracic Imaging. COVID-19 BSTI imaging database. Disponible en: <https://www.bsti.org.uk/training-and-education/covid-19-bsti-imaging-database/>

30. Cheng Z, Lu Y, Cao Q, Qin L, Pan Z, Yan F, et al. Clinical features and chest CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a single-center study in Shanghai, China. *Am J Roentgenol.* 2020;215:121-6. doi: 10.2214/AJR.20.22959.
31. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol.* 2020;215:87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034.
32. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RTPCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020:200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
33. Ye Z, Zang Y, Wang Y, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020;30:4381-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>.
34. Infectious Diseases Society of America [Internet]. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
35. Jin YH, Cai L, Cheng ZH, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7:4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
36. University of Oxford [Internet]. Statement from the Chief Investigators of the randomised evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY) trial on lopinavir-ritonavir. 2020. Disponible en: https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020_final.pdf
37. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
38. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020;57:279-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.
39. Silva MG, Fonseca F, Souza V, Almeida M, Cardoso G, Brito M, et al. Effect of high vs. low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
40. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>.
41. Beigel JH, Tomashek JM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
42. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
43. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):E474-84. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
44. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. doi: 10.1111/jth.14768.
45. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):19. doi: 10.1186/s13613-019-0499-6.
46. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019;181:77-83. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
47. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Pathol Pathobiol.* 2020. doi: 10.1097/TP.0000000000003412.
48. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.14817.
49. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437-44. doi: 10.1160/TH16-08-0620.
50. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med.* 2004;116(7):435-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.020.
51. Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, Saito H, Maruyama I, Ohno R, et al. Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. *Shock.* 2011;35(4):349-54. doi: 10.1097/SHK.0b013e318204c019.
52. Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. *J Thromb Haemost.* 2014 Jul;12(7):1010-9. doi: 10.1111/jth.12596.
53. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017;7(9):e017046. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
54. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with criti-

- cal COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41(0):E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.
55. Ejaz A, Ahmed MM, Tasleem A, Rafay Khan Niazi M, Ahsraf MF, Ahmad I, et al. Thromboprophylaxis in Intensive Care Unit patients: a literature review. *Cureus*. 2018;10(9):e3341. doi: 10.7759/cureus.3341.
 56. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-4. doi: 10.1111/jth.14830.
 57. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
 58. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148-50. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
 59. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
 60. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
 61. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care*. 2020;24:364. doi: 10.1186/s13054-020-03000-7.
 62. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non-hospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-225. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>.
 63. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;6736(20):19-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 64. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020;323(15):1499-1500. doi: 10.1001/jama.2020.3633.
 65. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
 66. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 67. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-16. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
 68. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613-20. doi: 10.1002/art.38690.
 69. So LK, Lau AC, Yam LY, Cheung TM, Poon E, Yung RW, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361(9369):1615-7. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13265-5.
 70. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
 71. Tsai MJ, Yang KY, Chan MC, Kao KC, Wang HC, Perng WC, et al. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):26. doi: 10.1186/s13613-020-0642-4.
 72. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;48(2):e98-e106. doi: 10.1097/ccm.0000000000004093.
 73. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406. doi: 10.1002/14651858.CD010406.pub2.
 74. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>.
 75. Zhou ZG, Xie SM, Zhang J, Zheng F, Jiang DX, Li KY, et al. Short-term moderate-dose corticosteroid plus immunoglobulin effectively reverses COVID-19 patients who have failed low-dose therapy. *Preprints*. 2020;2020030065. doi: 10.20944/preprints202003.0065.v1.
 76. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
 77. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Faccio G, Catalano L, Liumbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*. 2016;14(2):152-7. doi: 10.2450/2015.0131-15.

78. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, Lefrere F, Girot R, Saillol A, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol*. 2016;23(1):39-44. doi: 10.1016/j.traci.2015.12.003.
79. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
80. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo X, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
81. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-9. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
82. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-6. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
83. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma. 2020. Última visita: 13 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
84. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in COVID-19: possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554.
85. Singh VK, Mishra A, Singh S, Kumar P, Singh M, Jagannath C, et al. Emerging prevention and treatment strategies to control COVID-19. *Pathogens*. 2020;9(6):E501. doi: 10.3390/pathogens9060501.
86. Singer BD, Jain M, Budinger S, Wunderink RG. A call for rational intensive care in the era of COVID-19. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;63(1):132-3. doi: 10.1165/rcmb.2020-0151LE.

Recomendaciones para el tratamiento del asma durante la contingencia causada por COVID-19 en Colombia

Recommendations for the treatment of asthma during the contingency caused by COVID-19 in Colombia

AUDREY PIOTROSTANALZKI, MD¹, ROBÍN RADA, MD¹, DIANA REY, MD¹, CARLOS CELIS MD¹, IVÁN SOLARTE, MD¹, CARLOS TORRES, MD¹, JULY VIANNETH TORRES-GONZÁLEZ, MD¹, LUISA MANRIQUE, MD¹, JAIME ALVARADO, MD¹, PATRICIA GARCÍA, MD¹, ANGELA GIRALDO, MD¹, HÉCTOR PAÚL, MD¹, JULIÁN CORTES, MD¹, JAIME FORERO, MD¹, JOSÉ LUIS BLANCO, MD¹, WILHEN ARIZA, MD¹, ABRAHAM ALI, MD¹, JUAN CARLOS ROJAS, MD¹, INGRID MARTÍNEZ, MD¹, RAFAEL ACERO, MD¹, JORGE QUINTERO, MD¹, ERNESTO SANTIAGO, MD¹, ISABEL PALACIOS, MD¹, LUCILA FLOREZ, MD¹, MAURICIO DURAN, MD¹, FABIO BOLÍVAR, MD¹, RUBÉN CONTRERAS, MD¹, GUSTAVO HINCAPIÉ, MD¹, ELKIN LLANOS, MD¹, JULIA CHAMORRO, MD¹, IVÁN BAÑOS, MD¹, CARLOS MATIZ, MD¹, JURG NIEDERBACHER, MD², EDISON MORALES, MD³, JORGE HERMAN PIRAQUIVE, MD⁴.

Introducción

El asma es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, que se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción bronquial, con una frecuencia y gravedad variable. En Colombia, su prevalencia es del 12% (12 de cada 100 colombianos tienen la enfermedad). Para su control se emplean los esteroides inhalados solos o asociados con otros medicamentos.

El COVID-19 es la sigla de la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que afecta varios órganos y sistemas, principalmente el sistema respiratorio, y se manifiesta generalmente por síntomas de infección respiratoria aguda (1).

Los coronavirus son una familia de virus que pueden transmitirse a los humanos por vía de animales intermediarios. De estos, se conocen 7 especies que generan la enfermedad en humanos, una de las cuales es el SARS-CoV-2, causante del nuevo COVID-19. De estas 7 especies, hay 3 de mayor importancia por la gravedad del compromiso causado: SARS-CoV, que fue causal de enfermedad en Guangdong, China, en los años 2002 y 2003; MERS-CoV, que generó enfermedad pulmonar grave de alta mortalidad en el año 2012; y, actualmente, el SARS-CoV-2, causante del COVID-19(1).

A principios de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, China, se describieron los primeros casos de neumonía de origen desconocido. Luego, se logró identificar el patógeno, un nuevo betacoronavirus de ARN envuelto, denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una emergencia de salud pública de preocupación internacional, la cual ha evolucionado rápidamente, siendo declarada pandemia, con un espectro amplio de manifestaciones y gravedad de sus síntomas; que clasifica su enfermedad como leve, grave (severa) y crítica (3).

¹Especialistas en Medicina Interna y Neumología; Comité de Asma, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax.

²Médico especialista en Pediatría y Neumología pediátrica, Presidente de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica; Profesor titular Universidad Industrial de Santander; Bucaramanga, Colombia.

³Médico especialista en Alergología, Presidente, Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología; Medellín, Colombia.

⁴Médico internista, fellow Neumología, Hospital Militar Central; Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia:

Dra. Diana Rey.

Correo electrónico:

dianarey85@gmail.com

Recibido: 17/05/2020

Aceptado: 30/05/2020

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios sugiere que los pacientes con asma no tienen mayor riesgo de adquirir infección por COVID-19, al compararse con la población general (4, 5). No obstante, si el paciente con asma llega a contraer la infección por COVID-19, podría resultar en la pérdida del control de la enfermedad y crisis asmática, si asumimos que las infecciones del tracto respiratorio son una causa común de exacerbaciones de asma. (6). En este escenario es importante puntualizar estrategias de manejo para los pacientes asmáticos durante la pandemia COVID-19, que permitan mantener el máximo control de la enfermedad.

Recomendaciones para el uso de esteroides inhalados

Los pacientes con asma, tengan o no infección por COVID-19, deben continuar el uso de su medicación usual, siendo vital los esteroides inhalados, suministrados con inhaladores de polvo seco o inhaladores de dosis medida presurizados con inhala-cámaras apropiadas (esto último, indispensable en niños) (7, 8).

La iniciativa mundial para el asma (GINA), 2020, recomienda que los pacientes con esta patología no deben suspender los medicamentos prescritos para el control de la enfermedad, siendo fundamental la continuidad o reinicio de los esteroides inhalados, ya que la suspensión o falta en el tratamiento podría conducir a un empeoramiento potencialmente peligroso del asma (9). Se recomienda que el paciente comunique siempre a su médico cualquier modificación del tratamiento o suspensión de aquellos que recibe para el control del asma (10). Respecto al uso de esteroides orales, que puedan requerirse durante el manejo de crisis asmática como ciclos cortos de tratamiento, deberán ser siempre evaluados por el médico tratante, según el contexto de cada paciente (11).

En caso de crisis asmática no se recomienda el uso de micronebulizaciones por razones de bioseguridad, ya que este procedimiento incrementa la generación de aerosoles y pueden diseminar la infección por COVID-19 (7). El uso de inhalador de dosis medida con el espaciador durante las crisis es adecuado, y su eficacia es similar. En casa, los espaciadores o inhalocámaras no deben compartirse (11, 12).

Inmunizaciones

Hasta el momento no está disponible una vacuna efectiva contra la enfermedad relacionada con el COVID-19, aunque los esfuerzos científicos están enfocados en su desarrollo (13). Sin embargo, no hay que olvidar que los pacientes con asma continúan con riesgo de infección por otros virus y bacterias previamente conocidos, como la influenza (virus causal de la gripa estacional) y el neumococo (principal causa de neumonía y otras infecciones respiratorias).

Las medidas de prevención, como el lavado e higiene de manos, continúan siendo las medidas más efectivas para evitar la infección (14, 15). Sin embargo, ante la disponibilidad de las vacunas de forma anual para la influenza y la vacuna del neumococo para los mayores de 60 años, los pacientes con asma deben continuar con la inmunización recomendada por el personal de la salud y las organizaciones internacionales, para disminuir el impacto de las infecciones respiratorias (14, 16, 17).

Recomendaciones de terapia biológica en pacientes con asma grave

Se recomienda que los pacientes con asma grave continúen el tratamiento de terapia biológica durante la pandemia por COVID-19 (18, 19). Desde el punto de vista biológico se asume que la terapia biológica no afectaría negativamente la respuesta inmune a la infección viral (20).

Los pacientes podrán continuar la terapia biológica con la cual se encuentren en tratamiento: anti-IgE, anti-IL-5 y anticuerpos monoclonales anti-IL-4/IL-13. El beneficio se relaciona directamente con la reducción de exacerbaciones graves de asma y, por tanto, con la probabilidad de ingresar al sistema de salud durante el transcurso de la pandemia COVID-19.

En caso tal que se requiera iniciar terapia biológica en el paciente con asma grave durante la pandemia COVID-19, se debería considerar la aplicación en casa, usando los servicios de atención médica domiciliaria. Si esto no es posible, esta se puede iniciar en el centro de aplicación, preferiblemente con un máximo de 1-2 visitas, y luego considerar transición a la administración domiciliaria en la mayoría de los casos (20, 21).

Recomendaciones para los pacientes con asma durante la pandemia por COVID-19 (6, 22-24)

- Tenga disponibilidad de su medicación de mantenimiento (crónica) por mínimo 1 mes de tratamiento.
- Evite la exposición a sustancias o alérgenos que aumenten sus síntomas de asma.
- Utilice, cuando sea posible, opciones de teleconsulta (telefónica o por internet) con su médico tratante para el control de la enfermedad.
- Solicite a su médico un plan de acción del asma en caso de que presente deterioro y requiera hacer ajustes por su propia cuenta para el control de su enfermedad.
- Cuando asista a lugares públicos guarde distancia de las personas que estén en el mismo lugar.
- Evite multitudes y contacto con personas enfermas.
- Evite viajes no esenciales.
- Manténgase en casa tanto como sea posible.
- Si convive en casa con alguien enfermo, mantenga su distancia y el aislamiento de la persona enferma en una habitación diferente dentro de su hogar, esto disminuye el riesgo de contagio.
- Evite compartir insumos personales, como vasos y toallas. Tenga precaución con el uso compartido y la limpieza de lapiceros, celulares, juguetes y utensilios que puedan estar contaminados con saliva, con especial control con aquellos de los niños (23).
- Mantenga su casa limpia y desinfectada, teniendo en cuenta la desinfección de superficies frecuentemente usadas, como el mesón de baño y la cocina, perillas de las puertas, interruptores, manijas, escritorios, teléfonos, teclados, baños, grifos y lavamanos. Evite el uso de aquellos desinfectantes que, en su caso, desencadenen ataques de asma.
- Siga las medidas de higiene, como el lavado de manos frecuente, y de aislamiento recomendadas por las autoridades locales durante la epidemia de coronavirus.
- Siga las recomendaciones de la autoridad local vigente respecto a pasos a seguir en caso de sospechar infección por coronavirus.
- No se deben realizar pruebas de función pulmonar, por ejemplo, espirometría, prueba de reactividad bronquial o medición de óxido nítrico exhalado, durante la epidemia del coronavirus.
- Tome las medidas que le permitan manejar el estrés en casa y estar con tranquilidad en medio de las dificultades. Recuerde que unos de los factores que pueden generar ataques de asma son el estrés y ansiedad, síntomas que pudieran presentarse durante la pandemia.
- Los niños y adolescentes, aunque en la mayoría de los casos sufren la enfermedad de forma leve, son altamente transmisores de la misma, incluso en su estado de asintomáticos portadores del virus; por tanto, se recomienda tenerlos alejados de los adultos mayores, mucho más si padecen de asma.
- Si cuenta con la posibilidad de atención domiciliaria, solicítela cuando haya indicaciones de hacerlo.

Retos en el cuidado del paciente asmático durante la pandemia COVID-19 en Colombia

Es necesario utilizar las tecnologías disponibles para mantener al paciente con enfermedades crónicas no transmisibles controlado y con medicación disponible para su tratamiento en casa, en este caso, el paciente con el diagnóstico de asma.

Como comunidad necesitamos adaptarnos rápidamente al cambio, en búsqueda de mantener nuestra población segura y saludable. El uso de telemedicina, por parte de profesionales de salud en casa, es una medida de contingencia orientada a la promoción de la salud y a la prevención de la enfermedad, puesto que permite mantener a la mayoría de los pacientes fuera de los hospitales y de servicios de consulta ambulatoria, apoya que, aquellos médicos que se encuentren en turnos de trabajo, tengan una menor exposición a la infección por coronavirus, y facilita que los pacientes no infectados permanezcan en menor riesgo de estarlo.

La telemedicina se puede usar en el paciente con asma, reconociendo con responsabilidad hasta donde es posible valorar adecuadamente un paciente a distancia con el uso de la tecnología disponible, como cámaras, pantallas, micrófonos, parlantes y audífonos; lo cual es perfectamente válido para actos como registrar la evolución del paciente y la gravedad de la enfermedad, renovar la formulación de medicamentos controladores o aliviadores del asma, valorar la sospecha de comorbilidades, solicitar ayudas diagnósticas, dejando claro cuando se recomienda hacerlas en las actuales circunstancias de aislamiento social, prescribir un plan de acción de asma para el manejo de crisis, o indicar el escalado o desescalado de medicamentos controladores, cuando esto se requiera.

De todo lo actuado y decidido mediante la telemedicina deben quedar registros en la historia clínica del paciente, con la respectiva nota de que se hizo bajo esta modalidad, de común acuerdo con el paciente, e incluso el motivo para la misma; esto para los controles ulteriores y como soporte de las responsabilidades en lo actuado.

Referencias

- Graham C, De la Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. COVID-19 disease due to SARS-CoV-2 (novel coronavirus). *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:P7-8. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.2014P7>.
- 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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Guan W, Ni Z, Hu Yu, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20. doi: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032).
- Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Ramon Badia J, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):436-8. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3).
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. doi: [10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003).
- Center for Disease Control and Prevention [Internet]. People with moderate to severe asthma. 2020. Última visita: 19 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/asthma.html>
- Rodriguez-Martinez CE, Sossa M, Lozano JM. Commercial versus home-made spacers in delivering bronchodilator therapy for acute therapy in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005536. doi: [10.1002/14651858.CD005536.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005536.pub2).
- van Bever HP, Chng SY, Goh DY. Childhood severe acute respiratory syndrome, coronavirus infections and asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(3):206-9. doi: [10.1111/j.1399-3038.2004.00137.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00137.x).
- Global Initiative for Asthma [Internet]. Recommendations for inhaled asthma controller medications. 2020. Última visita: 19 de marzo de 2020. Disponible en: <https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/>
- Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. Inhaled steroids in asthma during the COVID-19 outbreak. Última visita: 19 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/inhaled-steroids-in-asthma-during-the-covid-19-outbreak/>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Documentos técnicos para profesionales - coronavirus [Internet]. Última visita: 22 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica [Internet]. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. Última visita: 22 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.separ.es/node/1754>
- Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(6):1232-8. doi: [10.1080/21645515.2020.1735227](https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1735227).
- World Health Organization [Internet]. Infection prevention and control of epidemic-and-pandemic-prone acute respiratory infections in health care. Última visita: 22 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/infection-prevention-and-control-of-epidemic-and-pandemic-prone-acute-respiratory-infections-in-health-care>
- Pittet D, Allegranzi B, Boyce J, World Health Organization World Alliance for Patient Safety First Global Patient Safety Challenge Core Group of Experts. The World Health Organization guidelines on hand hygiene in health care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(7):611-22. doi: [10.1086/600379](https://doi.org/10.1086/600379).
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. Consec expediente producto registro sanitario vigencia principio activo presentación comercial forma farmacéutica vía de admin. Última visita: 22 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/RS_4_Vacunas_Enero_2018.pdf/1357cc96-4fde-8e50-ca21-3c91c5274d95?t=1541012269514
- Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Data-*

- base Syst Rev. 2011;(7):CD006207. doi: 10.1002/14651858.CD006207.pub4.
18. Yang CL, Ducharme FM, Radhakrishnan D, Podgers D, Ramsey C, et al. Key highlights from the Canadian Thoracic Society Position Statement on the Optimization of Asthma Management During the COVID-19 Pandemic. *Chest*. 2020;158(4):1335-7. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.551.
 19. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. COVID-19 rapid guideline: severe asthma. NICE guideline. Publicado el: 3 de abril de 2020. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng166
 20. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):985-92. doi: 10.1164/rccm.201701-0120OC.
 21. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1477-88.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.012.
 22. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud [Internet]. Prevención y control de infecciones. Materiales científicos y técnicos. Última visita: 22 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/presentacion-prevencion-control-infecciones-nuevo-coronavirus-covid-19-precauciones>
 23. Asthma and Respiratory Foundation NZ [Internet]. Coronavirus and children with respiratory conditions. Última visita: 22 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.asthmafoundation.org.nz/news-events/2020/coronavirus-and-children-with-respiratory-conditions>
 24. Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica [Internet]. Recomendaciones específicas sobre coronavirus para niños asmáticos y alérgicos. Última visita: 22 de marzo de 2020. Disponible en: http://www.seicap.es/es/recomendaciones-espec%C3%ADficas-sobre-coronavirus-para-ni%C3%B1os-asm%C3%A1ticos-y-al%C3%A9rgicos_82387

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante la pandemia de coronavirus 2020

Chronic obstructive pulmonary disease during the 2020 coronavirus pandemic

GERMÁN DÍAZ-SANTOS, MD¹, MANUEL PACHECO, MD¹, MILENA GARCÍA, MD¹, RODRÍGO RUBIO RUBIO, MD¹, RUBÉN DARÍO CONTRERAS, MD¹, WIHEN ARIZA, MD¹, RAFAEL ACERO, MD¹, TULIO LÁZARO, MD¹, JOSÉ EZEQUIEL MIER OSEJO, MD¹, JHON PEDROZO, MD¹, JAIME FORERO, MD¹, LUISA MANRIQUE, MD¹, MARTÍN ROMERO, MD¹, JAIME ALVARADO, MD¹, CARLOS AGUIRRE, MD¹, ROBIN RADA, MD¹, IVÁN DE JESÚS BAÑOS ÁLVAREZ, MD¹, CARLOS CELIS, MD¹, ANA CATALINA VANEGAS, MD¹, CARLOS MATIZ, MD¹, GUSTAVO ADOLFO HINCAPIÉ DÍAZ MD¹, ALEJANDRO CASAS MD¹, ABRAHAM ALÍ MUNIVE, MD¹

Introducción

Desde la aparición del brote en China, se ha informado que la neumonía por coronavirus impacta más la mortalidad en pacientes adulto mayores y con comorbilidades, entre la cual está la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el tabaquismo. En Colombia, el primer caso apareció el 6 de marzo de 2020, y el riesgo de contraer la enfermedad en este país es alto. Se reconoce que las personas con EPOC se encuentran entre las más afectadas por COVID-19, y debe tratarse de minimizar el impacto de la infección (1).

Aunque no fue tan alta la cantidad de pacientes con EPOC que se infectaron con coronavirus en Wuhan, la mayoría de estos requirió ingresar a unidad de cuidados intensivos (UCI) (2). Durante esta pandemia, la prevención de la nueva neumonía por COVID-19 en pacientes con EPOC se ha convertido en una prioridad para las diferentes asociaciones, concientizando al paciente con EPOC. Estos individuos tienen 6,4 veces más probabilidad de desarrollar una enfermedad grave, y 17,8 veces más probabilidades de necesitar manejo en la unidad de cuidado intensivo que la población general (3).

El objetivo de este documento es resumir la evidencia de estos últimos meses de infección y pandemia, y mostrar la opinión de los expertos, para ofrecer recomendaciones sobre la asociación del COVID-19 y la EPOC.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC es una entidad prevenible y tratable, que se caracteriza por una limitación al flujo aéreo persistente. Esta generalmente es progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar frente a partículas o gases nocivos (4).

La prevalencia de EPOC en Colombia es de 8,9%, con diferencias entre las ciudades como Medellín (13,5%), Bogotá (8,5%), Cali (8,5%), Bucaramanga (7,9%) y Barranquilla (6,2%) (5).

¹Medico Especialista en Medicina Interna y Neumología, Miembro del Comité de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica de la Asociación Colombiana de Neumología

Autor de correspondencia:

Germán Díaz-Santos.
Correo electrónico:
docger25@hotmail.com
Recibido: 28/04/2020
Aceptado: 30/05/2020

Neumonía por coronavirus

La neumonía grave, causada por la familia del coronavirus, a menudo se asocia con una rápida replicación y por una alta respuesta celular inflamatoria por citocinas y quimiocinas proinflamatorias elevadas, que terminan en un daño pulmonar agudo (DPA) y en síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (6).

EPOC frente a neumonía por coronavirus

Tanto la EPOC estable, como la infección por coronavirus presentan similitudes y diferencias que nos pueden orientar. Algunas de estas se muestran en la **Tabla 1**.

La EPOC es una enfermedad crónica y requiere un tratamiento a largo plazo, que debe mantenerse durante todo el tiempo de la pandemia; a estas enfermedades crónicas se les puede prescribir por 3 meses o más. Las pruebas de rutina de la función pulmonar y de imagen pueden posponerse hasta que el Ministerio de Salud dé el aval y la seguridad de que la pandemia este controlada (7).

Se recomienda la inhalación regular de broncodilatadores de acción prolongada y la terapia con glucocorticoides/broncodilatadores para pacientes con EPOC estable, para la prevención de exacerbaciones agudas de EPOC (7).

Tabla 1. Comparación entre EPOC y COVID-19

	EPOC	COVID-19
Presentación	Empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios	Enfermedad respiratoria aguda
Antecedentes	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Exposición crónica a humo • Riesgos ocupacionales • Enfermedad respiratoria previa o actual 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia de viajes o residencia en países, áreas o territorios que reporten transmisión local de enfermedad por COVID-19 • Contacto con paciente infectado • Ninguna otra etiología que explique totalmente la presentación clínica
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea (progresiva, persistente y que empeora con el esfuerzo); tos crónica, puede ser intermitente o diaria; aumento del volumen y cambio en la coloración (purulencia) • Anorexia y pérdida de peso (estadios avanzados de la enfermedad) 	Tos, malestar general, dolor de garganta, fiebre o escalofrío, congestión nasal, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, dolor muscular, diarrea, dolor de articulaciones, dolor de pecho, náuseas/vómitos, irritabilidad o confusión, dolor abdominal
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Clínica (antecedentes, signos, síntomas) • Pruebas de función pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • Hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo • Aspirado traqueal
No se deben realizar estudios de función pulmonar en época de pandemia por COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Otras pruebas complementarias: detección de α_1-antitripsina, hemograma, radiografía de tórax (PA y lateral) • Descartar otras enfermedades asociadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Lavado broncoalveolar no broncoscópico o miniBAL • Inicialmente no se requiere radiografía
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Anticolinérgicos o β_2-agonistas de corta acción • Si se están utilizando broncodilatadores de larga acción (LAMA, LABA o combinaciones), continuarlos • Inicie o aumente la frecuencia de la medicación de rescate (salbutamol o ipratropio). Si su médico le ha dado indicaciones adicionales de medicamentos en caso de exacerbación, inícialas sin retraso y comuníquese con él o con su programa de atención, de ser posible 	<ul style="list-style-type: none"> • No existe un tratamiento específico para el coronavirus. Aún no se ha demostrado utilidad de antirretrovirales, ni existe vacuna disponible en Colombia • No existe suficiente información para sugerir el inicio o suspensión de los medicamentos tipo enalapril o losartán • No hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de la combinación de hidroxiquina y azitromicina, ni ivermectina
No se recomiendan las nebulizaciones durante la pandemia, por riesgo de aerolización		

PA: posteroanterior.

Exacerbación aguda de la EPOC y EPOC con neumonía por coronavirus

En términos generales, la exacerbación aguda de los pacientes con EPOC se manifiesta como un aumento de los síntomas respiratorios, como la tos, el esputo y la disnea en un corto tiempo. Pero, en la etapa inicial de la neumonía por coronavirus predominan los síntomas sistémicos, como la fiebre y la disnea, con progresión rápida entre 6 a 7 días. La EPOC también es susceptible a neumonía adquirida en la comunidad (NAC), y siempre se debe plantear como un diagnóstico diferencial (7).

Los pacientes con EPOC infectados con COVID-19 no son fáciles de detectar, por lo cual, posiblemente tengan mayor mortalidad, es por esto por lo que nuestra mejor arma es la prevención. No existe evidencia científica que respalde que los corticoides inhalados (u orales) no puedan darse en pacientes con EPOC durante la pandemia de COVID-19 (1). De igual forma, se recomienda revisar la guía de Aseumocito sobre exacerbación aguda de EPOC en la época de COVID-19.

Prevención de la exacerbación aguda de la EPOC durante la pandemia

Es muy importante prevenir la exacerbación aguda de la EPOC durante la pandemia. En la **Tabla 2** se presentan algunas recomendaciones para esto.

Establezca un plan de manejo con el paciente y los familiares, si es posible, en caso de exacerbación de la EPOC (aumento de la tos, la expectoración, cambio de color de las flemas), sin que necesariamente se relacione con COVID-19. Explique que si se presenta fiebre persistente (con termómetro), aparición o aumento significativo de la sensación de falta de aire o hinchazón en las piernas, desorientación, confusión o color azul en labios o dedos, pida una cita prioritaria o consulte a Urgencias. Brinde información sobre las líneas telefónicas de atención: 123 desde teléfono fijo, 192 desde el celular. Pregunte por las líneas de atención de la EPS del paciente.

Tabla 2. Principales recomendaciones para la prevención de la exacerbación aguda de la EPOC durante la pandemia de COVID-19

Insista a su paciente que no suspenda los medicamentos, ni el oxígeno. No se debe abandonar el domicilio, si no es absolutamente necesario (utilizar tapabocas y evitar las aglomeraciones), y que se mantenga activo (ofrezca recomendaciones u opciones de ejercicios en casa). Recomiende mantener la hidratación, y que consuma alimentos sanos, lo que permite controlar el peso
El uso de ventilación no invasiva (BiPAP, ASV) o CPAP favorece la transmisión del virus, si el paciente ya lo tiene; por lo cual, es recomendable que se mantenga en cuarentena estricta durante 2 semanas, esto para proteger a los habitantes de la casa
Eduque e insista en el lavado de manos vigorosamente con agua y jabón cada 3 horas. Puede usarse alcohol gel para reemplazar el lavado de manos, si por alguna razón no tiene acceso a agua y jabón
Se recomienda (si no lo ha hecho) abandonar el cigarrillo, vacunación contra la gripe (disponible solo algunos meses del año) y la vacuna antineumocócica; mejorar la adherencia y técnicas de inhalación tanto de broncodilatadores de corta acción, como de broncodilatadores de acción prolongada o combinaciones

Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. GOLD COVID-19 guidance. Última visita: 25 de marzo de 2020. Disponible en: <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
3. Jain V, Yuan JM. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection. *Int J Public Health*. 2020;65:533-46. doi: 10.1007/s00038-020-01390-7.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2020 global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. Última visita: 25 de marzo de 2020. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf

5. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133:343-9. doi: 10.1378/chest.07-1361.
6. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
7. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society; Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Chinese Association of Chest Physician. [Medical management and prevention instruction of chronic obstructive pulmonary disease during the coronavirus disease 2019 epidemic]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(5):421-6. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200227-00201.

Exacerbación aguda de EPOC en la época de COVID-19

Acute exacerbation of COPD in the time of COVID-19

FRANCO MONTUFAR ANDRADE, MD¹, GERMAN A. DÍAZ SANTOS, MD², CARLOS MATIZ, MD³, ABRAHAM ALI MUNIVE, MD⁴, MANUEL PACHECO, MD⁵

Introducción

Al igual que la infección respiratoria aguda (IRA), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es de alta prevalencia en el mundo, así como en también en nuestro país. Ambas condiciones están dentro de las principales causas de morbilidad (1-3). La exacerbación aguda de EPOC, una de las causas principales de hospitalización, puede tener múltiples etiologías (3-5). Actualmente, estamos viviendo el impacto socioeconómico y en los sistemas de salud derivado de la infección, con características pandémicas, generada por SARS-CoV-2, cuya enfermedad (COVID-19) tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, siendo el tracto respiratorio su órgano blanco principal (6-9).

Desde la aparición de la pandemia de COVID-19 se debe priorizar el diagnóstico y manejo de la exacerbación aguda de la EPOC, y diferenciar las exacerbaciones agudas infecciosas y no infecciosas para evitar el sobreuso de antibióticos cuando no es requerido, que, en la situación actual de SARS-CoV-2, pudiese ser una de las causas de agudización (5-11). Adicionalmente debemos afianzar el concepto de exacerbación aguda de EPOC como una entidad diferente de la neumonía en paciente con EPOC. Si bien, las dos pueden tener síntomas similares, la exacerbación aguda de EPOC no cursa con opacidades de ocupación alveolar o consolidaciones en la radiografía o en la tomografía del tórax.

El objetivo de esta revisión es esclarecer conceptos con base en la evidencia y recomendaciones actuales disponibles para el manejo de estas enfermedades, que se pueden confundir o coexistir, y llegar a recomendaciones y sugerencias tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Conforme aparezca nueva información se darán nuevas recomendaciones.

Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

Los coronavirus son virus ARN que circulan a nivel mundial, Colombia incluida, y generan el denominado resfriado común o “gripe”. Hay 4 géneros (alfa, beta, delta y gamma) y seis especies, de los cuales, los géneros alfa y beta son

¹Internista neumólogo, Infectólogo; Presidente Capítulo Occidental Norte. Coordinador del Comité de Neumonía.

²Internista neumólogo; Presidente Capítulo Central.

³Internista neumólogo; Presidente, Junta Directiva Nacional.

⁴Internista neumólogo; Coordinador del Comité de EPOC.

⁵Internista neumólogo; Presidente Capítulo Eje Cafetero.

Autor de correspondencia:

Montufar Andrade
Correo electrónico:
frmontufar@yahoo.com

Recibido: 01/06/2020

Aceptado: 15/06/2020

los que infectan a humanos (5-9, 11). Tres especies son las que comprometen el tracto respiratorio inferior, y tienen características epidémicas, alta transmisibilidad y mortalidad. Son de origen zoonótico (teoría más aceptada al momento), y producen enfermedad respiratoria aguda severa: SARS-CoV, que generó el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (SARS-CoV) en 2002-2003 en el suroeste asiático de Guandong (China); MERS-CoV, que ocasionó el síndrome respiratorio del oriente medio, en 2013, en Arabia Saudí; y SARS-CoV-2, que está ocasionando la pandemia actual de enfermedad por coronavirus, y que se inició en Wuhan, provincia de Hubei (China), en diciembre de 2019.

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, a pesar de su predilección por el tracto respiratorio (12-16). En más del 80% de los casos, el cuadro es leve, con síntomas respiratorios menores de vía aérea superior, malestar general, odinofagia y cefalea, entre otros, sin mayores complicaciones y autolimitado. En 14% a 15% de los pacientes hay síntomas moderados, con manifestaciones variadas de un amplio espectro de la enfermedad, que lleva a hospitalización, estos incluyen la neumonía, que obliga al manejo hospitalario, para garantizar medidas de soporte generales, oxigenoterapia, vigilancia y tratamiento.

Un pequeño porcentaje (1%-4%) son los pacientes considerados casos graves y críticos, que requieren ingreso en unidad de cuidado intensivo (UCI) y, eventualmente, medidas de soporte adicionales, como ventilación mecánica, vasoactivos, terapia de reemplazo renal y membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), entre otros; la mortalidad en estos pacientes se acerca al 47%.

Varias investigaciones se vienen desarrollando en busca de las mejores opciones terapéuticas. Algunos medicamentos que se indicaron al inicio de la epidemia, como lopinavir/ritonavir, hidroxiquina o cloroquina y azitromicina, ya no se recomiendan, debido a que la última evidencia no demuestra beneficio e, inclusive, pudiesen tener efectos en complicaciones y mortalidad por su uso (17-20). Actualmente, medicamentos como la dexametasona, remdesivir y tocilizumab han demostrado utilidad (21-25). Las opciones de manejo se resumen en la **Tabla 2** (ver más adelante); remitimos al lector a la guía de manejo de COVID-19 de Asoneumocito.

Definiciones operativas de caso para SARS-CoV-2

Ante las definiciones cambiantes por las situaciones epidemiológicas de cada país, recomendamos ver las definiciones adoptadas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y la Organización Mundial de la Salud (11).

Infección respiratoria aguda grave

La IRA comprende un grupo de enfermedades respiratorias, que afectan el tracto respiratorio superior e inferior, con evolución de 10 días o menos, ocasionadas por virus o bacterias e, inusualmente, hongos y micobacterias, con similar sintomatología clínica. Es la primera causa de atención ambulatoria en el mundo, y se incluye también en las primeras 6 causas de atención hospitalaria y mortalidad a nivel mundial. Según el Sistema de Vigilancia del Ministerio de Salud y Protección Social, en Colombia, la notificación de casos por IRA, a la semana epidemiológica 52 de diciembre 2019, fue de 6 706 324 casos en consulta externa y urgencias, 223 424 casos de hospitalización en salas generales y 21 444 casos de hospitalización en UCI (26, 27).

La mayoría de los pacientes con IRAG recibe tratamiento con antibióticos de forma empírica, y hasta 40% de estos casos no lo requiere, esto se suma a los efectos colaterales y cambios en la resistencia microbiana, por lo cual es importante un adecuado diagnóstico para una terapia dirigida temprana, que se traduzca en la optimización del uso de antimicrobianos (28-33).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC es una enfermedad que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación al flujo aéreo, debido a anomalías de la vía aérea o destrucción del parénquima pulmonar. A nivel mundial, la prevalencia de la enfermedad es del 11,8% para hombres y del 8,5% para mujeres (1, 34, 35). En Colombia, según PREPOCOL, la prevalencia es del 14,5% y 8,9%, respectivamente, en individuos mayores de 40 años (34).

Exacerbación aguda de EPOC

Es el empeoramiento agudo de síntomas respiratorios en un paciente con EPOC, que resultan en trata-

mientos adicionales. Las agudizaciones están asociadas con incremento de la inflamación de la vía aérea, en la producción de moco y atrapamiento aéreo, que clínicamente se expresan al aumentar la disnea, que es la manifestación principal de una agudización; además del incremento en la cantidad y purulencia del esputo, tos y sibilancias.

Las exacerbaciones agudas de EPOC se pueden desencadenar por infecciones virales o bacterias, pero también por causas no infecciosas, como la supresión de tratamiento o la exposiciones a contaminantes ambientales, entre otros (36-38). Estos síntomas no son específicos, y deben plantearse diagnósticos diferenciales, como neumonía, neumotórax, embolia pulmonar, derrame pleural, falla cardíaca, arritmias, entre otros.

En la exacerbación aguda de EPOC debemos tener en cuenta que la duración de los síntomas durante la agudización es de 7 a 10 días; pero, en muchos pacientes, los síntomas pueden ser más prolongados, y hasta 20% de los pacientes no se recupera, sino después de 8 semanas. Si la severidad de la EPOC es mayor, los síntomas son más duraderos y la recuperación también es más lenta. Nunca se debe olvidar que en la exacerbación aguda se debe continuar el manejo de la EPOC estable.

Clasificación de la exacerbación aguda

- **Leve:** tratada solo con broncodilatadores de corta acción más el tratamiento usual de EPOC.
- **Moderada:** requiere manejo con broncodilatadores de corta acción, ciclo corto de esteroides orales y, en ocasiones, antibióticos.
- **Severa:** paciente que requiere hospitalización en urgencias, sala de hospitalización y, por falla ventilatoria ocasional, traslado a UCI.

Algunos pacientes requieren hospitalización (**Tabla 1**), y se debe determinar la severidad de la agudización con base en la comorbilidad, los signos clínicos, los gases arteriales y la radiografía del tórax. Debemos hacer esfuerzos para descartar diagnósticos diferenciales, como neumonía, neumotórax, falla cardíaca y derrame pleural, entre otros, como causa de la hospitalización.

Tabla 1. Indicaciones para hospitalización

- FR >30, hipoxemia, uso de músculos accesorios, empeoramiento súbito de la disnea, desaturación, confusión y letargia
- Falla respiratoria aguda
- Aparición de nuevos signos, como cianosis y edemas periféricos
- Falla del tratamiento médico inicial de una agudización
- Presencia de comorbilidades serias, como falla cardíaca, arritmias nuevas
- Carencia de soporte adecuado en casa

FR: frecuencia respiratoria.

En pacientes hospitalizados, la clasificación de la agudización se debe basar en la presencia de síntomas y signos clínicos. Actualmente se sugiere la siguiente clasificación:

- **Agudización sin falla ventilatoria:** frecuencia respiratoria de 20 a 30 por minuto, uso de músculos accesorios, sin cambios en el estado mental, hipoxemia que mejora con Venturi 28% al 35%, sin hipercapnia.
- **Agudización con falla ventilatoria no amenazante de la vida:** FR >30, uso de músculos accesorios, sin cambios en el estado mental, hipoxemia que mejora con Venturi 28% al 35%, hipercapnia (presión parcial de dióxido de carbono [PCO_2], incrementada con respecto al nivel basal o presión arterial de dióxido de carbono [PaCO_2] 50-60 mm Hg).
- **Agudización con falla ventilatoria amenazante de la vida:** FR >30, uso de músculos accesorios, cambios agudos en el estado mental, hipoxemia que no mejora con Venturi o que requiere fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) >40%, hipercapnia (PCO_2 incrementada respecto al nivel basal o PaCO_2 >60 mm Hg o presencia de acidosis con $\text{pH} \leq 7,25$).

Manejo de la exacerbación aguda no amenazante de la vida en Urgencias

Las siguientes son las medidas a tomar en Urgencias, durante una exacerbación aguda no amenazante de la vida:

- Administrar oxígeno suplementario, con vigilancia mediante oximetría continua y gases arteriales.

- Broncodilatadores:
 - Incrementar dosis o frecuencia de broncodilatadores de corta acción.
 - Combinar B2 de acción corta y anticolinérgicos: salbutamol 2 inhalaciones cada 20 minutos por 1 hora, luego 2 inhalaciones cada hora por 2 o 3 horas, y después cada 2 o 4 horas. No utilizar B2 nebulizados en el contexto de la epidemia por COVID-19.
 - Iniciar broncodilatadores y anticolinérgicos de larga acción lo más rápido posible, ya sea con o sin esteroides inhalados.
 - Usar cámaras espaciadoras.
- Corticoides sistémicos orales o vía venosa por 5 días.
- Antibióticos orales o venosos cuando hayan signos de infección, se cumplan los criterios de IRAG y se descarten causas no infecciosas de la agudización:
 - Tener en cuenta los criterios de IRAG.
 - La purulencia del esputo puede ser indicativa de infección, pero la sensibilidad es del 94% y la especificidad del 52%.
 - La utilización de la PCR como guía para uso de AB (antibióticos) ha logrado reducción de 77,4% a 47,7%.
- Considerar la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica invasiva, siguiendo los protocolos establecidos en la epidemia actual de COVID-19. Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) solo en casos en que se haya descartado una infección por COVID-19 o se tenga la oportunidad de contemporizar y descartar de manera rápida el COVID-19.
- *Otras medidas:* administración de líquidos por vía intravenosa (IV), tromboprolifaxis y profilaxis gastrointestinal, identificar y tratar la descompensación de comorbilidades.

Manejo de la exacerbación aguda que amenaza la vida

Manejos de la exacerbación aguda que no amenaza la vida más:

- Atención en UCI.
- Soporte ventilatorio mecánico y vasoactivo, según requerimientos.

- Siempre utilizar antibióticos.
- Descartar otras causas (ampliar diagnósticos diferenciales).

Exacerbación aguda de EPOC y COVID-19

Desde las publicaciones iniciales de COVID-19 se consideró que, además de la edad >60 años, la presencia de al menos una comorbilidad era un factor de riesgo de mal pronóstico y de mayor severidad de la enfermedad. Desde estos trabajos iniciales, la EPOC se ha descrito como una de las comorbilidades que conlleva mal pronóstico.

Estudios que comparan los pacientes con COVID-19, que tienen EPOC frente a los pacientes con COVID-19 sin EPOC, han demostrado que estos pacientes cursan, con mayor frecuencia, con síntomas y signos como fatiga (56% frente a 40,2%), disnea (66% frente a 26,3%), diarrea (16% frente a 3,6%) y alteración del estado de conciencia (8% frente a 1,7%).

Adicionalmente, en estas personas con EPOC y COVID-19 podemos observar una mayor proporción de pacientes con incremento en el tiempo de trombo-plastina (23% frente a 5,2%) y niveles más altos de dímero D (65,9% frente a 29,3%). En cuanto a las manifestaciones tomográficas, se pudo apreciar mayor compromiso de opacidades en vidrio esmerilado (77,6% frente a 60,3%), opacidades localizadas en parches (61,2% frente a 41,4%) y alteraciones intersticiales (51% frente a 19,8%).

Los pacientes con EPOC y COVID-19 desarrollaron mayor probabilidad de coinfecciones bacterianas o fúngicas (20% frente a 5,9%), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (20% frente a 7,3%), choque séptico (14% frente a 2,3%) y falla renal aguda (12% frente a 1,3%). Estos pacientes con EPOC y COVID-19 también tienen alto riesgo de ingreso a UCI y uso de ventilación mecánica (HR 2,17; IC 95% 1,4-3,38; $P = 0,001$) o de muerte (HR: 2,28; IC 95%: 1,15-4,51; $P = 0,019$) (39).

En revisiones sistemáticas, que incluyen pacientes con EPOC y COVID-19, se observó que la prevalencia de EPOC y tabaquismo en estos pacientes

fue de 2% (IC 95% 1-3) y 9% (IC 95% 4-14), respectivamente. Cuando se compararon los pacientes COVID-19 con EPOC con aquellos que no tuvieron EPOC, se demostró que los primeros tenían un riesgo más alto de enfermedad severa 63% frente a 33,4% (RR 1,88; IC 95% 1,4-2,4), además de alta mortalidad (60%).

También se pudo apreciar que los fumadores activos y los exfumadores tuvieron complicaciones severas en 22% y 46%, respectivamente. El riesgo de tener complicaciones severas en los fumadores, comparado con los no fumadores, fue 1,45 veces mayor, con IC 95% 1,03-2,04. Los fumadores activos con COVID-19 también presentan una alta tasa de mortalidad (38,5%) (40, 41).

Diferencias entre la exacerbación aguda de EPOC, la IRAG, la neumonía y la EPOC con COVID-19

Dado que estas entidades pueden tener cuadros similares, quisimos hacer una tabla y un flujograma diferencial con herramientas clínicas, de laboratorio y de imágenes que nos podrían ayudar en este proceso (Tabla 2) (Figura 1).

Clasificación y tratamiento de la exacerbación aguda de EPOC/COVID-19

En la Tabla 3 se puede observar la clasificación y tratamientos recomendados para la exacerbación aguda de EPOC o la coexistencia de exacerbación aguda de EPOC y COVID-19.

Tabla 2. Diferencias entre la exacerbación de EPOC, neumonía con EPOC y EPOC con infección por COVID-19

Diagnóstico diferencial	Exacerbación de EPOC	EPOC más neumonía bacteriana	EPOC más COVID-19
Historia médica	Historia de no estar en área epidémica o contacto con paciente con infección por SARS-CoV-2 o descartada por PCR	Historia de no estar en área epidémica o contacto con paciente con infección por SARS-CoV-2 o descartada con PCR	Historia de estar en área epidémica o contacto con paciente con infección por SARS-CoV-2
Fiebre	Normalmente no	Normalmente sí	Normalmente sí
Síntomas respiratorios	Agudización de los síntomas respiratorios preexistentes; estos son de varios meses o años de evolución, como disnea, tos, expectoración, sin evidencia radiográfica de neumonía	Usualmente incremento de la tos, fiebre, esputo purulento o aumento de síntomas respiratorios previos, asociados con hallazgos radiográficos, que sugieren compromiso parenquimatoso	Pueden ser síntomas respiratorios leves a severos. Usualmente fiebre, fatiga, boca seca, incremento de la disnea, malestar general, adinamia y mialgias, acompañado de dolor abdominal, diarrea y empeoramiento de los síntomas después de 6-7 días. Puede progresar a falla ventilatoria mixta
Manifestación clínica	Síntomas respiratorios crónicos agravados dados por el incremento de la disnea, tos y expectoración	Cuadros de inicio agudo de tos, expectoración mucopurulenta, fiebre, dolor torácico	Cuadros variables, desde asintomáticos hasta falla ventilatoria, disfunción orgánica múltiple y síndrome de liberación de citocinas
Hemograma	Aumento del conteo de blancos cuando hay infección bacteriana; conteo de linfocitos normal	Aumento del conteo de células blancas, con o sin desviación a la izquierda	Inicialmente leucocitos normales o bajos; conteo de linfocitos disminuidos
Imágenes	Imágenes compatibles con EPOC; pulmones grandes, signos de atrapamiento aéreo, enfisema, bulas, engrosamiento de la vía aérea	Además de imágenes sugerentes de EPOC, hay consolidaciones o cambios intersticiales, con o sin derrame pleural	Además de imágenes sugerentes de EPOC, puede existir también compromiso parenquimatoso, usualmente dado por áreas de vidrio esmerilado en parches multilobares o consolidaciones periféricas. Es raro el derrame pleural
PCR-SARS-CoV-2	Negativo	Negativo	Positivo

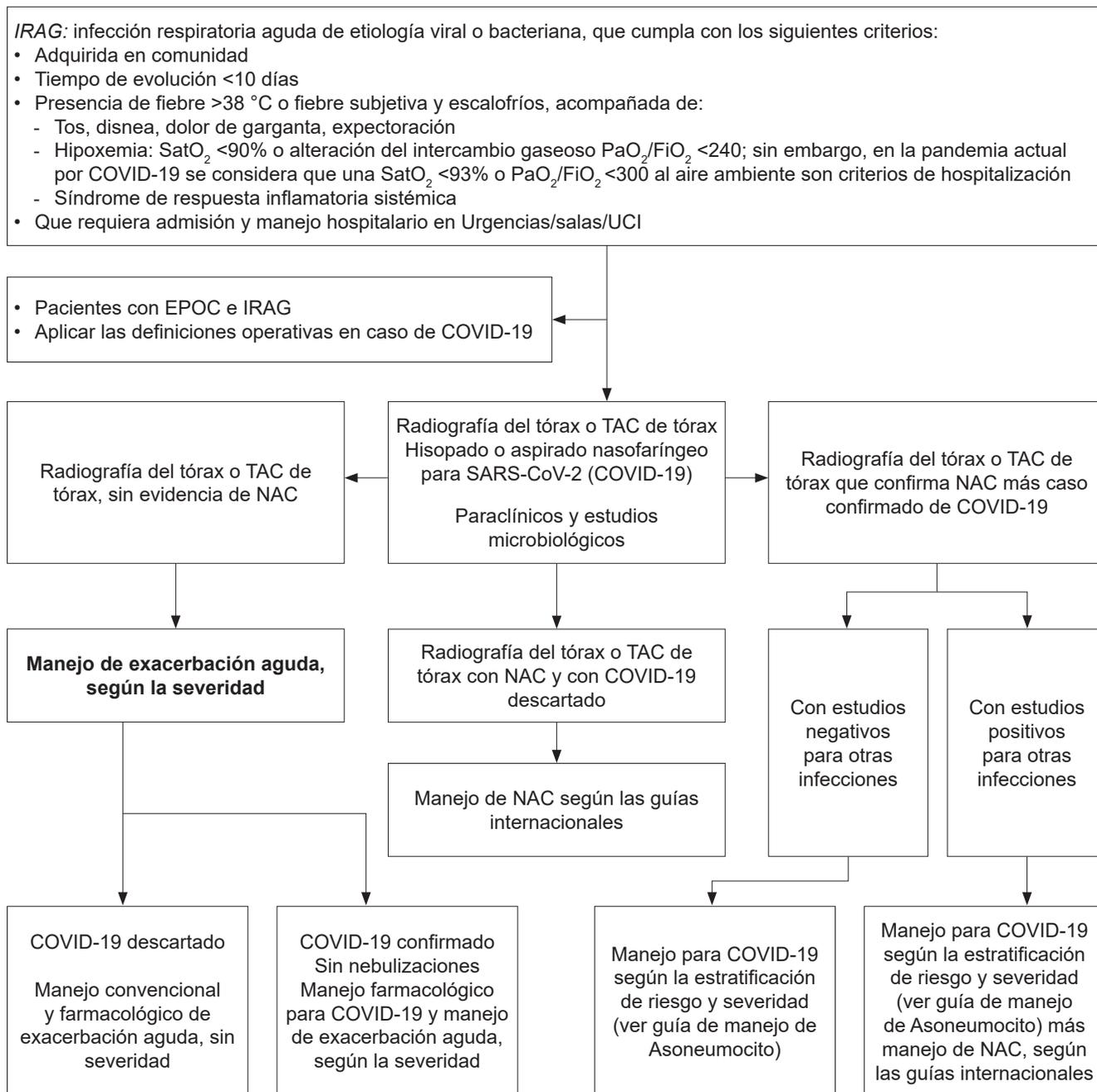


Figura 1. Flujograma de aproximación diagnóstica en exacerbación aguda de EPOC, IRAG y COVID-19.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno; IRAG: infección respiratoria aguda grave; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PaO_2 : presión arterial de oxígeno; SatO_2 : saturación de oxígeno; TAC: tomografía axial computarizada; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 3. Esquemas de tratamiento empírico para la exacerbación aguda de la EPOC con IRAG y sin evidencia de infección por COVID-19

Exacerbación aguda EPOC más IRAG					
Clasificación	Definición	Criterios o escalas	Exámenes	Sitio de tratamiento	Esquema de tratamiento
Grupo 1	Exacerbación leve	Agudización de la disnea y tos sin criterios de IRAG Incremento de la disnea	No	Ambulatorio	<ul style="list-style-type: none"> Acetaminofén, B2 de corta acción en inhalador con dosis medida No nebulizar Continuar el manejo de EPOC estable Educación en higiene de manos, uso de mascarilla, higiene de la tos Distanciamiento físico Aislamiento social Seguimiento telefónico por entidad a cargo, para determinar síntomas de alarma
Grupo 2	Exacerbación moderada o agudización, sin falla ventilatoria, que ha requerido atención domiciliaria o ingreso a Urgencias	<ul style="list-style-type: none"> FR 20 a 30/min Uso de los músculos accesorios Sin cambios en el estado mental Hipoxemia SatO₂ <90%, que mejora con oxígeno suplementario por cánula nasal o Venturi 28% al 35%, sin hiper-capnia Disnea mMRC 3-4/4 	<ul style="list-style-type: none"> Examen clínico Oximetría de pulso PCR para SARS-CoV-2 Radiografía de tórax PA y lateral Paraclínicos: hemoleucograma, PCR, función renal y hepática, troponina, LDH, dímero D, ferritina, gases arteriales, electrocardiograma 	<ul style="list-style-type: none"> Atención en el sitio asignado para COVID-19, hasta tener resultado de la prueba Hospitalización en salas generales Observación Detectar signos y síntomas de alarma o desarrollo de NAC 	<ul style="list-style-type: none"> B2 de corta acción en inhalador con dosis medida No nebulizar Ciclo corto de esteroides por 5 días Antibiótico: amoxicilina/clavulánico oral o ampicilina/sulbactam por 5 días Manejo de COVID-19 si la PCR para SARS-CoV-2 es positiva, o la sospecha clínica es alta, y no hay disponibilidad de prueba Habitación individual Hacer cumplir protocolos de higiene de manos, uso de mascarilla, etiqueta de la tos, aislamiento de contacto, por gotas y por aerosoles en procedimientos que generen estos
Grupo 3	<ul style="list-style-type: none"> Exacerbación con falla ventilatoria No amenazante para la vida 	<ul style="list-style-type: none"> FR >30 Disnea mMRC 4/4 Uso de músculos accesorios Sin cambios en el estado mental Hipoxemia. SatO₂ <90%, que mejora con Venturi 28% al 35% Hiper-capnia (PCO₂ incrementada con respecto al nivel basal o PaCO₂ 50-60 mm Hg) VEF1 <40 ≥3 hospitalizaciones o agudizaciones en el último año Comorbilidad: diabetes o enfermedad cardíaca o cardiovascular 	<ul style="list-style-type: none"> Examen clínico Oximetría de pulso PCR para SARS-CoV-2 Estudios en busca de otras infecciones: PCR múltiple (filmarray) o antígenos virus respiratorios, hemocultivos, muestras respiratorias para Gram y cultivo Radiografía de tórax PA y lateral o TC de tórax Paraclínicos, como hemoleucograma, PCR, función renal y hepática, troponina, LDH, dímero D, ferritina, gases arteriales, electrocardiograma 	<ul style="list-style-type: none"> Atención en el sitio asignado para COVID-19, hasta tener el resultado de la prueba Hospitalización en salas generales, pero deben ser considerados para cuidados intermedio o UCI Seguimiento clínico y evaluar los criterios ATS/IDSA para ingreso a UCI 	<ul style="list-style-type: none"> B2 de corta acción en inhalador con dosis medida No nebulizar Ciclo corto de esteroides vía oral o venosas por 5 días Antibiótico, como ampicilina/subbactam por 5 días en EPOC 1 y 2 por espirometría, piperacilina/tazobactam o cefepima en EPOC 3 y 4 por espirometría Manejo COVID-19 si PCR para SARS-CoV-2 es positiva, o la sospecha clínica es alta y no se dispone de prueba Habitación individual Hacer cumplir con los protocolos de higiene de manos, uso de mascarilla, etiqueta de la tos, aislamiento de contacto, por gotas y por aerosoles, en procedimientos que los generen Ventilación mecánica invasiva (con estrategia protectora)

Tabla 3. Esquemas de tratamiento empírico para la exacerbación aguda de la EPOC con IRAG y sin evidencia de infección por COVID-19 (continuación)

Exacerbación aguda EPOC más IRAG					
Clasificación	Definición	Criterios o escalas	Exámenes	Sitio de tratamiento	Esquema de tratamiento
Grupo 4	Exacerbación aguda con falla ventilatoria amenazante de la vida	<ul style="list-style-type: none"> FR >30 Uso de músculos accesorios Cambios agudos en el estado mental Hipoxemia que no mejora con Venturi o que requiere FiO₂ >40% Hipercapnia (PCO₂ incrementada respecto al nivel basal o PaCO₂ >60 mm Hg o presencia de acidosis con PH ≤7,25) Criterios ATS/ IDSA de ingreso a UCI 	Los mismos que el grupo 3	<ul style="list-style-type: none"> Atención en el sitio asignado para COVID-19 hasta tener resultado de la prueba Hospitalización en UCI Criterios ATS/ IDSA para ingreso a UCI 	Los mismos que el grupo 3

Duración del aislamiento en casos de COVID-19: en la mayoría, el aislamiento o cuarentena se puede retirar después de 10 días del inicio de síntomas y de que tenga resolución de la fiebre de al menos 24 horas sin uso de medicamentos. Se considera mínima infectividad después del día 10. Para personas que no desarrollan síntomas, el aislamiento se puede retirar después de 10 días de la fecha de la prueba positiva. Para personas gravemente enfermas o inmunosuprimidas se debe usar la estrategia basada en PCR; para los otros casos no se recomienda realizar nuevas pruebas.

Manejo de COVID-19 (manejo solo hospitalario, bajo estricta supervisión médica e idealmente bajo protocolos establecidos)

Elección

- **Dexametasona:** 6 mg/día por 10 días en pacientes que requieran oxígeno o ventilación mecánica y más de 7 días de evolución de síntomas. Si no hay dexametasona se deben dar dosis equivalentes de esteroides, como metilprednisolona 32 mg/día, hidrocortisona 80 mg/cada 12 horas o prednisolona 40 mg/día por vía oral
- Siempre que se administre esteroides deberá darse ivermectina en dosis única de 200 µg/kg, para profilaxis de infección por *Strongyloides stercoralis* y posible síndrome de hiperinfestación y migración larvaria
- **Tocilizumab:** dosis de 8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg) IV, máximo 2 dosis, con intervalo de 12 horas. Indicado en todos los pacientes que fallaron en el uso de esteroides o tienen contraindicaciones para su uso o cumplan los siguientes criterios:
 - Mas de 7 días de evolución de síntomas, con deterioro respiratorio progresivo y requerimiento de VM o requerimiento de aumento de parámetros de VM
 - Niveles de interleucina 6 >40 pg/mL o, alternativamente, dímero D >1500 µg/L
 - Dos de los tres siguientes criterios PCR >100 mg/L o >50 mg/L, si el valor se duplicó en menos de 48 horas, LDH >250 UI/mL y recuento absoluto de linfocitos <600
 - Todo paciente que tenga comorbilidad y requiera ventilación mecánica, así no tenga infiltrados pulmonares, debe recibir manejo para COVID-19

Alternativa

- **Remdesivir:** dosis de carga de 200 mg y 100 mg/día IV desde el día 2 al 10
- Uso de esteroides por otras indicaciones, como crisis de asma, agudización de EPOC, choque con uso de vasoactivo u otras indicaciones justificadas de esteroide por otras causas. Se deben usar sin restricción
- **Plasma convaleciente:** 2 dosis de 200 mL de plasma convaleciente, derivado de donantes recientemente recuperados y con títulos de anticuerpos neutralizantes ≥1:640

Anticoagulación

- No utilizar terapia anticoagulante de rutina en pacientes con COVID-19 graves
- Realizar anticoagulación profiláctica en pacientes con COVID-19 graves
- En pacientes con alto riesgo de trombosis se sugiere usar anticoagulación, con monitorización estrecha del riesgo y beneficio

Tratamientos no recomendados

- Lopinavir/ritonavir
- Cloroquina o hidroxicloroquina
- Azitromicina

Nota: para usar dexametasona o esteroides equivalentes de COVID-19 se debe descartar influenza y, además, administrar ivermectina.

Tabla 3. Esquemas de tratamiento empírico para la exacerbación aguda de la EPOC con IRAG y sin evidencia de infección por COVID-19 (*continuación*)

Exacerbación aguda EPOC más IRAG
Factores de riesgo o mal pronóstico en COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hemoleucograma</i>: linfocitos <1000, neutrófilos >10 000, plaquetas <150 000 • LDH >250 UI/L • PCR elevada >10 mg/dL o 100 mg/L • Dímero D >1 mg/mL • Ferritina >1200 • Elevación de bilirrubinas (bilirrubina total), aminotransferasas • Elevación de azoados • Troponina elevada
Comorbilidades de mal pronóstico
Hipertensión arterial, diabetes <i>mellitus</i> , enfermedad coronaria o cardiopatías, EPOC, asma, obesidad y enfermedades neoplásicas.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FR: frecuencia respiratoria; IRAG: infección respiratoria aguda grave; mMRC: escala de disnea modificada; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PA: posteroanterior; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; SatO₂: saturación de oxígeno; TC: tomografía computarizada; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VEF1: volumen de espiración forzada en el primer segundo; VM: ventilación mecánica.

Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report. Disponible en: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
2. World Health Organization [Internet]. WHO report on the global tobacco epidemic, 2019 (country profile: China). Última visita: 17 de febrero de 2020. Disponible en: https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/chn.pdf?ua=1
3. Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales [Internet]. El impacto mundial de la enfermedad respiratoria. 2ª edición. 2017. Disponible en: https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease_ES.pdf
4. Pavord ID, Jones PW, Burgel P, Rabe K. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:21-30. doi: 10.2147/COPD.S85978.
5. Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol*. 2013;4:293. doi: 10.3389/fmicb.2013.00293.
6. World Health Organization [Internet]. Novel coronavirus (2019-nCoV). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019>
7. World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. . Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance/>
8. Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Nuevo coronavirus (COVID-19). Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx
9. World Health Organization [Internet]. Global surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
10. de la Poza M, Mas G, Moreno M, González AI, Canellas Y, Hernández S, et al. Prescription strategies in acute uncomplicated respiratory infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):21-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7088.
11. World Health Organization [Internet]. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
12. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARSCoV-2 in Wuhan. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41. doi: 10.1111/all.14238.
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
14. Wang C, Xu J, Yang L, Xu Y, Zhang X, Bai C, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet*. 2018;391:1706-17. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.

15. 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.
16. Jin YH, Cai L, Cheng ZH, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
17. University of Oxford [Internet]. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY) trial on lopinavir-ritonavir. Última visita: 29 de junio de 2020. Disponible en: https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020_final.pdf
18. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;57:279-83. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
19. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
20. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson J, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>.
21. Zhou ZG, Xie SM, Zhang J, Zheng F, Jiang DX, Li KY, et al. Short-term moderate-dose corticosteroid plus immunoglobulin effectively reverses COVID-19 patients who have failed low-dose therapy. Preprints. 2020:2020030065. doi: 10.20944/preprints202003.0065.v1.
22. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary report list of authors. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
23. Beigel JH, Tomashek JM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
24. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
25. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
26. Instituto Nacional de Salud [Internet]. Comportamiento de la notificación de infección respiratoria aguda grave en Colombia. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf
27. Remolina Y, Ulloa M, Vargas H, Diaz L, Gómez S, Saavedra A, et al. Viral infection in adults with severe acute respiratory infection in Colombia. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143152. doi: 10.1371/journal.pone.0143152.
28. Wansaula Z, Olsen S, Casal M, Golenko C, Erhart L, Kammerer P, et al. Surveillance for severe acute respiratory infections in Southern Arizona, 2010-2014. *Influenza Resp Virus*. 2016;10(3):161-9. doi: 10.1111/irv.12360.
29. Zheng J, Huo X, Huai Y, Xiao L, Jiang H, Klena J, et al. Epidemiology, seasonality and treatment of hospitalized adults and adolescents with influenza in Jingzhou, China, 2010-2012. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150713. doi: 10.1371/journal.pone.0150713.
30. Marcone D, Carballal G, Ricarte C y Echavarría M. Diagnóstico de virus respiratorios utilizando un sistema automatizado de PCR múltiples (FilmArray) y su comparación con métodos convencionales. *Rev Argn Microbiol*. 2015;47(1):29-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2014.12.003>.
31. Pillet S, Lardeux M, Dina J, Grattard F, Verhoeven P, Le Goff J, et al. Comparative evaluation of six commercialized multiplex PCR kits for de diagnosis of respiratory infections. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72174. doi: 10.1371/journal.pone.0072174.
32. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):425-34. doi: 10.7326/M15-1840.
33. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015;373:415-27. doi: 10.1056/NEJMoa1500245.
34. Caballero A, Torres C, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-9. doi: 10.1378/chest.07-1361.
35. Lorenz J, Bals R, Dreher M, Jany B, Koczulla R, Pfeifer M, et al. Expertentreffen COPD: Exazerbation der COPD. *Pneumologie*. 2017;71(5):269-89. doi: 10.1055/s-0043-106559.
36. Gadsby N, Russell C, McHugh M, Mark H, Conway Morris A, Laurenson I, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumoniae. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):817-23. doi: 10.1093/cid/civ1214.
37. De Serres G, Lampron N, La Forge J, Rouleau I, Bourbeau J, Weiss K, et al. Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Virol*. 2009;46:129-33. doi: 10.1016/j.jcv.2009.07.010.
38. Khanna M, Agrawal N, Gupta S, Saini S, Kumar B, Kumar J, et al. Prevalence of respiratory viruses in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Austin Virol Retrovirol*. 2016;3(1):1018.
39. Wu F, Zhou Y, Wang Z, Xie M, Shi Z, Tang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):1811-23. doi: 10.21037/jtd-20-1914.

40. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Alme-hmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, severity and morta-lity associated with COPD and smoking in patients with CO-VID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2020;15(5):e0233147. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>.
41. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of CO-VID-19: a systemic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.25889. doi: 10.1002/jmv.25889.

Recomendaciones para la reactivación de laboratorios de pruebas de función pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Colombia

Recommendations for the reactivation of laboratories of lung function tests during the pandemic by SARS-CoV-2 (COVID-19) in Colombia

MARÍA JOSÉ FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, MD^{1,2}, RAFAEL ACERO COLMENARES, MD^{1,3}, CARLOS EDUARDO AGUIRRE FRANCO, MD^{1,4}, ALEJANDRO CASAS HERRERA, MD^{1,4}, DIEGO MIGUEL CELIS MEJÍA, MD^{1,5}, CLARA PATRICIA GARCÍA CALDERÓN, MD^{1,6}, MAURICIO GONZÁLEZ GARCÍA, MD^{1,4}, EIDELMAN ANTONIO GONZÁLEZ, MD^{1,7}, GUSTAVO ADOLFO HINCAPIÉ, MD^{1,8}, JAVIER IVÁN LASSO, MD^{1,2}, CARLOS EDUARDO MATIZ BUENO, MD¹, AUDREY PIOTROSTANALZKI VARGAS, MD^{1,9}, IVÁN SOLARTE RODRÍGUEZ, MD^{1,2}, JULY VIANNETH TORRES GONZÁLEZ, MD^{1,10}, JUAN DAVID BOTERO BAHAMON, MD^{1,2}

Introducción

La pandemia de COVID-19 plantea retos y desafíos para la salud pública y para la provisión de servicios de salud en el mundo, y Colombia no es la excepción. Con la evidencia disponible hasta el momento, se sabe que el mecanismo de transmisión más probable del SARS-CoV-2 es a distancia por gotas respiratorias mayores de 5 micras (gotas de Flügge), que no permanecen suspendidas en el aire y que se depositan en las superficies a menos de 2 metros, por contacto de las secreciones infectadas directamente con las mucosas (oral, nasal, conjuntiva) o indirectamente (a través de las manos contaminadas). No se excluye la transmisión por aerosoles, partículas de diámetro menor de 5 micras, generadas por la tos y por procedimientos invasivos, como la toma de muestras, intubación o broncoscopia, y durante las maniobras para las pruebas de función pulmonar (PFP), razón por la cual, estas representan un alto riesgo de contagio en los laboratorios de función pulmonar.

Ante este escenario se deben optar por medidas preventivas, para lo cual es necesario hacer las mejores recomendaciones, que eviten el contagio durante las pruebas, adoptando precauciones de seguridad adicionales a las ya existentes, durante y después de su realización, que inevitablemente conducirán a tiempos más largos de espera y mayor duración de las pruebas, incremento en la utilización de insumos desechables, menor flujo de pacientes y aumento de los costos. Para la reactivación de los laboratorios de función pulmonar se deben tener en cuenta la etapa de la pandemia, la urgencia del procedimiento, según el estado clínico y diagnóstico del paciente, y el tipo de prueba (**Tabla 1 y 2**).

Recomendaciones para la fase de pandemia (alta prevalencia de COVID-19 en la comunidad)

Durante el período de alta prevalencia del virus en la comunidad se debe considerar cuidadosamente la seguridad del personal, la contaminación cruzada del equipo y, por tanto, restringir las PFP a pacientes que requieren pruebas para tomar decisiones urgentes/esenciales para el diagnóstico o el tratamiento inmediato de la enfermedad.

¹Médico Internista y Neumólogo, Comité de Función Pulmonar, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

²Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio.

³Facultad de Medicina, Universidad de los Andes; Hospital Universitario, Fundación Santafé de Bogotá.

⁴Fundación Neumológica Colombiana.

⁵Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; servicio de Neumología Clínica CardioVID.

⁶Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; Unidad de Neumología, Hospital Pablo Tobón Uribe; Laboratorio de función pulmonar, Fundación Antioqueña de Infectología.

⁷Facultad de Medicina, Universidad Metropolitana de Barranquilla; IPS Centro de Atención Pulmonar CAP Ltda.

⁸Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada; Servicio de Neumología, Hospital Militar Central.

⁹IDIME, Armenia.

¹⁰Servicio de Neumología, Hospital Universitario Nacional de Colombia; Clínicos IPS.

Autor de correspondencia:

María José Fernández Sánchez.

Correo electrónico: m.fernandez@javeriana.edu.co

Recibido: 15/05/2020

Aceptado: 30/05/2020

Tabla 1. Clasificación del riesgo de las pruebas de función pulmonar

Procedimientos generadores de aerosoles	
Alto riesgo	Riesgo medio
<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de ejercicio cardiopulmonar (ergoespirometría, caminata de 6 minutos, <i>shuttle test</i>) • Nebulización de medicamentos, por ejemplo, metacolina • Otras pruebas de provocación bronquial, como ejercicio 	<ul style="list-style-type: none"> • Espirometría pre y posbroncodilatador • Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) • Volúmenes pulmonares por pletismografía • Resistencias por oscilometría forzada • Medición de presiones, PIM y PEM • FeNO • Medición de pico/flujo • Lavado de nitrógeno • Gases arteriales

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; PEM: presión máxima espiratoria; PIM: presión máxima inspiratoria.

Tabla 2. Pruebas de función pulmonar sugeridas de acuerdo con la etapa de la pandemia

Durante la pandemia	Después de la pandemia
<ul style="list-style-type: none"> • Espirometría y DLCO • Considerar los volúmenes pulmonares por pletismografía y la medición de resistencias de la vía aérea por oscilometría forzada • Medición de presiones, PIM y PEM • Medición de pico/flujo 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de ejercicio cardiopulmonar (ergoespirometría, caminata de 6 minutos, <i>shuttle test</i>) • Pruebas de provocación bronquial

En cualquier circunstancia, la realización de PFP está contraindicada en pacientes con sospecha clínica de infección respiratoria aguda de cualquier tipo. Adicionalmente, en esta etapa de la pandemia no se deben hacer pruebas de función pulmonar a los pacientes con sospecha o diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, entendiendo que en el momento actual de transmisión comunitaria y de desabastecimiento de equipos de protección individual (EPI), cualquier sintomatología respiratoria de reciente aparición se presupone asociada con COVID-19 (aún con una prueba de PCR negativa).

Se deben diferir las pruebas de función pulmonar que no sean imprescindibles (**Tabla 3**). Los pacientes con COVID-19 no deben ser evaluados durante un mínimo de 30 días después de la infección.

Tabla 3. Indicaciones de pruebas de función pulmonar durante la pandemia

Indicaciones para hacer pruebas de función pulmonar durante la pandemia
<ul style="list-style-type: none"> • Preoperatorio de cirugía de resección pulmonar, en especial, si es oncológica • Preoperatorio de cirugía cardíaca • Para diagnóstico o seguimiento de enfermedades intersticiales difusas, cuyo resultado implique necesariamente una modificación del tratamiento • Para el seguimiento del trasplante pulmonar o durante la valoración pretrasplante • Para el diagnóstico de enfermedades pulmonares que no respondan a tratamientos empíricos
Pruebas de función pulmonar contraindicadas durante la pandemia
<p>Las pruebas de ejercicio, nebulizaciones, provocación bronquial y otras generadoras de aerosoles deben posponerse. Los pacientes con situaciones especiales se deberán valorar en forma individualizada, sopesando la relación riesgo-beneficio</p>

Organización de los servicios

Recomendaciones antes de hacer las pruebas

Recomendaciones que se deben dar durante la asignación de la cita

- Confirme con el paciente si, de acuerdo con las indicaciones de su médico tratante, la prueba es esencial para el manejo de su caso.
- En todos los casos, sin excepción, se debe preguntar al paciente si ha tenido contacto con alguna persona diagnosticada con COVID-19 o si ha tenido síntomas relacionados, como fiebre o escalofríos, malestar general (cefalea, mialgias y artralgias), dolor de garganta, tos, alteraciones del gusto y olfato o alguna otra molestia respiratoria (**Tabla 4**).
- En caso afirmativo, indicar al paciente que debe comunicarse a la línea de atención telefónica 123 o con su EPS, y reprogramar la cita en un lapso no menor de 20 días.

Tabla 4. Lista de chequeo para pruebas de función pulmonar

	Día de solicitud de cita		72 horas antes		Día de la cita	
1. ¿Se ha realizado pruebas para COVID-19?	Sí	No	Sí	No	Sí	No
2. Tipo de prueba: (llenar en caso de tener prueba)	Sangre	Hisopo	Sangre	Hisopo	Sangre	Hisopo
3. Resultado de prueba: (llenar en caso de tener prueba)	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
4. Fiebre 37,5 °C o más	Sí	No	Sí	No	Sí	No
5. Malestar general	Sí	No	Sí	No	Sí	No
6. Dificultad para respirar	Sí	No	Sí	No	Sí	No
7. Dolor de pecho	Sí	No	Sí	No	Sí	No
8. Dolor de garganta	Sí	No	Sí	No	Sí	No
9. Pérdida del sentido del olfato	Sí	No	Sí	No	Sí	No
10. Pérdida del sentido del gusto	Sí	No	Sí	No	Sí	No
11. Tos	Sí	No	Sí	No	Sí	No
12. Náuseas	Sí	No	Sí	No	Sí	No
13. Conjuntivitis	Sí	No	Sí	No	Sí	No
14. Vómito	Sí	No	Sí	No	Sí	No
15. Diarrea	Sí	No	Sí	No	Sí	No
16. Flujo nasal	Sí	No	Sí	No	Sí	No
17. ¿Ha viajado recientemente fuera de la ciudad?	Sí	No	Sí	No	Sí	No
18. En los últimos 14 días, ¿ha entrado en contacto cercano (a menos de 2 metros) con alguien que tiene diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio?	Sí	No	Sí	No	Sí	No
19. ¿Es trabajador de la salud?	Sí	No	Sí	No	Sí	No
20. ¿Es cuidador de persona adulta?	Sí	No	Sí	No	Sí	No

- Solo si el paciente es menor de edad o dependiente de cuidador, este podrá asistir acompañado de una única persona, quien, a su vez, no deberá haber tenido contacto con alguna persona diagnosticada con COVID-19 o síntomas relacionados.
- Recuerde al paciente que debe usar tapabocas o máscara, y cuando ingrese al hospital y al servicio debe higienizar sus manos con alcohol glicerinado o, en el mejor de los casos, deberá lavar sus manos con agua y jabón.

Pruebas según la indicación y prioridad

- Las PFP deben limitarse a la espirometría, difusión de monóxido de carbono, volúmenes pulmonares

por pletismografía, resistencias de la vía aérea por oscilometría forzada, PIM y PEM.

- Para otras pruebas, el neumólogo a cargo del laboratorio debe evaluar el riesgo y la indicación.

Recomendaciones de infraestructura

- Reorganice las áreas de espera, los pacientes deben usar tapabocas o máscara, y deben sentarse separados por una distancia mínima de 2 metros.
- Reorganice la sala de pruebas y las oficinas del personal para minimizar la transmisión del virus. Idealmente, designar áreas de pruebas separadas para pacientes hospitalizados y ambulatorios.

- Reorganice los horarios. Asigne el tiempo para cada prueba, que incluya el tiempo necesario para la limpieza y descontaminación de equipos y superficies entre cada prueba.
- Permita al menos 15 minutos de ventilación de la sala de pruebas (las ventanas abiertas con las puertas cerradas, mejor si tiene disponible presión negativa) y el tiempo necesario para que el personal se ponga sus elementos de protección personal (EPP).
- Se debe calibrar el equipo de función pulmonar después de la descontaminación (aplica para los equipos sin filtro con sensor expuesto, en especial, neumotacógrafos de turbina).
- El tiempo extra requerido será de 30 a 60 minutos
- Debe contar con personal para brindar apoyo y supervisión al técnico de pruebas en el uso de los EPP (puesta y retirada).

Recomendaciones para la realización de las pruebas

Adecuación de la infraestructura donde se hacen las pruebas de función pulmonar

- Las superficies de trabajo deben estar libres de todo material. El teléfono, el computador y los documentos necesarios deben estar en un lugar distante al equipo, de al menos 1 metro e idealmente 2 metros.
- El paciente se orienta de tal forma que la exhalación no se dirija hacia el lugar que ocupa el técnico.
- El espacio y la disposición del equipo deben permitir que la distancia entre el paciente y el técnico sea al menos de 2 metros, y el técnico debe poder ubicarse detrás y al lado del paciente.
- Cada sala debe disponer de pañuelos de papel para el paciente y contenedores para residuos con tapa de pedal.
- Cada sala de examen debe disponer de dispensadores de gel antibacterial, alcohol o toallas húmedas desinfectantes para la higiene de manos del personal y pacientes.
- Es necesario que el paciente use su tapabocas o máscara antes y después del examen.

- Se debe decidir por el médico del laboratorio si es necesario el uso de una prueba posB2. En caso de requerirlo, este inhalador debe ser personal, para uso individual por paciente.

Equipos empleados para realizar las PFP

- Las pruebas siempre deben realizarse con filtros desechables para protección bacteriana y viral de alta especificidad. Filtros con eficiencia mínima comprobada para flujos espiratorios de 600 a 700 L/min. No se recomienda el uso solo de boquilla/sensor combinados. La excepción sería cuando se pueda agregar un filtro a la boquilla/sensor (entre el paciente y la boquilla).
- Prefiera el uso de insumos desechables, deseche los artículos con cuidado, por ejemplo, pinzas para la nariz, boquillas de goma. En el caso que sean reutilizables deberán manejarse como riesgo biológico, para ser llevados a la central de esterilización.
- Si durante la prueba se utilizan insumos como mangueras corrugadas, bolsas, espaciadores o válvulas, estos siempre deben cambiarse entre pacientes.
- Los pacientes con alto riesgo de infección por SARS-CoV-2, que necesariamente requieren pruebas, deberían estar en una sala con presión negativa y equipos destinados únicamente para este grupo de enfermos. Dado que estas condiciones solo están disponibles en centros especializados, como alternativa se plantea el uso de una sala con buena ventilación ambiental (ventanas abiertas con puerta cerrada).

Limpeza y control de infecciones

Personal asistencial

El equipo de protección personal es obligatorio en todas las circunstancias. El uso de EPP en áreas de alto riesgo debe gestionarse dentro del mismo espacio. El personal no puede salir del área donde se hace la prueba sin quitarse el EPP según el protocolo institucional.

Protocolos de limpieza de las instalaciones y de los equipos

- Una vez que el paciente ha salido de la sala, se procederá a la limpieza de todas las superficies con toallitas

desechables empapadas con el antiséptico aprobado por su institución, en general, amonio cuaternario, alcohol etílico al 60% o 70%, peróxido de hidrógeno al 0,5 % o solución de agua e hipoclorito de sodio. La limpieza y desinfección de paredes y pisos se hará conforme al procedimiento habitual de cada centro.

- Se hará limpieza de todos los componentes que entran en contacto con el paciente, incluido el mango del cabezote o pieza de boca, líneas del neumotacógrafo, silla, cabina, entre otros.
- Los protocolos regulares de limpieza y mantenimiento de equipos deben revisarse y aplicarse localmente de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y en estricto cumplimiento.
- La sala de pruebas debe tener la mejor ventilación, idealmente recambio de aire con presión negativa en sitios donde esté disponible. No se recomiendan los filtros HEPA, porque se contaminan con gérmenes y partículas virales. En caso de contar con ellos se recomienda su cambio periódico.
- Donde sea posible, se puede hacer descontaminación de la sala con vaporización de ozono o con emisión de luz UV a intervalos, según la política local de control de infecciones.
- Implemente un estricto control de cumplimiento de los protocolos de limpieza para el control de infecciones en su institución.

Recomendaciones para la fase de baja prevalencia de COVID-19 en la comunidad

En esta fase de baja prevalencia de la enfermedad, la probabilidad de infección es menor que en la fase pandémica, sin embargo, se requieren las mismas medidas de seguridad. Por tanto, los procedimientos esenciales de control de infección y las recomendaciones organizativas deben continuar como en la fase de gran contagio.

Pruebas y equipamiento

Se pueden hacer todas las PFP con las precauciones de seguridad, como son el uso de EPP completo (gafas de protección, máscara N95 o superior, careta y bata

antifluido para el caso de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar) (Tabla 5).

El uso de filtros conectados al puerto de inhalación/exhalación de la mascarilla o boquilla durante las pruebas de ejercicio puede reducir la transmisión de aerosoles. Tenga en cuenta que esto puede resultar en un aumento de resistencia al flujo de aire, a medida que aumenta la demanda ventilatoria de ejercicio (humidificación del filtro y el incremento de la resistencia al aumento del flujo ventilatorio), lo que hace los resultados de ejercicio menos confiables, especialmente en pacientes con disnea; aún no hay un consenso sobre su uso. En este momento no podemos recomendar el uso de filtros durante las pruebas de ejercicio y se deben usar EPP completo al realizar estas pruebas.

Tabla 5. Elementos de protección personal según nivel de riesgo de las pruebas de función pulmonar

EPP	Alto riesgo	Riesgo medio
Bata de tela con manga larga		✓
Bata de manga larga antifluido o bata de tela con manga larga y delantal plástico	✓	
Mascarilla quirúrgica desechable**	✓	✓
Tapabocas N-95	✓	✓
Guantes de nitrilo o látex	✓	✓
Monogafas	✓	✓
Gorro	✓	
Careta o pantalla facial completa	✓	

** Mascarilla quirúrgica desechable: también para áreas comunes sin contacto con pacientes.

EPP: elementos de protección personal.

Alto riesgo: PFP con generación de aerosoles.

Recomendaciones para la fase luego de la pandemia

Regrese al cumplimiento de los estándares pre-COVID-19 para la prestación de servicios de función pulmonar, manteniendo los requisitos que garanticen servicios de buena calidad y seguridad de sus pacien-

tes y del recurso humano. Resolución 00002003 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

Lecturas recomendadas

- Guerra A, Torralba Y, Díaz D, Angulo M. Recomendaciones de prevención de infección por coronavirus en las unidades de función pulmonar de los diferentes ámbitos asistenciales. SEPAR, SEAIC, AET. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.12006.98884.
- Sociedad Uruguaya de Neumología [Internet]. Recomendaciones para realizar estudios funcionales respiratorios durante la epidemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Última actualización: marzo de 2020. Disponible en: <https://suneumo.org/articulos-nacionales/recomendaciones-para-realizar-estudios-funcionales-respiratorios-durante-la-epidemia-causada-por-el-coronavirus-sars-cov-2-covid19#attachmentsHeader>
- McGowan A, Sylvester K, Burgos F, Boros P, De Jongh F, Kendrick A, et al. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists /Scientists) Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond We recommend the following safety measures for lung function testing based on the prevalence of COVID-19 in the community. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.28428.67207.
- Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Orientaciones para la restauración gradual de los servicios de salud en las fases de mitigación y control de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia. Última visita: mayo de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/PSSS05.pdf>

Influencia del tabaquismo en la infección por coronavirus

Influence of smoking on coronavirus infection

GERMÁN DÍAZ-SANTOS, MD¹, PLUTARCO GARCÍA HERREROS, MD¹, MARTÍN ALFONSO ZAPATA, MD¹, NELSON PÁEZ, MD¹, LEDYS BLANQUICETT, MD¹; HUGO CABALLERO, MD¹, ALEJANDRA CAÑAS, MD¹, CLARA MARÍA AMEZQUITA, MD¹, MANUEL PACHECO, MD¹.

Introducción

Siendo el tabaquismo el responsable de millones de muertes en el mundo, con tendencia a aumentar en las proyecciones, vemos con preocupación cómo este puede convertirse en un factor de mayor impacto en esta pandemia de COVID-19 (1, 2). Los datos epidemiológicos, que se obtiene de revisar las poblaciones con mayor impacto en la infección por COVID-19, muestran que los fumadores parecen ser más vulnerables a efectos adversos serios. La acción de fumar mantiene activo el contacto entre los dedos, la boca y la cara, exposición continua a la saliva, que podría aumentar la posibilidad de transmisión del virus de la mano a la boca. Además, el uso de cigarrillo electrónico ha aumentado en los últimos años, sobre todo en la población joven. Según los reportes recientes existen peores desenlaces en paciente con infección por coronavirus; por lo cual, se decidió realizar una revisión de la literatura de dicha afirmación.

Coronavirus

El coronavirus es un virus que puede causar desde el resfriado común hasta neumonía. En Wuhan, la provincia de Hubei, en China, inició un brote de enfermedad respiratoria causada por un nuevo coronavirus que ha azotado el mundo entero, convirtiéndose en pandemia desde febrero del 2020 (3).

Fisiopatología

El tabaquismo está asociado con el aumento de infecciones pulmonares, como tuberculosis, neumonía por neumococo, gripe y resfriado común (4). El mecanismo asociado se considera multifactorial, con procesos estructurales como inflamación peribronquiolar y fibrosis, aumento de la permeabilidad de la mucosa, deterioro del aclaramiento mucociliar, cambios en la adherencia y alteración del epitelio respiratorio, que se producen por diferentes sustancias, como acroleína, acetaldehído, formaldehído, óxido nítrico y radicales libres, producidos por el humo del cigarrillo y algunos de estos también en los cigarrillo electróni-

¹Medico Especialista en Medicina Interna y Neumología, Miembro del Comité Antitabaco de la Asociación Colombiana de Neumología

Autor de correspondencia:
Manuel Pacheco, MD.

Correo electrónico:
mcpachecog@hotmail.com

Recibido: 02/05/2020
Aceptado: 28/05/2020

cos. También compromete el sistema inmunológico, al afectar la inmunidad mediada por células (se aumentan todos los tipos celulares posiblemente secundario a la nicotina) y la inmunidad humoral.

El tabaquismo disminuye el nivel de las inmunoglobulinas circulantes, lo cual causa una reducción de la respuesta de anticuerpos a ciertos antígenos, una disminución en el recuento de linfocitos CD4+, aumento de linfocitos CD8+, con macrófagos de actividad fagocítica reducida y disminución de la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) por el deterioro de la señalización mediada por antígeno en las células T y la supresión de la respuesta intracelular de calcio, que son las principales defensas contra las infecciones pulmonares, especialmente las bacterianas (4). Adicionalmente, fumar está relacionado con una mayor expresión de ACE2 (el receptor para el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo [SARS-CoV-2]), por lo que también podría ser un factor asociado.

Tabaquismo y coronavirus

En pacientes chinos diagnosticados con neumonía asociada con COVID-19, las probabilidades de progresión de la enfermedad (incluso la muerte) fueron 14 veces mayores entre las personas con antecedentes de tabaquismo comparado con los que no fumaron. Una revisión sistemática reciente de estudios realizados en China (4 en Wuhan y 1 en la provincia de China continental) de pacientes con COVID-19 utilizó métodos

retrospectivos y prospectivos, el marco temporal de los 5 estudios abarcó los primeros 2 meses de la pandemia de COVID-19 (diciembre de 2019, enero de 2020) (Tabla 1) (5).

Al evaluar la gravedad, los porcentajes más altos fueron de fumadores activos; estos también fueron los que más requirieron vigilancia en unidades de cuidado intensivo (UCI), y presentaron mayor mortalidad. Aunque no se reporta el método de metaanálisis, para los fumadores activos se informa 1,4 veces la probabilidad (RR = 1,4; IC 95% 0,98 a 2,00) de tener síntomas graves de COVID-19, y aproximadamente 2,4 veces la probabilidad para ingresar a UCI, necesidad de ventilación mecánica o morir, comparado con los no fumadores (RR = 2,4, IC 95% 1,43-4,04) (5).

Los resultados precisos sobre si los fumadores actuales tienen un mayor riesgo de enfermedad, morbilidad y mortalidad por COVID-19 está en estudio, pero la evidencia actual parece mostrar una asociación importante. El estudio de Guan y colaboradores muestra como en 1099 casos de COVID-19 confirmados por laboratorio, el 12,4% (17/137) de los fumadores actuales fallecieron, requirieron ingreso a la UCI o ventilación mecánica, en comparación con el 4,7% (44/927) entre los que nunca fumaron (9).

Datos de la Misión Conjunta OMS-China sobre la enfermedad del COVID-19 informan una tasa de mortalidad de casos más alta entre los hombres en com-

Tabla 1. Resumen de los estudios mencionados en la revisión sistemática, teniendo en cuenta gravedad, mortalidad y estado tabáquico

Población (resultado)	OR (valor de p)	Tabaco activo	Extabaquismo	Referencia
54 muerte	$P = 0,21$	9%	4%	(6)
58 (graves)	OR de 2,23; IC 95% 0,65-7,63; $p = 0,2$	3,4%	6,9%	(7)
82 (no graves)		0%	3,7%	
13 ingreso a UCI	$p = 0,31$	0	23%	(8)
173 graves	No se realizó un análisis estadístico	16,9%	5,2%	(9)
926 no graves		11,8%	1,3%	
78 mortalidad	$p = 0,018$	27,3%	3,0%	(10)

paración con las mujeres (4,7% frente a 2,8%), y en China, la prevalencia del tabaquismo es mayor entre los hombres, siendo aproximadamente del 48%, pero solo del 3% en las mujeres (11). En los subgrupos de la población con afecciones cardiovasculares y respiratorias se observa una alta mortalidad por infección por SARS-CoV-2. En estos grupos, la exposición al cigarrillo también es más frecuente.

Cigarrillo electrónico y otros productos en la infección por coronavirus

Los cigarrillos electrónicos, que para esta revisión se incluyen todas las formas de sistemas electrónicos diseñados para suministrar nicotina (ENDS), como lo son *e-cigs* (JUUL), *e-hookahs*, cigarrillos electrónicos tipo bolígrafo, *mods*, vaporizadores, sistemas de tanques y dispositivos de vapeo, utilizan sustancias como propilenglicol, glicerina, nicotina, saborizantes (tabaco, menta, frutas, canela, entre otros), así como otros aditivos, pudiendo causar problemas como irritación de la mucosa (lo que empeora las enfermedades pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] y el asma), también problemas respiratorios graves con daños al pulmón e, incluso, la muerte, como se documentó en EE. UU., donde se han reportado 215 posibles casos de enfermedad pulmonar grave asociada con el uso de cigarrillos electrónicos (12).

Sin embargo, actualmente en la literatura no hay evidencia que pueda afirmar la predisposición a infección por COVID-19, pero, por fisiopatología, un paciente con daño pulmonar de base tendrá peor desenlace, y al ser un elemento que se puede compartir, podría aumentar la contaminación por el virus. Los productos como las pipas de agua, a menudo implican compartir la boca, piezas y mangueras, lo que puede facilitar la transmisión de COVID-19 en entornos comunales y sociales.

Intervención antibiótica

Aunque no hay evidencia directa de la intervención directa sobre pacientes con COVID-19, los datos sobre infecciones pulmonares muestran que abandonar el cigarrillo reduce la mortalidad por todas las causas, especialmente las pulmonares (13). Gracias a esto, brindar consejería para el abandono de tabaco (aseso-

ramiento conductual y farmacoterapia) es lo mínimo que debemos realizar como médicos (14).

Consideramos que enfatizar en los comportamientos, como cubrirse la boca al toser, lavarse las manos, distanciarse socialmente y reducir el contacto, puede no ser suficientes, y el abandono del tabaquismo posiblemente ayude a reducir la transmisión comunitaria de la infección por COVID-19 (15).

Referencias

1. World Health Organization [Internet]. Report on the global tobacco epidemic, 2017 - Executive summary: monitoring tobacco use and prevention policies. Última visita: 08 de febrero de 2020. Disponible en: https://www.who.int/tobacco/global_report/2017/executive-summary/en/
2. Centers for Disease Control and Prevention. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses - United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:1226.
3. World Health Organization [Internet]. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Última visita: 12 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
4. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2206-16. doi: 10.1001/archinte.164.20.2206.
5. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;18:20. doi: 10.18332/tid/119324.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
7. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-41. doi:10.1111/all.14238.
8. 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.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Liu W, Tao ZW, Lei W, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalised patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J.* 2020;133(9):1032-8. doi:10.1097/CM9.0000000000000775.

11. Wang M, Luo X, Xu S, Liu W, Ding F, Zhang X, et al. Trends in smoking prevalence and implication for chronic diseases in China: serial national cross-sectional surveys from 2003 to 2013. *Lancet Respir Med.* 2019;7:35-45. Doi: 10.1016/S2213-2600(18)30432-6.
12. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, et al. Pulmonary illness related to E-Cigarette use in Illinois and Wisconsin - Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;382:903-16. doi: 10.1056/NEJMoa1911614.
13. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233-9. doi: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005.
14. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, Flottemesch TJ, Goodman MJ, Solberg LI. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. *Am J Prev Med.* 2006;31(1):52-61. doi: 10.1016/j.amepre.2006.03.012.
15. Simons D, Perski O, Brown J [Internet]. COVID-19: The role of smoking cessation during respiratory virus epidemics. *BMJ.* 2020. Disponible en: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/03/20/covid-19-the-role-of-smoking-cessation-during-respiratory-virus-epidemics/>

Recomendaciones nacionales para el estudio y tratamiento del cáncer de pulmón durante la contingencia causada por COVID-19 en Colombia

National recommendations for the study and treatment of lung cancer during contingency caused by COVID-19 in Colombia

JOHN BASTIDAS, MD¹, JOSÉ LUIS BLANCO, MD¹, ALEJANDRA CAÑAS, MD¹, JAVIER FAJARDO, MD¹, LILIANA FERNÁNDEZ-TRUJILLO, MD¹, PLUTARCO GARCÍA-HERREROS, MD¹, NATALIA LONDOÑO, MD¹, CARLOS MATIZ, MD¹, JOVANI OSORNO, MD¹, NELSON PÁEZ, MD¹, ISABEL PALACIO, MD¹, AUDREY PIOTROSTANALZKI, MD¹, LUCIA VIOLA, MD¹, FRANCO MONTUFAR, MD¹, ÁLVARO CASALLAS, MD², STELLA MARTÍNEZ, MD², DARWIN PADILLA, MD², ADRIANA SERNA, MD², LUIS EDUARDO PINO, MD³, ANDRÉS FELIPE CARDONA, MD³, VANESSA OSPINA, MD³, RICARDO ELÍAS BRUGES, MD³, CARLOS ALBERTO VARGAS, MD³, CARLOS EDUARDO PÉREZ, MD⁴, IVÁN CAMILO TRIANA, MD⁵, IVÁN BOBADILLA, MD⁶, ILSE VÁSQUEZ, MD⁶, RICARDO CENDALES, MD⁶.

Introducción

El término cáncer comprende un grupo de enfermedades que comparten la característica de crecimiento no controlado de células anormales en un órgano o tejido determinado, que lleva a invasión de los tejidos adyacentes o diseminación a distancia a otros órganos o tejidos. Es la segunda causa de muerte a nivel mundial, con un estimado de 9,6 millones en el año 2018 (1).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2018, el cáncer de pulmón representó el 11,6% de la totalidad de la enfermedad por cáncer en el mundo, con una mortalidad del 18,4%. En Suramérica se reportaron 68 504 casos, de los cuales, 29 249 correspondían a nuevos casos; la mortalidad reportada fue de 62 922 casos (2). Esto nos lleva a plantearnos la necesidad de realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer pulmonar.

En diciembre de 2019 se describieron los primeros casos de neumonía generada por un nuevo coronavirus de origen animal: el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que genera la enfermedad denominada COVID-19 (3).

La OMS catalogó a la enfermedad por COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional. En Colombia se confirmó el primer caso el 6 de marzo de 2020. Es una prioridad comunicarse con los pacientes, explicarles la situación actual a nivel mundial y local, y dar el soporte requerido para mantener un buen estado físico, mental y emocional durante la crisis, en busca del mejor plan terapéutico para cada caso (4).

Los pacientes con cáncer de pulmón tienen más probabilidad de infectarse con el SARS-CoV-2, en comparación con la población general. Entre los pacientes infectados con cáncer, el cáncer de pulmón es el más común, por lo que es necesario suministrar recomendaciones de tratamiento individualizado a estos pacientes. Consideramos importante generar medidas de prevención contra el coronavirus, ya que los hospitales se han convertido en áreas de alto riesgo de infección en pa-

¹Médico especialista en Medicina Interna y Neumología; Miembro del Comité de Cáncer de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax.

²Médico especialista en Cirugía General y Cirugía de Tórax; Miembro del Comité de Cáncer de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax.

³Médicos especialistas en Hematología y Oncología; Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

⁴Coautor asociado; Médico especialista en Infectología, Clínica de Marly, Bogotá.

⁵Coautor asociado; Médico rural de Investigación, Fundación Santa Fe de Bogotá, Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle.

⁶Médico especialista en Radioterapia Oncológica; Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica.

Autor de correspondencia:

John Bastidas.

Correo electrónico:

jebastidas@hotmail.com

Recibido: 01/05/2020

Aceptado: 25/05/2020

cientes oncológicos, quienes pueden tener coexistencias de factores de riesgo adicionales, como edad avanzada, estado de inmunocompromiso, desnutrición, alteración en la función o en la estructuralidad pulmonar, lo que genera mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, con riesgo de convertirse fácilmente en pacientes graves y críticamente enfermos.

Un estudio publicado en la revista *Lancet Oncology* confirmó que entre los pacientes infectados con SARS-CoV-2, aquellos con tumores malignos tuvieron un promedio de 13 días más de enfermedad grave, con deterioro significativamente más rápido, en comparación con los pacientes con tumores no malignos. El deterioro de los pacientes con tumor fue significativamente más rápido, y la tasa de enfermedad grave es aproximadamente 5 veces mayor que la de los pacientes sin tumores malignos (39% y 8%, respectivamente, $P = 0,0003$) (5, 6).

Recomendaciones para el diagnóstico y la estadificación del cáncer durante la pandemia por COVID-19

En tiempo de pandemia, el cáncer pulmonar impone varios retos fundamentales en su diagnóstico. El primero es el relacionado con los síntomas, que en pacientes con neoplasia avanzada de consulta tardía podrían confundirse con los asociados con la neumonía por el nuevo coronavirus, el cual presenta dificultad respiratoria y hemoptisis; el segundo reto es que los pacientes con neoplasia pulmonar no confirmada puedan estar simultáneamente infectados por COVID-19; finalmente, el tercer reto, se genera por el cierre de la mayoría de los servicios ambulatorios; es posible que no se estén llevando a cabo los procedimientos requeridos para un diagnóstico temprano y estadificación en cáncer pulmonar.

Basados en datos de otros países en fases más avanzadas de la pandemia, y sus diferentes estrategias para los pacientes con cáncer, nos permitimos emitir algunas recomendaciones para hospitales con servicios de oncología o institutos de cáncer, en el escenario del COVID-19 y sospecha de cáncer pulmonar. Estas recomendaciones se deben evaluar en el contexto temporal de la pandemia, las características propias del centro en donde se preste la atención del paciente, y las políticas locales generadas en torno a la pandemia.

- Dado que no siempre se cuenta con la información epidemiológica de los pacientes, en caso de sospecha de cáncer pulmonar, considerarlos a todos como potencialmente infectados por SARS-CoV-2, y usar todos los elementos de protección personal (EPP) pertinentes.
- Realizar un triaje de los síntomas respiratorios, para reducir la exposición al COVID-19 del personal de salud y otros pacientes presentes en las instituciones de cuidado oncológico (7).
- Los pacientes con cáncer de pulmón en etapa de tratamiento o en diagnóstico y estadificación, que presenten síntomas respiratorios agudos o fiebre, se deben evaluar según la ruta propia de pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2 de forma temprana (8).
- Disminuir la frecuencia de visitas a los hospitales y centros de oncología, a través de estrategias, como la teleconsulta, previa autorización del paciente y dejando registro en la historia clínica. Considerar la consulta presencial exclusivamente para los pacientes nuevos sin síntomas o con hallazgos sugestivos de COVID-19, quienes luego deben realizar seguimiento por teleconsulta (9).
- Implementar una plataforma de teleconsulta y teleseguimiento, con posibilidad de realizar actividades de reformulación, si es el caso, y vincularlo con una gestión administrativa de autorizaciones y programación completamente virtual.
- Debe solicitarse a los aseguradores facilidades para la gestión administrativa de autorizaciones de parclínicos y entrega de medicamentos.
- Las juntas de tumores y reuniones académicas deben realizarse en forma virtual y como apoyo en casos de conducta controversial asociada con la pandemia o en aquellos seleccionados.
- Se consideran pacientes con alta prioridad para solicitud de estudios imagenológicos aquellos con síntomas respiratorios relevantes, que se consideren asociados con cáncer o con tratamiento; estadificación en sospecha de cáncer no estadificado, biopsias de nódulos sospechosos, evaluación de res-

puesta de tratamiento en los primeros 6 meses o en cualquier momento, si se sospecha progresión. En estos pacientes se propone tomografía axial computada (TAC) de tórax (10).

- Procurar los procedimientos diagnósticos que generen la menor cantidad de aerosoles posible. Preferir, si se puede, la punción guiada por sobre la broncoscopia, siempre que sea técnicamente posible. Si la mejor técnica diagnóstica es la broncoscopia:
 - Realizar interrogatorio sobre posibles síntomas o contacto con personas con COVID-19.
 - En caso de tratarse de un caso con COVID-19 con lesión sugestiva de neoplasia, ajustarse a los tiempos de negativización de las pruebas y estabilidad clínica de los pacientes. Realizar procedimientos 4 semanas después de diagnóstico o 2 semanas luego de la negativización de la prueba.
 - Considerar la actual fase de mitigación de la enfermedad y, por tanto, portar todo el equipo de protección personal, como potencial caso COVID-19.
- Realizar los estudios de estadificación pulmonar requeridos, ello incluye la endosonografía bronquial, especialmente cuando las infecciones respiratorias, que incluyen el COVID-19, pudieren generar adenomegalias que generen confusión y descarten un procedimiento quirúrgico en un paciente potencialmente candidato a cirugía. En todos los casos se debe usar el EPP completo y se deben seguir las recomendaciones para broncoscopia antes mencionadas.
- En los centros oncológicos, los pacientes en tratamiento sistémico deben asistir con un solo acompañante, usando tapabocas convencional. El equipo de salud que tiene contacto con aerosoles debe utilizar respiradores N95 o N100, con máscara elástica, monogafas, protector o visor facial, bata antifluido y guantes. Se debe realizar limpieza estricta de los equipos, que incluyen celulares, y de los muebles y la infraestructura en general. Realizar el lavado de manos, según las recomendaciones de la OMS, al iniciar y finalizar la visita.
- Considerar la utilización de recursos tecnológicos para el seguimiento de los pacientes en cuarente-

na, por ejemplo, implementación de aplicaciones a través de plataformas Android o iOS, las cuales ya se han usado en otros países como herramientas de comunicación y educación.

Los casos considerados como verdaderas emergencias en pacientes oncológicos, independiente de su estado de infección, y que, por tanto, deben realizarse en menos de 48 horas, son:

- Atelectasia masiva pulmonar
- Obstrucción de vía aérea central traqueal o bronquial
- Hemoptisis masiva
- Migración de endoprótesis bronquial o traqueal.

En todos los casos que se realice procedimiento diagnóstico o terapéutico de emergencia se deben tener todas las medidas de protección personal, presumiendo que el paciente puede estar potencialmente infectado por SARS-CoV-2.

Consideraciones quirúrgicas en el estudio y tratamiento del paciente con cáncer pulmonar durante la pandemia por COVID-19

Para plantear las recomendaciones a este respecto es necesario revisar los análisis provenientes de China, de donde obtenemos, a la fecha, la evidencia más robusta disponible, teniendo en cuenta la velocidad de la pandemia. Según una publicación en *The Lancet Oncology* del 12 de febrero, en ese momento había 42 747 casos confirmados, 1017 muertes y ya se reportaban casos en 25 países (6). Los pacientes con cáncer son más susceptibles a la infección debido a su estado de inmunosupresión sistémica y a los tratamientos oncológicos, como quimioterapia, radioterapia o cirugía. En los 2007 casos positivos analizados, el 18% tenía diagnóstico de cáncer, siendo más frecuente el de pulmón, en 28% de los casos. Estos pacientes oncológicos también eran los de mayor edad, comúnmente asociados con historia de tabaquismo, que tuvieron más polipnea y su escenografía de base tenía peores hallazgos. Pero, lo más relevante de la descripción de los casos de COVID-19 asociados con cáncer en China es que tuvieron mayor necesidad de ventilación mecánica o murieron más. En este contexto se hace necesario evaluar cada

caso por separado y definir si el riesgo de contagio es más o menos determinante que la indicación del procedimiento (11).

Hasta el momento, la literatura disponible respalda el concepto de reducir al mínimo la cirugía electiva, excepto aquellas para cáncer en determinadas condiciones. Para ayudar en la toma de decisiones al respecto es necesario precisar algunos aspectos:

- El riesgo de contagio en inmunosuprimidos por cáncer es mayor (6).
- La mortalidad en pacientes oncológicos contagiados por SARS-CoV-2 es mayor (6).
- Se necesita contar con suficientes camas de hospitalización para cubrir los ingresos de pacientes afectados por la pandemia.

Es fundamental establecer medidas en los servicios quirúrgicos para proteger al paciente y al equipo de salud, para lo cual se proponen, de forma general, estas estrategias (11):

- Fortalecer la toma de decisiones en juntas virtuales multidisciplinarias para los pacientes que necesiten biopsias percutáneas, EBUS, broncoscopia o cirugía, dado que se requiere evaluar aquellas condiciones especiales durante la pandemia que modifican el actuar usual, e identificar acciones que son requeridas para mitigar el riesgo de contagio, teniendo en cuenta las limitaciones y restricciones de los procedimientos endoscópicos, así como la limitación de recursos disponibles durante la pandemia.
- Posponer la terapia adyuvante, de común acuerdo con el paciente, explicando los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta el riesgo de progresión de la enfermedad, o considerar ofrecer esquemas de tratamiento con menor toxicidad y soportados con factores estimulantes de colonias.
- Establecer, según la fase de la pandemia, la realización de procedimientos quirúrgicos que ofrezcan la menor morbilidad y recuperación más rápida.
- Proveer los EPP para pacientes con cáncer o sobrevivientes de cáncer, de acuerdo con las rutas propias de cada institución.

- En pacientes con cáncer infectados con COVID-19 es necesario una vigilancia y tratamiento más intensivos, especialmente en los mayores con comorbilidades.
- Aprovechar al máximo las opciones diagnósticas menos invasivas, cuyo rendimiento sea apoyado en la literatura y apropiado para el caso.
- Establecer canales de comunicación efectivos para el seguimiento de los pacientes que están en un proceso diagnóstico o terapéutico, para informarles a tiempo el momento adecuado para acudir al hospital.
- Se debe evitar, en lo posible, la hospitalización prolongada.

La pandemia por COVID-19, como emergencia de salud pública, en el ámbito quirúrgico implica:

- Prevenir el contagio de pacientes, familiares y personal de salud.
- Realizar la priorización de pacientes que requieran diagnóstico histológico, estadificación invasiva o tratamiento quirúrgico, según cada fase de la pandemia.
- Optimizar las camas de hospitalización para permitir el ingreso a pacientes infectados por SARS-CoV-2. Dado el mayor riesgo de complicaciones para los pacientes con cáncer, se deben establecer rutas de atención separadas e idealmente áreas de cirugía y hospitalización diferentes a las de la población general.
- Integrar el sistema de salud para atender estos casos en los centros de referencia apropiados y con menor afluencia de casos de COVID-19.

El tiempo para definir la cirugía dependerá del momento de evolución de la pandemia, del estadio de la enfermedad y de las condiciones del enfermo, por lo que se sugiere priorizar inicialmente, mientras exista adecuada disponibilidad de recursos, a los pacientes susceptibles de curación quirúrgica o con necesidad prioritaria de diagnóstico histológico de la siguiente manera:

- Si hay fuerte sospecha de cáncer pulmonar por los hallazgos de un examen de rutina o un PET-CT o la presencia de una lesión maligna confirmada.

- Si existen limitaciones técnicas para el diagnóstico histológico de un tumor central o compromiso mediastinal, se debe revisar el caso en junta multidisciplinaria y considerar ofrecer tratamiento neoadyuvante previa explicación de la situación y riesgo y beneficio de la conducta, y según los factores de riesgo de la neoplasia y la comorbilidad del paciente.
- Para iniciar la quimioterapia neoadyuvante en pacientes que no puedan ser llevados a cirugía curativa por saturación del sistema de salud, se debe contar siempre con un diagnóstico histológico (12).

El *American College of Surgeons* divide la pandemia en tres fases (13): en la primera, aún se cuenta con ventiladores, los recursos hospitalarios aún no se han agotado y se restringe la cirugía para los casos en que la sobrevida pueda verse comprometida en los próximos meses. Se sugiere operar tumores pulmonares sólidos o predominantemente sólidos (>50%), mayores de 2 cm, estadio ganglionar N0 o tumores pulmonares que requieran estadificación mediastinal o pleural para empezar tratamiento. Se aconseja diferir tumores menores de 2 cm o aquellos con predominio en vidrio esmerilado. En el escenario urgente, fase II, solo deberían operarse pacientes con amenaza para la vida si no se operan en los próximos días, es decir, con infecciones u otras complicaciones, como sangrado, empiema y hemotórax. En la fase III se trata de compromiso vital en horas, en cáncer de pulmón habría contadas indicaciones, como hemoptisis masivas o tumores asociados con sepsis. Esta es una perspectiva útil y clara.

En China, en lo que ellos llamaron el período más inestable de la pandemia, decidieron dividir los pacientes quirúrgicos de tórax en dos categorías, estas son (12):

- *Cirugía optativa*: definida como la cirugía que se puede aplazar bajo vigilancia activa por más de 3 meses, que incluye opacidades múltiples en vidrio esmerilado, nódulos pulmonares con un diámetro <3 cm, especialmente si sus características sugieren 70% de posibilidad de benignidad, y enfermedades pulmonares benignas que pueden tratarse de forma conservadora. Para este grupo se recomienda no realizar cirugía durante la pandemia.
- *Cirugía de término limitado*: definida como la mejor operación dentro de 1 mes. Se incluyen los pacientes con cáncer de pulmón claramente diagnosticado o con fuerte sospecha clínica, con un diámetro >3 cm, con indicación quirúrgica (estadios I y II); dicha cirugía debe realizarse previa exclusión de neumonía por SARS-CoV-2. Según la experiencia en China se propone tratamiento quirúrgico, si las condiciones locales y el estado de la pandemia lo permiten.

Recomendaciones para el procedimiento

Con el fin de reevaluar la seguridad de la cirugía en relación con infección por SARS-CoV-2, el día de la consulta preanestésica se debe realizar un cuestionario sobre los siguientes aspectos:

- ¿Ha presentado tos seca como síntoma de reciente aparición?
- ¿Ha presentado fiebre?
- ¿Ha viajado en los últimos 14 días a zonas de posible contagio de COVID-19?
- ¿Ha tenido contacto con pacientes sospechosos o confirmados para SARS-CoV-2 en los últimos 14 días?

El día de la cirugía debe aplicarse nuevamente el cuestionario anterior, el paciente debe acudir al hospital con mascarilla quirúrgica convencional y se debe realizar medición de temperatura. La recomendación final es ponderar cada caso de acuerdo con las recomendaciones anteriormente enunciadas, las del propio paciente, la situación institucional de disponibilidad de recursos y el número de casos locales confirmados para COVID-19; todo en estrecha comunicación entre el personal asistencial y administrativo de la institución.

Recomendaciones para el tratamiento del cáncer durante la pandemia por COVID-19

Los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón se deben clasificar en tres escenarios terapéuticos: el paciente con diagnóstico nuevamente, en espera de tratamiento quirúrgico curativo o quimioterapia adyuvan-

te; el paciente en tratamiento sistémico con intención curativa; y el paciente candidato a tratamiento sistémico con intención paliativa.

En las circunstancias actuales es fundamental, antes de decidir si se debe administrar o no un tratamiento oncológico sistémico, considerar el beneficio frente al riesgo asociado con la posibilidad de contagio por el SARS-CoV-2, y sus potenciales consecuencias, especialmente la necesidad de requerir ingreso hospitalario por complicaciones graves.

En pacientes en tratamiento dentro de ensayos clínicos se deben seguir estrictamente las recomendaciones del protocolo, utilizando las posibilidades de retrasar o ajustar las dosis que ofrece el mismo, para adaptarse a la situación asistencial y epidemiológica. El investigador siempre debe tomar las decisiones más adecuadas para la salud y seguridad del paciente.

En todo paciente que reciba tratamiento oncológico sistémico durante la pandemia de la infección por el SARS-CoV-2 se debe incluir en el consentimiento informado la posibilidad de aumento del riesgo de contagio y de efectos secundarios y complicaciones relacionados con la infección.

En caso de necesidad de cirugía oncológica con intención curativa se debe evaluar cada caso, y determinar cada uno de forma individual, con base en los daños potenciales de retrasar la cirugía relacionada con el cáncer a tratar.

Paciente con diagnóstico de cáncer pulmonar nuevamente en espera de inicio de tratamiento quirúrgico curativo o quimioterapia adyuvante

Espera de tratamiento: deben evaluarse cuidadosamente de acuerdo con el estadio clínico, la carga tumoral y el estado general del paciente.

Los pacientes en estadios I y II, candidatos a cirugía como tratamiento inicial, deben ser llevados a cirugía idealmente en cuanto se completa el diagnóstico y la estadificación, sin embargo, en la emergencia sanitaria por la pandemia podrían diferirse hasta 3 meses, siempre y cuando no se comprometa la supervivencia del paciente, lo cual es factible en la mayoría de los cánceres de pulmón

de célula no pequeña (CPNCP) estadio I, especialmente en T1a y T1b (<2 cm), sobre todo si estamos ante nódulos en vidrio esmerilado. Como en cualquier otra circunstancia, si se sospecha de infección por coronavirus o por otro patógeno, la cirugía deberá retrasarse hasta evidenciar resolución completa del cuadro respiratorio y RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa.

Para los pacientes que esperan quimioterapia adyuvante después de la cirugía, las decisiones deben tomarse en función del diagnóstico y el estadio patológico, del estado general del paciente, de los factores de riesgo y de los indicadores pronósticos. Para los pacientes con cáncer de pulmón posoperatorio con estadio clínico más temprano y mejor pronóstico, el tiempo para comenzar la quimioterapia adyuvante puede extenderse, sin detrimento de la supervivencia de los enfermos. Los estudios han demostrado que la quimioterapia que se inició entre 57 y 127 días después de la cirugía no aumentó la mortalidad (HR 1,037) (14). Se ha visto que los pacientes con recuperación lenta después de la cirugía de cáncer de pulmón pueden aún beneficiarse de la quimioterapia adyuvante tardía cuando se inicia 4 meses después de la cirugía (14).

Siempre debe tenerse en cuenta:

- No iniciar tratamientos de quimioterapia potencialmente inmunosupresora en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2 o historia de contacto de riesgo.
- No iniciar tratamientos de quimioterapia potencialmente inmunosupresora en pacientes en los que la demora de 2-3 semanas no suponga un riesgo en la vida, en pacientes asintomáticos con contacto reciente (≤ 14 días) positivo o sospechoso para SARS-CoV-2.

Paciente con diagnóstico de cáncer pulmonar en tratamiento, con intención curativa

- A todo paciente que ingrese a los servicios de oncología para recibir tratamiento sistémico se le debe ofrecer todas las medidas de protección establecidas, realizar toma de temperatura (idealmente oral), en caso de ser superior de 37,5 °C y

de presentar síntomas respiratorios se debe iniciar un protocolo de diagnóstico para SARS-CoV-2, según cada institución.

- Generar el proceso de toma de muestras para SARS-CoV-2 en el mismo instituto de oncología, y definir la administración del tratamiento de acuerdo con los resultados.
- Optimizar los tiempos de atención en las salas de quimioterapia, considerar establecer más turnos para que los pacientes estén separados por 2 metros durante la infusión.
- Considerar el soporte con factores estimulantes de colonias.
- Aplazar la administración de fármacos que pueden ser diferibles, como bifosfonatos y denosumab.
- Priorizar los pacientes que requieran terapia sistémica, teniendo en cuenta el nivel de inmunosupresión asociado con el tratamiento o con las condiciones propias del paciente, la capacidad de respuesta con los recursos disponibles, el balance riesgo/beneficio respecto a la posibilidad de adquirir la infección por SARS-CoV-2, el tratamiento no óptimo y la posibilidad de conseguir los beneficios esperados (4).
- Implementar esquemas de tratamiento oncológico sistémico que permitan al paciente realizar el menor número de visitas al centro oncológico/hospital ajustados a las características de la neoplasia, a los factores de riesgo y a la comorbilidad de cada paciente.
- Considerar el cambio de terapia, teniendo en cuenta la dosificación de la frecuencia de uso, el tiempo de tratamiento actual, el faltante y el total para terminar la terapia, así como las facilidades del paciente para asistir a los tratamientos, y factores propios de la logística en el centro oncológico y del momento o fase de la pandemia que se viva en el país (4).
- Realizar teleconsulta de seguimiento de tratamiento.
- En los casos en los que se requiera la administración de quimio/radioterapia, considerar realizar este tratamiento en forma secuencial y no concomitante.

- Evaluar al paciente con cáncer pulmonar y su entorno, ofreciéndole una atención integral y humana en momentos de grandes dificultades (15, 16).
- Diferir las consultas de los supervivientes sanos que no reciban tratamiento oncológico activo. Las consultas de soporte, como nutrición o psicología, también pueden realizarse por teleconsulta (9).

Paciente con diagnóstico de cáncer pulmonar en tratamiento sistémico, con intención paliativa

Para los pacientes en tratamiento sistémico con intención paliativa se debe considerar:

- Todos los pacientes candidatos a tratamiento sistémico deben tener los resultados del perfil molecular de la neoplasia para decidir el tratamiento oncológico basado en dicho resultado.
- Considerar cambios en los esquemas de tratamiento sistémico, que permitan al paciente realizar el menor número de visitas al centro oncológico/hospital, ajustados a las características de la neoplasia, respuesta tumoral, factores de riesgo y comorbilidad de cada paciente.
- Realizar teleconsulta de seguimiento de tratamiento.
- Optimizar la terapia paliativa en casa, asegurando la disponibilidad de los medicamentos y elementos de manejo de dolor y disnea.
- Educar en medidas de autocuidado, utilizando los métodos de telemedicina, en caso de requerirlo.

Recomendaciones de manejo de la radioterapia

El uso de la radioterapia en el cáncer de pulmón desempeña un papel determinante y potencialmente curativo en el tratamiento de pacientes en estados iniciales, localmente avanzados y metastásicos. Durante la actual pandemia se ha determinado mantener la continuidad del manejo con radiación ionizante, teniendo en cuenta el acrónimo RADS (17):

- **Remote visits** (estimular las teleconsultas y teleseguimiento).

- **Avoid radiation** (evitar la radioterapia).
- **Defer radiation** (retrasar, cuando sea posible y aceptable, la administración de la radioterapia).
- **Shorten radiation** (acortar la duración de los tratamientos, y favorecer el empleo de esquemas cortos y ultracortos de irradiación).

Las guías ampliamente difundidas para el manejo de pacientes oncológicos durante la actual pandemia, siempre han recomendado la disminución de riesgos tanto para grupos tratantes, como para pacientes (17-19). Una de las formas de cumplir con este objetivo es la reducción de desplazamientos y visitas a las unidades de tratamiento de radioterapia, mediante el uso de esquemas hipofraccionados, caracterizados por un menor número de sesiones de tratamiento, siempre que sea posible (19, 20).

En estadios iniciales T1-2 N0 está completamente indicado el uso de la radiocirugía corporal (*Stereotatic Body Radiation Therapy* [SBRT]) para lesiones centrales y periféricas, en esquemas que van de 1 a 8 fracciones, dependiendo de la distancia que existe desde la pared torácica u otros órganos sensibles, al tamaño de la lesión, así como la dosimetría obtenida en cada planeación de tratamiento (17, 21).

Adicional al uso de SBRT, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se sugiere como técnica para realizar tratamientos hipofraccionados, pues es así como se logra una disminución adecuada de las dosis de radiación a los órganos sanos adyacentes, respetando las dosis de tolerancia establecidas para cada uno de ellos, y disminuyendo la toxicidad aguda y tardía (17, 18, 22).

Para estadios localmente avanzados, el tratamiento estándar es de esquemas concomitantes con quimioterapia, seguidos de durvalumab. Sin embargo, de acuerdo con la evolución de la pandemia, lo más sensato es hacer esquemas secuenciales para disminuir el riesgo de toxicidad grave asociada, comenzando por el tratamiento disponible, idealmente quimioterapia de inducción. En casos sintomáticos, como sangrado u obstrucción, la radioterapia sería la opción primaria.

En caso de adyuvancia hay que valorar retrasar el inicio de la radioterapia por 4 a 6 semanas, dependiendo

de la fase de la pandemia (19). Para paliación se utilizará hipofraccionamiento extremo.

Las técnicas de radioterapia consideran la radioterapia guiada con imágenes (IGRT), preferiblemente hipofraccionada (15-20 fracciones), sin incluir las áreas ganglionares electivas o la realización de *boost* integrado simultáneo (SIB), según la experticia del centro (21). No se recomienda el hipofraccionamiento en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el escenario adyuvante posoperatorio, ni tampoco en pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña que requieran profilaxis del sistema nervioso central (21). Quien tenga la posibilidad de realizar *cone-beam* CT diario, puede alertar ante cualquier cambio sugestivo de neumonía vírica durante el tratamiento (17).

En caso de pacientes con SARS-CoV-2 positivo, sin síntomas graves, cuando sea mandatoria la radioterapia prioritaria o urgente, se atenderán en la unidad de radioterapia al final del turno en el acelerador lineal, con todo el protocolo de protección personal, así como de desinfección. Si el paciente no es urgente se esperará la resolución de la infección con prueba negativa.

En cada institución es fundamental mejorar la comunicación entre todos los actores, para decidir en junta multidisciplinaria la opción para cada paciente, así como tener comunicación fluida, en lo posible, con el grupo tratante de COVID-19, y permitir diferenciar los hallazgos pulmonares de un paciente con cáncer de pulmón.

Recomendaciones para las instituciones

- Reorientar la capacidad instalada de los centros oncológicos, según la fase de la pandemia y los requerimientos regionales.
- Iniciar y mantener un registro poblacional propio de pacientes con cáncer y COVID-19.
- Brindar servicios de terminalidad en casa.
- El personal del hospital que haya tenido contacto con un caso confirmado debe realizarse la prueba para infección por SARS-CoV-2 y aislarse hasta confirmar la ausencia de infección.

- Cualquier médico o paramédico que presente síntomas respiratorios significativos debe comunicárselo de forma urgente telefónicamente a su supervisor. Abstenerse de acudir al puesto de trabajo, realizarse la prueba para infección SARS-CoV-2 y mantener aislamiento hasta confirmación de ausencia de infección.

Recomendaciones para los pacientes con diagnóstico de cáncer y sus cuidadores durante la pandemia por COVID-19

Los pacientes con cáncer deben ser instruidos, a través de las diferentes tecnologías disponibles, en acciones de autocuidado y disminución de riesgo de contagio. Anotamos aquí las medidas de prevención recomendadas por nuestro grupo, apoyándonos en recomendaciones internacionales de países que ya han sufrido de manera amplia la epidemia (5, 23).

- Acate las recomendaciones de aislamiento suministradas por el gobierno nacional.
- No ir a hospitales, a no ser que sea absolutamente necesario.
- Haga uso de los servicios de medicina a distancia disponibles en su institución médica.
- En caso de requerir asistir a hospitales, citas médicas o estudios de diagnóstico, realice lavado de manos o higienización con alcohol glicerinado frecuentemente, y use mascarilla.
- Cuando salga debe ir con máximo 1 acompañante, quien debe tener las mismas precauciones que usted.
- Vigile su temperatura. En caso de fiebre (temperatura superior o igual de 38,3 °C) informe virtualmente a su médico. Si dispone de un servicio de medicina domiciliaria, informe telefónicamente sus síntomas para evaluar la opción a seguir.
- En caso de la aparición de síntomas sugestivos de COVID-19, como dolor de garganta, fiebre o tos, informe a su médico y siga las recomendaciones locales para casos de COVID-19.
- En caso de tener síntomas compatibles con COVID-19 y sensación de ahogo, alerte a las autoridades locales a través de la línea telefónica indicada,

para ser trasladado a un centro asistencial. Según cambien las recomendaciones locales, utilice aquellas que estén vigentes.

- Mantenga una adecuada higiene personal y de su hogar; recuerde limpiar aquellos lugares frecuentemente usados, como perillas de las puertas, interruptores de energía, mesones, grifos, baños, entre otros.
- Mantenga una alimentación adecuada para sus enfermedades, según las indicaciones dadas por su nutricionista.
- Respete sus horarios de sueño y descanso.
- Mantenga el buen ánimo. Cuidar de su estado emocional le permite estar enfocado en las cosas realmente importantes durante la contingencia de la pandemia.

Retos en el cuidado del paciente con cáncer pulmonar durante la pandemia por COVID-19 en Colombia

Es necesario utilizar las tecnologías de evaluación a distancia disponibles. Si un profesional de la salud requiere medidas de autoaislamiento, aun así puede ayudar a través de actividades de consulta, reuniones de equipo, toma de decisiones, análisis de datos y tareas que sean posible realizar de forma remota y teledirigidas (4).

Es importante ofrecer apoyo y soporte al equipo de trabajo para el bienestar mental durante la pandemia. Una vez se logre sobrepasar las dificultades propias de la pandemia, es importante reevaluar los casos individualmente, en busca de ajustar a la mejor terapia disponible para cada caso.

Referencias

1. World Health Organization [Internet]. Cancer. Última visita: 22 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/cancer>
2. World Health Organization [Internet]. Cancer today. Última visita: 22 de marzo de 2020. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. 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.

4. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments. Última visita: 23 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161>
5. Zhao Z, Bai H, Duan J, Wang J. Recommendations of individualized medical treatment and common adverse events management for lung cancer patients during the outbreak of COVID-19 epidemic. *Thorac Cancer*. 2020 Jun;11(6):1752-1757.
6. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):P335-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6).
7. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. JNCCN: How to manage cancer care during COVID-19 pandemic. Última visita: 22 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.nccn.org/about/news/newsinfo.aspx?NewsID=1949>
8. Xu Y, Liu H, Hu K, Wang M. [Clinical management of lung cancer patients during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2020;23(3):136-41. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.03.02.
9. Dalton CB, Corbett SJ, Katelaris AL. Pre-emptive low cost social distancing and enhanced hygiene implemented before local COVID-19 transmission could decrease the number and severity of cases. *Med J Aust*. 2020;212(10):1.
10. European Society for Medical Oncology [Internet]. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: lung cancer. Última visita: 11 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era>
11. Wong J, Goh QY, Tan Z, Lie SA, Tay YC, Ng SY, et al. Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Can J Anesth Can Anesth* [Internet]. 2020;67:732-45. doi: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01620-9>.
12. Li X, Liu M, Zhao Q, Liu R, Zhang H, Dong M. [Preliminary recommendations for lung surgery during 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) epidemic period. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2020;23(3):133-5.
13. Nelson R. Guidelines on delaying cancer surgery during COVID-19. *Medscape* [Internet]. Última visita: 14 de abril de 2020. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/927568>
14. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, Arnold BN, Thomas DC, Herbst RS, et al. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):610-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5829.
15. Thompson AK, Faith K, Gibson JL, Upshur RE. Pandemic influenza preparedness: an ethical framework to guide decision-making. *BMC Med Ethics*. 2006;7(1):12. doi: 10.1186/1472-6939-7-12.
16. Institut Borja de Bioètica [Internet]. Recursos éticos sobre el coronavirus (COVID-19). Última visita: 23 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.iborjabioetica.url.edu/es/comunicacion/recursos-eticos-sobre-el-coronavirus-covid-19>
17. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, Bradley J, Daly ME, DeRuysscher D, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: an ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radiother Oncol*. 2020;146:223-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.001>.
18. Wu AJ, Rimner A, Shepherd AF, Yorke E, Simone CB, Gomez DR, et al. Thoracic radiation therapy during coronavirus disease 2019: provisional guidelines from a comprehensive cancer center within a pandemic epicenter. 2020;5(4):603-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.04.008>.
19. Faivre-Finn C, Fenwick JD, Franks KN, Harrow S, Hatton MQF, Hiley C, et al. Reduced fractionation in lung cancer patients treated with curative-intent radiotherapy during the COVID-19 pandemic. *Clin Oncol*. 2020;32(8):481-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.05.001>.
20. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564-7. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
21. Swanick CW, Lin SH, Sutton J, Naik NS, Allen PK, Levy LB, et al. Use of simultaneous radiation boost achieves high control rates in patients with none small-cell lung cancer who are not candidates for surgery or conventional chemoradiation. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(2):156-63. doi: 10.1016/j.clc.2014.10.005.
22. Kumar S, Chmura S, Robinson C, Lin SH, Gadgeel SM, Donington J. Alternative multidisciplinary management options for locally advanced non-small cell lung cancer during the COVID-19 global pandemic. *J Thorac Oncol*. 2020;15(7):1137-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.016>.
23. Pino L, Pérez C, Cardona A, Triana I. Cancer center recommendation to mitigate COVID-19 impact in patients with cancer: low resource settings version. *Carta al editor. JCO Global Oncology*. 2020;6:569-70. doi: 10.1200/GO.20.00093.

Presentación de la enfermedad pulmonar intersticial durante la pandemia de COVID-19

Presentation of lung disease interstitial during the COVID-19 pandemic

GERMÁN DÍAZ-SANTOS, MD¹, CARLOS EDUARDO MATIZ, MD², BIBIANA PINZÓN, MD³

Introducción

Desde su inicio en diciembre del 2019, la neumonía por coronavirus se ha propagado rápidamente en varios países, y Colombia no es la excepción. Dado que al inicio de la epidemia, en China se reportó que el 38,1% de los infectados era mayor de 65 años, los mayores de 70 tenían más alta mortalidad y menor tiempo de supervivencia (11 días); se asume que la edad es un factor de riesgo muy importante (1). Esta información nos lleva a pensar que la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, debido a su edad o tratamiento, pertenecen a un grupo de alto riesgo para la infección por COVID-19.

El objetivo de este documento es resumir la evidencia (incluye opinión de expertos) de los 9 meses de la infección por COVID-19 y pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, dando recomendaciones para el personal médico.

Enfermedad pulmonar intersticial

El término de enfermedad pulmonar intersticial comprende una amplia gama de enfermedades pulmonares (aproximadamente 200 conocidas), que se clasifica en aquellas con causa conocida (resultado de una gran variedad de exposiciones ambientales, tabaquismo, ocupacionales, medicamentosas o enfermedades sistémicas autoinmunes [enfermedades del tejido conectivo]), por compromiso granulomatoso, otras formas de enfermedad intersticial y el grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas (2). Este último grupo incluye la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con patrón de neumonía intersticial usual, que en general tiene mal pronóstico y sobrevive de 3 a 5 años, y terapias antifibróticas establecidas para un grupo seleccionado de pacientes (3).

Esta enfermedad sin etiología clara se ha asociado con diferentes exposiciones, como metales, virus, reflujo gastroesofágico, entre otros. Se presenta en pacientes de edad avanzada, alrededor de los 70 años, con tabaquismo como factor predisponente. Se ha descrito predisposición genética en algunos pacientes, como el acortamiento de telómeros y presencia de MUC5B, además de cambios inflama-

¹Internista neumólogo, somnólogo; Coordinador Capítulo Central, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Bogotá, Colombia.

²Internista neumólogo, Fundación Santa Fe de Bogotá; Presidente de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Bogotá, Colombia.

³Radióloga de tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.
Comité de Enfermedades Intersticiales, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Autor de correspondencia:

Carlos Matiz, MD.
Correo electrónico:
carlosmatiz@hotmail.com

Recibido: 05/05/2020

Aceptado: 19/05/2020

torios y niveles elevados de numerosas citocinas proinflamatorias, junto a diversos grados de fibrosis, con envejecimiento celular y epitelial, siendo los fibroblastos la célula primordial. Todo este escenario lleva a un desbalance entre los mecanismos protectores antifibróticos y fibróticos, lo que crea un daño celular y epitelial, con remodelación pulmonar y ulterior fibrosis (4, 5).

Infección por coronavirus

En la provincia de Hubei, China, en el mes de diciembre de 2019, se presentaron varios casos de pacientes con neumonía grave de causa desconocida, y casi 1 mes después se notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS), iniciándose un brote que actualmente es considerado como pandemia.

Este virus se identifica como un ARN betacoronavirus, similar al SARS-CoV, es por esto por lo que se ha denominado SARS-CoV-2. Este coronavirus causa enfermedad pulmonar, gastrointestinal y neurológica. Tiene un diámetro entre 60 nanómetros a 140 nanómetros, y diferentes espículas, que le dan un aspecto de corona solar. Por recombinación genética pueden infectar cualquier huésped, esto incluye murciélagos y humanos. Tiene una gran afinidad por el epitelio nasal, bronquial y neumocitos, a través de las diferentes espículas que se unen a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina, que desencadena la respuesta inflamatoria y, luego, el cuadro clínico de neumonía o insuficiencia respiratoria (1, 6).

En China, de los 1099 pacientes, 173 fueron severos, con un promedio de edad de 49 años, 57% era hombre, 28% con tabaquismo y 23,7% con comorbilidades en mayores de 70 años, como diabetes, hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 5% de la población estuvo en cuidado intensivo, 2,3% en ventilación mecánica y 1,4% de los pacientes murió (1, 6). Desde entonces, hasta julio de 2020, se han reportado 15 706 000 infectados, 639 863 muertos en el mundo. En Colombia tenemos, a la fecha de esta publicación, 240 975 infectados, con 8269 muertos y 119 667 recuperados (7). Se ha documentado que las medidas de distanciamiento, lavado de manos y uso de tapabocas son las más eficaces en la prevención para la infección por el COVID-19.

Enfermedad pulmonar intersticial frente a infección por coronavirus

La neumonía por COVID-19 se presenta como una infección respiratoria aguda, con fiebre, tos seca, disnea, artralgias y síntomas, que pueden ser similares a algunas enfermedades pulmonares intersticiales, por tanto, debe tenerse en cuenta antecedentes, nexo epidemiológico, examen físico y la clínica del paciente (**Tabla 1**). En este tipo de enfermedades intersticiales es importante definir la historia clínica completa, para determinar si la enfermedad intersticial es aguda o crónica, y considerar el diagnóstico de infección por COVID-19, que es, quizás, el mayor reto.

Si la enfermedad pulmonar intersticial se presenta en forma aguda, esta puede tratarse de infecciones virales, neumonía por *P. jirovecii*, neumonía intersticial no específica, neumonitis de hipersensibilidad aguda, manifestación pulmonar aguda de enfermedades del tejido conectivo, neumonitis por medicamentos, neumonía intersticial aguda idiopática y presentación aguda de las enfermedades ocupacional (silicosis) y sarcoidosis (**Tabla 1**).

El segundo grupo de pacientes para realizar diagnóstico diferencial con COVID-19 es aquel con diagnóstico conocido de enfermedad intersticial y una posible exacerbación o empeoramiento de su patología crónica, como es el caso de la fibrosis pulmonar idiopática u otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas, como sarcoidosis o neumonitis de hipersensibilidad.

El tercer grupo es el conformado por los pacientes que presentan secuelas después de la infección por el virus, que pasa por daño pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), inflamación del parénquima pulmonar y, por último, fibrosis. En la fase aguda, las manifestaciones radiológicas son la presencia de vidrio esmerilado y neumonía en organización, como los más característicos de la información obtenida en China (8-11). Es aún prematuro saber cuáles son las secuelas a mediano y largo plazo, las cuales dependen de la severidad del compromiso, la edad, las comorbilidades, la duración de la ventilación mecánica, la alteración de pruebas de función pulmonar y los síntomas predominantes, entre otros aspectos (11, 12).

Tabla 1. Diferencias y similitudes entre la infección por COVID-19 y una enfermedad pulmonar intersticial

	Enfermedad intersticial	COVID-19
Presentación	<ul style="list-style-type: none"> • Curso agudo y crónico • Pueden tener curso agudo o subagudo: <ul style="list-style-type: none"> - Neumonías virales (influenza, <i>P. jirovecii</i>) - Neumonía intersticial no específica - Neumonitis de hipersensibilidad - Neumonitis por medicamento - Neumonías intersticiales asociadas con enfermedad del tejido conectivo - Sarcoidosis - COP - Neumonía intersticial aguda - Fibrosis pulmonar idiopática exacerbada 	<ul style="list-style-type: none"> • Curso agudo • Latencia de 1 a 14 días (promedio 3 a 7 días)
Antecedentes	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad respiratoria previa o actual • Riesgos ocupacionales • Tabaquismo • Enfermedades del tejido conectivo • Medicamentos • Exposicionales antígenos 	<ul style="list-style-type: none"> • Contacto con paciente infectado • Historia de viajes o residencia en países, áreas o territorios que reporten transmisión local de enfermedad por COVID-19 • Ninguna otra etiología que explique totalmente la presentación clínica
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Tos seca progresiva • Disnea • La fiebre es rara • Los pacientes con COP y NIA pueden presentar fiebre • Pueden tener manifestaciones extrapulmonares (piel, mucosa, articulaciones y riñones) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Disnea • Tos • Odinofagia • Cefalea • Otros síntomas: congestión y secreción nasal, dolor de garganta, anosmia o ageusia, mialgia y diarrea • Manifestaciones atípicas (10% no presenta fiebre) • Complicaciones como neumonía, miocarditis, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular y encefalitis, enfermedad tromboembólica, SDRA, falla renal o hepática, trastornos de coagulación y shock séptico

COP: neumonía organizada criptogénica; NIA: Neumonía intersticial aguda; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Recomendaciones de los estudios para enfermedad pulmonar intersticial durante la infección por coronavirus

Los pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial deben ser valorados en esta pandemia por teleconsulta, y en forma presencial si existen síntomas nuevos correlacionados con alguna imagen o prueba funcional, empeoramiento clínico o funcional. Es importante diferenciar si el paciente tiene síntomas agudos o ya tiene alguna enfermedad pulmonar intersticial diagnosticada, y ha tenido empeoramiento de los síntomas, como aumento de la tos o disnea, y si

se asocia con fiebre, odinofagia o cefalea para realizar diagnóstico diferencial con el COVID-19.

Las patologías intersticiales agudas que más pueden confundir son las neumonías virales y neumonía por *P. jirovecii*, por lo cual, es importante realizar panel viral y la prueba para el virus de la inmunodeficiencia humana. Dentro de las patologías intersticiales, la neumonitis de hipersensibilidad aguda se sospecha cuando se encuentra histotira o evidencia de exposición a algún antígeno, síntomas presentes por menos de 6 meses, que se pueden resolver solos al retirar la exposición, y en los hallazgos tomográficos

típicos van a tener compromiso parenquimatoso, vidrio esmerilado y mosaico de atenuación, compromiso de la vía aérea pequeña, nódulos no bien formados, atrapamiento aéreo y la distribución de compromiso craneocaudal difuso (13).

Las neumonías intersticiales relacionadas con enfermedades del tejido conectivo usualmente se acompañan por síntomas extrapulmonares, como artritis, compromiso cutáneo, muscular, sequedad en las mucosas y fenómeno de Raynaud, además de tos, disnea y dolor pleurítico. Se deben solicitar las pruebas serológicas para ayudar a confirmar su patología y realizar la escanografía de tórax, para tener presentes 3 diagnósticos diferenciales: la neumonía intersticial no específica, con patrón de vidrio esmerilado basal bilateral, reticulación y bronquiectasias de tracción; la neumonía en organización con infiltrados en parches subpleurales, con áreas de consolidaciones migratorias y con el signo del halo reverso con vidrio esmerilado; y el daño alveolar difuso, que se caracteriza por la presencia de vidrio esmerilado, con compromiso en los 4 cuadrantes. Todas las enfermedades del tejido conectivo pueden producir estos hallazgos tomográficos, pero las de mayor frecuencia son la escleroderma, la polimiositis y la dermatomiositis, seguidas del lupus, Sjögren y la artritis reumatoide (**Tabla 2**) (14).

La tercera entidad que puede producir los síntomas agudos y causar confusión con el COVID-19 es la toxicidad por medicamentos, que va a depender del tipo de medicamento, duración, dosis y patología de base. Su presentación tomográfica puede ser como neumonía intersticial no específica (celular), neumonía eosinofílica y neumonía en organización (**Tabla 3**) (15).

En los pacientes con enfermedad intersticial crónica ya diagnosticada debemos buscar el empeoramiento de los síntomas, como tos y disnea, descartar la presencia de infección o agudización de la enfermedad de base. El ejemplo más importante es la exacerbación de la fibrosis pulmonar idiopática, que se asocia con una mortalidad de más del 50% en el primer año. Usualmente se manifiesta con empeoramiento de los síntomas en el mes previo a la consulta, con disnea, tos, hipoxemia, presencia en la escanografía de tórax de nuevos infiltrados, sobre un patrón ya conocido de neumonía intersticial usual, con vidrio esmerilado, áreas de con-

solidación y de daño alveolar difuso. En el abordaje de estos pacientes, siempre se debe descartar primero la infección, el tromboembolismo pulmonar y la falla cardíaca (16).

Durante la pandemia, la solicitud de radiografía o escanografía de tórax depende de la urgencia en la presentación de los síntomas de la enfermedad intersticial o del empeoramiento de la patología de base. Es necesario que se revisen las radiografías previas, y es obligatorio la toma de la escanografía de tórax para diagnóstico, definición del patrón radiológico y seguimiento (**Figura 1**).

En pacientes con comorbilidad, como empeoramiento de la falla cardíaca, EPOC y fibrosis pulmonar idiopática concomitante, es muy difícil identificar la causa de la exacerbación o la presencia de la neumonía por COVID-19, y debemos buscar otros patrones que nos ayuden. En pacientes con hipoxemia no explicada debemos buscar los patrones de oligohemia, mosaico de atenuación, enfermedad vascular y anomalías de perfusión, para realizar diagnóstico diferencial con enfermedad tromboembólica. Finalmente, existe un patrón indeterminado de la neumonía por COVID-19, que es el hallazgo de compromiso multifocal, empedrado, distribución aleatoria y consolidación, con el cual debemos hacer diagnóstico diferencial de SDRA y buscar su etiología (11, 17).

Otros tipos de coronavirus similar al SARS-CoV-2, como el SARS-CoV y el MERS-CoV, mostraron patrones tomográficos de vidrio esmerilado progresivo, con consolidación a las 2 semanas de los síntomas, y persistieron en la mitad de los pacientes por 4 semanas. Luego, en un estudio de 15 años de seguimiento en 71 pacientes se mostró que las anomalías intersticiales y disminución de la capacidad funcional se recuperaban a los 2 años del evento agudo en el caso del SARS-CoV, y de 43 días luego del MERS-CoV en un tercio de los pacientes (17). Los pacientes con SDRA después del COVID-19 son aproximadamente el 40%, de los cuales el 20% es severo. En estos se pueden encontrar secuelas de fibrosis pulmonar por la inflamación crónica, por predisposición genética o por la edad (12, 18).

La implementación de las pruebas de función pulmonar (espirometría, volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono, oscilometría de impulso,

Tabla 2. Posibles escenarios del paciente con enfermedad pulmonar intersticial durante la pandemia

Escenario	Características
Enfermedad pulmonar intersticial con sospecha o infección por COVID-19	Los síntomas de los pacientes con enfermedades intersticiales carecen de especificidad para diagnosticar o descartar. La tos seca y la disnea son los síntomas predominantes, pero la historia clínica completa, ocupacional, de medicamentos, de exposición y la búsqueda activa de enfermedades del tejido conectivo, van a ser un diagnóstico diferencial con el COVID-19 Se recomienda que, en presencia de alguno de los síntomas, se realicen estudios adicionales para descartar infección por COVID-19
Enfermedad pulmonar intersticial con otras infecciones virales	<ul style="list-style-type: none"> • Curso agudo • Tos seca y aumento progresivo de disnea y síntomas sistémicos (fiebre alta, mialgia y fatiga son más prominentes) <p>Se debe evaluar inmunosupresión (citomegalovirus) y picos respiratorios (virus respiratorio sincitial e influenza)</p>
Enfermedad pulmonar intersticial con infección bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas agudos con fiebre, tos y disnea • La tos con esputo, especialmente el esputo amarillo, es más común en pacientes con infección bacteriana • Predominio de consolidación en segmentos y lóbulos • Leucocitos y neutrofilia • Procalcitonina elevada • Responden adecuadamente a los antibióticos • No se descartan las micobacterias (tuberculosas y no tuberculosas)
Enfermedad pulmonar intersticial con infección fúngica	Se asocia con el uso de glucocorticoides e inmunosupresores de forma crónica. Puede tener hemoptisis, nuevas lesiones intersticiales de árbol en gemación, consolidaciones, nódulos sólidos, signos de halo y cavitaciones Tener en cuenta infecciones por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , por su compromiso tomográfico de vidrio esmerilado, y solicitar la prueba del VIH
Exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar intersticial	Presencia de síntomas en un corto período (no superior a 1 mes), con aumento de disnea y tos, con nuevas consolidaciones o áreas de vidrio esmerilado en la tomografía computada de tórax, con patrón previo definitivo de fibrosis pulmonar idiopática, que excluye signos de sobrecarga, como falla cardíaca o tromboembolismo pulmonar. Igualmente, debemos tener las causas de empeoramiento, en el caso especial de las neumonías intersticiales no específicas, neumonitis de hipersensibilidad sarcoidosis y las enfermedades del tejido conectivo Causas infecciosas y no infecciosas (aspiración, cirugías, medicamentos)
Progresión de la enfermedad pulmonar intersticial	<ul style="list-style-type: none"> • La progresión de la enfermedad generalmente es crónica y gradual, consistente en tos seca y disnea, principalmente • Se observan cambios tomográficos comparados con estudio previo y alteraciones en la función pulmonar

caminata de 6 minutos) durante la pandemia de coronavirus se debe regir por las recomendaciones de funcionamiento de los laboratorios de fisiología pulmonar, teniendo en cuenta que en la fase aguda de la infección por COVID-19, la diseminación del virus es mucho mayor, por tanto, en principio, durante esta fase se deben evitar en el paciente sintomático y cumplir con las medidas de aislamiento, bioseguridad, protección personal y limpieza de los equipos, cuando se deban realizar precozmente en otros casos, como durante el

deterioro clínico y radiológico, o en caso de inicio o cambio del tratamiento (19).

Las pruebas de función pulmonar son muy importantes en el seguimiento de la enfermedad pulmonar intersticial. Se debe tener en cuenta la disminución de la capacidad vital forzada (CVF) del 10%, de la difusión del 15% o de la disminución progresiva, entre el 5%-9% de la CVF, y la desaturación del 4% en la caminata de 6 minutos, para tomar decisiones con respecto al tratamiento y como factor pronóstico (19).

Tabla 3. Diferencias tomográficas de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial e infección por COVID-19

	Enfermedad pulmonar intersticial	COVID-19
Tomografía axial computada de alta resolución	<ul style="list-style-type: none"> • Opacidad en vidrio esmerilado • Opacidad de consolidación • Nódulos de distribución aleatoria • Engrosamiento intersticial (panal, retículo, bronquiectasias de tracción, quistes) <p>Diferentes distribuciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía eosinofílica aguda (AEP) • Neumonía intersticial no específica (NSIP) en lóbulos inferiores, principalmente con vidrio esmerilado • Neumonía intersticial descamativa (DIP), que se presenta principalmente en vidrio esmerilado subpleural • COP y CEP con patrones migratorios • Neumonía eosinofílica crónica (CEP), que se manifiesta principalmente por consolidación migratoria 	<ul style="list-style-type: none"> • Opacidad en vidrio esmerilado. Depende de los días de aparición de los síntomas en uno o varios cuadrantes, en el que predomina el retículo • Opacidad de consolidación, principalmente patrón de neumonía de organización • Derrame pleural poco frecuente • Adenopatía mediastinal poco frecuente

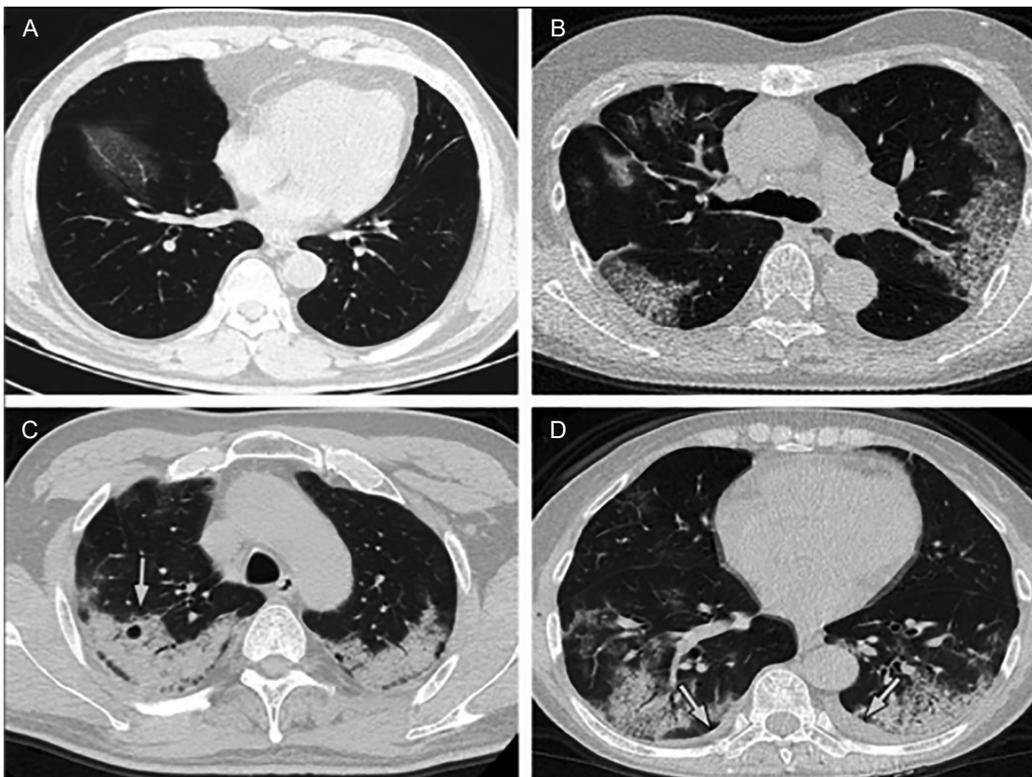


Figura 1. Evolución tomográfica. **A.** 1-4 días, con patrón de vidrio esmerilado. **B.** 4-7 días, con vidrio esmerilado y empedrado difuso bilateral. **C.** 7-11 días, con consolidación bibasal, con patrón de neumonía organización. **D.** 14 días, con consolidación bibasal, derrame pleural y áreas de vidrio esmerilado.

Tratamiento en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial e infección por COVID-19

Se debe recomendar al paciente que no salga de casa y que utilice los métodos no presenciales para las consultas (telemedicina), que tenga reservas de los medicamentos (se puede formular por 3 meses) y, si requiere, pida ayuda para no salir de casa (utilice a familiares o amigos). Tener en cuenta las diferentes recomendaciones sobre fiebre, odinofagia, tos seca y disnea por 1 semana, para consultar por sospecha de COVID-19 (**Tabla 4**).

Se debe establecer un plan de manejo con el paciente y los familiares, si es posible, con las recomendaciones a llevar a cabo durante una exacerbación leve en

casa y los signos de alarma para que asistan a urgencias o se comuniquen con el médico. Recordar que no necesariamente es infección por COVID-19.

Los medicamentos para la enfermedad pulmonar intersticial deben continuarse en la dosis recomendada por el médico tratante, pero se deben suspender en el momento de la infección aguda por COVID-19, para evitar interacción medicamentosa o efectos secundarios (12, 19).

Con respecto a la utilidad de los medicamentos anti-fibróticos sobre la replicación del virus, la disminución de la progresión del SDRA, la inhibición de la interleucina 1 y 6 y los efectos benéficos en el eje renina angiotensina aldosterona, se encuentran en la **Tabla 5** (12).

Tabla 4. Recomendaciones para el manejo de las enfermedades pulmonares intersticiales durante la pandemia de COVID-19

Medicamento / intervención	Recomendación
Glucocorticoides	Si se tolera la vía oral se prefiere iniciar con esta, utilizando prednisolona oral (dosis: 20 mg o menos), si no se tolera, usar metilprednisolona 1 a 2 mg/kg durante 3 a 5 días (mayores dosis se asocian con peor resultado en infección por COVID-19). Tampoco se recomienda su uso a largo plazo por aumento de efectos adversos. Si los está tomando continuarlos, a menos que tengan efectos adversos
Prevención de infecciones	Lavado de manos vigoroso con agua y jabón cada 3 horas. Puede usarse alcohol gel para reemplazar el lavado de manos, si por alguna razón no se tiene acceso a agua y jabón. Durante la epidemia minimice el movimiento de personas y manténgase alejado de lugares concurridos. Si debe salir, use máscaras médicas desechables y ventile su residencia regularmente
Oxigenoterapia y soporte respiratorio	No deben suspenderse los medicamentos (broncodilatadores de corta o larga acción), ni el oxígeno (no se recomiendan las nebulizaciones), si se requiere deben realizarse con métodos de protección. El uso de la ventilación no invasiva (BiPAP) o presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) favorece la transmisión del virus, si el paciente lo tiene, por lo cual es recomendable que se mantenga en cuarentena estricta durante 2 semanas, para proteger a los habitantes de la casa
Terapia antifibrótica	La pirfenidona y el nintedanib son medicamentos para los pacientes con FPI, que evitan la disminución de la CVF en las pruebas de función pulmonar. No se considera perjudicial pausar los medicamentos por períodos cortos (4-8 semanas) en caso de COVID-19 (13). Aunque teóricamente estos medicamentos podrían disminuir la fibrosis progresiva en la pulmonar, incluso con COVID-19, no hay sustento para recomendar su uso en este contexto. Si el paciente está utilizándolos y no presenta ningún efecto adverso debe continuar con su suministro. Tener en cuenta las enzimas hepáticas y función renal

Tabla 5. Efectos potenciales de los antivirales y antifibróticos

	Inhíbe la infección viral o enfermedad	Inhíbe la lesión pulmonar aguda experimental	Inhíbe la interleucina 1	Inhíbe la interleucina 6
Nintedanib	No descrita	No descrita	Sí	Sí
Pirfenidona	No descrita	Sí	Sí	Sí
Bloqueador integrina avB6	Sí	Sí	Sí	Sí
Inhibidor de gal 3	Sí	Sí	Sí	No descrita
Inhibidor de autotoxina	No descrita	No descrita	No descrita	Sí, no descrita
Ácido lisofosfatídico	No	Sí	No descrita	Sí
Inhibidor JNK	Sí	Sí	No descrita	Sí
Vía mTOR	Sí	Sí	Sí	Sí
SAP	Sí	Sí	No descrita	No descrita

Las secuelas del SDRA y la fibrosis se han reducido por la utilización de un modo de protección ventilatoria con volúmenes bajos (4-8 mL/kg), meseta no mayor de 30 y la posición prono (7, 20).

Si la enfermedad intersticial requiere el uso de medicamentos de segunda línea, como metrotexato y mifeprenolato de mofetilo, se debe definir el riesgo/beneficio del inicio durante la pandemia, pues se necesitan monitorizaciones médicas continuas, de tal manera que la decisión se debe individualizar en cada caso (19).

Referencias

- 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.
- Kalchiem-Dekel O, Galvin JR, Burke AP, Atamas SP, Todd NW. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis: a practical approach for general medicine physicians with focus on the medical history. *J Clin Med*. 2018;7(12):476. doi: 10.3390/jcm7120476.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2015;24:102-14. doi: 10.1183/09059180.00003214.
- Lederer D, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1811-23. doi: 10.1056/NEJMra1705751.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Universidad John Hopkins. Estadísticas de coronavirus en el mundo. University Baltimore USA. 2020. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- Azadeh N, Limper AH, Carmona EM, Ryu JH. The role of infection in interstitial lung diseases: a review. *Chest*. 2017;152(4):842-52. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.033.
- Ren YH, Wang SY, Liu M, Guo YM, Dai HP. [When COVID-19 encounters interstitial lung disease: challenges and management]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0):E039. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200315-00339.
- Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020;30:3306-9. doi: 10.1007/s00330-020-06731-x.
- George P, Wells A, Jenkins R. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807-15. doi: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3.

13. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
14. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(2):309-325. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.002.
15. Schwarz M, King T. Interstitial lung disease. 4ª edición. Editorial Hamilton. 2003. p. 485-535.
16. Richeldi L, Collard H, Jones M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389(10082):P1941-52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8).
17. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiologic findings from 81 patients with COVID pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:425-34. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
18. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):750-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8.
19. British Thoracic Society [Internet]. British Thoracic Society advice for managing interstitial lung disease patients during COVID-19 pandemic. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/media/455101/bts-management-advice-for-ild-patients-v10-23-march-2020.pdf>
20. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):816-821. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0.

Consenso colombiano de broncoscopia durante la pandemia y pospandemia por SARS-CoV-2

Bronchoscopy during the COVID-19 pandemic and post-pandemic: Colombian (ASONEUMOCITO/ACBNI) guideline and expert panel report

ISABEL PALACIOS-ORTEGA, MD^{1,2}, FABIO BOLÍVAR-GRIMALDOS, MD^{1,3}, JOHN EDUARDO BASTIDAS, MD¹, DIANA CANO-ROSALES, MD¹, ALEJANDRA CAÑAS, MD^{1,4}, HUGO CABALLERO, MD^{1,5}, FELIPE CAMPO-CAMPO, MD^{1,6}, JAIME ECHEVERRI-FRANCO, MD^{1,7}, LILIANA FERNÁNDEZ-TRUJILLO, MD^{1,8}, ALEJANDRO LONDOÑO-VILLEGAS, MD¹, CARLOS EDUARDO MATIZ, MD, FCCP¹, JOSÉ EZEQUIEL MIER-OSEJO, MD^{1,9}, NELSON PÁEZ-ESPINEL, MD^{1,10}, HÉCTOR ENRIQUE PAÚL, MD¹, JAIME SÁNCHEZ VALLEJO, MD^{1,11}, FRANCO MONTUFAR-ANDRADE, MD^{1,12}, OSCAR ALBERTO SÁENZ-MORALES, MD¹

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es el nombre dado a la patología causada por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) (1, 2).

Teniendo en cuenta la actual fase de mitigación, la alta tasa de contagio, así como la exposición a la que se ve expuesto el broncoscopista y demás personal en un procedimiento altamente productor de aerosoles, se hace necesaria la actualización de guías sobre recomendaciones en broncoscopia previamente publicadas, dada la necesidad de reapertura de los servicios ambulatorios y la atención de pacientes hospitalizados por otras patologías.

Con alto nivel de contagio conocido, y el riesgo para el personal de salud, este se considera como un procedimiento contraindicado como método diagnóstico en COVID-19, excepto en condiciones que amenacen la vida y cuyo resultado cambie el manejo médico del paciente (3-7).

La actual guía es un consenso de expertos, miembros del Comité de Broncoscopia de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Al momento, la evidencia se encuentra en construcción, a medida que aumentan los casos en el mundo. Se estarán haciendo actualizaciones de esta guía, según se tenga nueva información.

Utilidad de la broncoscopia en pacientes con sospecha o confirmados de infección por SARS-CoV-2

- *Utilidad limitada:* se podría considerar solo en condiciones en las que se vea comprometida la vida del paciente, como hemoptisis o atelectasias masivas, que no responden a otros manejos convencionales, obstrucción de la vía aérea, entre otras; y eventualmente en pacientes con un posible diagnóstico alternativo en el que la broncoscopia deba realizarse con urgencia y en el que el procedimiento permita cambiar rápidamente conductas terapéuticas que beneficien la vida del individuo (7-9).

¹Medico Especialista en Medicina Interna y Neumología, Miembro del Comité de Broncoscopia de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

²Neumóloga Intervencionista, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia.

³Instituto Neumológico del Oriente, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

⁴Neumóloga Intervencionista, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

⁵Neumólogo Intervencionista, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia.

⁶Neumólogo Intervencionista, Unidad de Neumología, CardioVID, Medellín, Colombia.

⁷Neumólogo intervencionista en Oncólogos de Occidente, Armenia, Colombia

⁸Neumóloga Intervencionista, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia.

⁹Neumólogo en Clínica Fátima, Pasto, Colombia.

¹⁰Neumólogo Intervencionista, Fundación Neumológica Colombiana; Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

¹¹Neumólogo NEUMOVIDA S.A.S, Armenia, Colombia.

¹²Neumólogo IPS Universitaria Clínica León XIII, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

(Con la participación de la Asociación Colombiana de Broncoscopia y Neumología intervencionista (ACBNI).

Autor de correspondencia: Isabel Palacios-Ortega.

Correo electrónico: isabel.palacios@imbanaco.com.co

Recibido: 30/04/2020

Aceptado: 16/05/2020

- Métodos preferidos para recolección de muestras en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2 (10, 11).
 - Hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo. Se muestra un video ilustrativo en la siguiente dirección <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260> (12)
 - Aspirado nasofaríngeo
 - Aspirado traqueal
- En caso de que un paciente con SARS-CoV-2, confirmado o sospechoso, requiera una broncoscopia por una circunstancia no considerada como emergencia se sugiere esperar mínimo 4 semanas y negativización de la prueba para realizar el procedimiento.

Recomendaciones para broncoscopia en tiempos de pandemia para pacientes sin sospecha de infección por SARS-CoV-2 o en casos de pruebas negativas (6-8)

Indicación de broncoscopia

En los pacientes sin infección por SARS-CoV-2 (prueba negativa), o sin sospecha clínica, según las

definiciones epidemiológicas, se dan indicaciones para priorizar procedimientos, como se describe en la **Tabla 1** (7-9).

Tamizaje para SARS-CoV-2 previo al procedimiento

- Cuestionario de síntomas por teleconsulta u otro medio no presencial en todos los pacientes ambulatorios, 24 horas antes del procedimiento (9).
- Se requiere realizar prueba RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 previo a la broncoscopia en los siguientes casos (9):
 - Paciente con síntomas respiratorios de menos de 2 semanas de evolución o que cumplan con los criterios epidemiológicos del caso, de acuerdo con la normatividad vigente del Ministerio de Salud de Colombia.
 - Paciente hospitalizado en Urgencias, salas generales y cuidados intensivos, con síntomas respiratorios agudos o crónicos, con fiebre con o sin infiltrados pulmonares, preferiblemente debe tener prueba SARS-CoV-2 negativa para ir a procedimiento.

Tabla 1. Priorización de procedimientos durante la pandemia por SARS-CoV-2

Broncoscopia de emergencia	Broncoscopia prioritaria	Broncoscopia no urgente o diferible
Estenosis traqueal moderada a severa	Masa pulmonar sin diagnóstico	Estenosis traqueal leve
Obstrucción bronquial central severa	Masa mediastinal	
Hemoptisis masiva	Lavado pulmonar (en proteinosis alveolar)	Sospecha de sarcoidosis
Migración de endoprótesis	Extracción de cuerpo extraño	Enfermedad pulmonar intersticial crónica
Atelectasias que comprometan la oxigenación o la mecánica ventilatoria	Hemoptisis leve a moderada	Tos crónica
	Estudios de infiltrados en inmunosuprimido Sospecha de tuberculosis, infección pulmonar no SARS-CoV-2	Termoplastia bronquial, válvulas endobronquiales o coils
	Ultrasonido bronquial en adenopatías mediastinales y cáncer pulmonar que puedan cambiar de estadio	

- Paciente inmunosuprimido con síntomas respiratorios, con o sin infiltrados pulmonares, preferiblemente debe tener prueba RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 negativa para ir a procedimiento.

Consentimiento informado

Se sugiere advertir al paciente que su procedimiento será llevado a cabo en situación de pandemia y dejarlo por escrito en consentimiento informado. Se propone adjuntar el siguiente párrafo: “He sido informado del estado de pandemia por coronavirus, de que existen incertidumbres sobre el comportamiento clínico de la enfermedad y de la precisión diagnóstica de los *test*. Se me ha informado que me aplicarán las medidas de protección que establecen los protocolos, pero soy conocedor que no existe un riesgo cero de la transmisión de la enfermedad” (13, 14).

Equipo de protección personal (EPP)

Dado que nos encontramos en fase de mitigación de la enfermedad por COVID-19, y teniendo en cuenta la alta exposición a aerosoles en procedimiento broncoscópico, debe considerarse a todos los pacientes como potencialmente infectados por SARS-CoV-2, y se deben usar los EPP que garanticen al personal de salud la mejor protección. Asimismo, se recomienda limitar el número de personas que asisten al procedimiento (7-9, 14, 15). Algunas medidas son:

- Vestido quirúrgico
- Gorro
- Lavado de manos con agua y jabón, según la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), indiscutible antes y después del procedimiento
- Higienización con alcohol glicerinado durante la aplicación y retiro de cada pieza del EPP
- Traje antifluído completo (ideal) o escafandra o esclavina, según disponibilidad y protocolos de la institución
- Polainas

- Mascarilla N95 para todo el personal de la sala, en todos los casos, sin importar la indicación del procedimiento. También se puede considerar, y más aún en la coyuntura de desabastecimiento de N95, el uso de respiradores o máscaras elastoméricas N100, siguiendo recomendaciones de uso del proveedor de limpieza y desinfección en cada procedimiento
- En ningún caso realizar broncoscopia con mascarilla quirúrgica sencilla
- Monogafas siempre
- Máscara o protector facial siempre
- Higiene de manos
- Primer par de guantes
- Bata quirúrgica antifluído, una bata por paciente
- Segundo par de guantes por encima de las mangas de la bata antifluído
- Se desaconseja el uso de caja de Taiwán debido a la falta de evidencia, estandarización, dificultades en su uso y ausencia de capacitación.

Secuencia de colocación y retiro de acuerdo con la normatividad institucional

Se sugiere revisar el video ilustrativo de Chestnet.org en <https://youtu.be/bG6zISnenPg>. En la **Tabla 2** se adjunta el orden propuesto de uso del EPP.

Sobre la sala de broncoscopia (7-9, 16)

- Limitar el personal de ingreso a la sala
- Preferible una sala con presión negativa o, en su defecto, con adecuado recambio de aire
- Debe haber completa limpieza y desinfección de sala, según protocolo institucional, después de cada paciente
- Recambio de sala, 1 hora
- Se recomienda una valoración por seguridad y salud en el trabajo y del Comité de Prevención de Infecciones y Vigilancia en Salud Pública, mediante una visita a las salas de broncoscopia o de procedimientos.

Sobre la anestesia (9)

- Evitar el uso de anestésico local atomizado en orofaringe.
- En lo posible, con sedación o anestesia general, según la indicación de cada paciente.
- Todo paciente con sospecha o SARS-CoV-2 confirmado debe ir bajo anestesia general con tubo orotraqueal.

Después de procedimiento de broncoscopia (9)

- Recuperación en la sala de presión negativa, en caso de paciente con SARS-CoV-2.

- Dar al paciente máscara facial quirúrgica en todos los casos.
- Si el paciente requiere oxígeno con cánula nasal, usar máscara quirúrgica sobre el rostro del paciente. Si se usa oxígeno con máscara facial, usar sobre la mascarilla quirúrgica.
- Lavado y desinfección de manos con agua y jabón de todo el personal. El uso de guantes no reemplaza el lavado de manos posprocedimiento.
- Desinfección de alto nivel del broncoscopio en todos los casos.
- Limpieza y desinfección de la sala, según el protocolo institucional.

Tabla 2. Propuesta de uso del equipo de protección personal

Colocación de equipo de protección personal	Retiro del equipo de protección personal
1. Higiene de manos con agua y jabón	1. Retire el segundo par de guantes
2. Vestido quirúrgico, traje antifluído, gorro o esclavina	2. Desanude la bata, retírela tirando del cuerpo hacia afuera y adelante, enrollándola y deséchela
3. Máscara N95	3. Retire el protector facial, tomándolo de atrás, y retire las monogafas, tomándolas de los tirantes o los laterales. No toque el frente de la careta o las monogafas. No toque la parte frontal de la máscara y retírela tirando de los elásticos
4. Monogafas y protección facial	4. Retire el respirador N95
5. Primer par de guantes	5. Retire la esclavina, el traje antifluído y el gorro
6. Bata antifluído	6. Retire el último par de guantes
7. Segundo par de guantes	7. Lavado de manos
	Siempre higienice sus manos con alcohol glicerinado después del retiro de cada componente de su EPP

Adaptado de: Chest [Internet]. Disponible en: <https://www.chestnet.org/-/media/chesnetorg/Guidelines-and-Resources/Documents/PPE-for-COVID.ashx?la=en&hash=B4D83DDC4338827DCE2278B072FA4E2DB23919E3>

Conclusión

La enfermedad por COVID-19 ha generado grandes retos para la comunidad médica. Dado el desconocimiento y la incertidumbre que ha generado con su aparición, se ha hecho necesario generar estudios que nos permitan definir métodos diagnósticos, tratamientos y vacunación. Ahora conocemos el alto índice de contagio entre el personal de salud durante la pandemia, tenemos información sobre su transmisión y el alto riesgo de contagio por procedimientos generadores de aerosoles, entre ellos, los procedimientos endoscópicos. Con el creciente número de personas con infección por SARS-CoV-2, el conocido porcentaje de personas asintomáticas, así como las limitaciones en la realización de pruebas diagnósticas, no queda duda de que las medidas de protección personal para el personal deberán ser estrictas, asumiendo a cada paciente como potencial infectado.

Referencias

- World Health Organization [Internet]. Pneumonia of unknown cause - China. Última visita: 14 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
- World Health Organization [Internet]. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-2019). Última visita: 24 de febrero de 2020. Disponible en: <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Kupferschmidt K (Science) [Internet]. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. Última visita: 4 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>
- 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.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564-7. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- Wahid MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojae S, Sachdeva A, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. Disponible en: <https://aabronchology.org/wp-content/uploads/2020/03/2020-AABIP-Statement-on-Bronchoscopy-COVID.GAE-updated-Version.pdf>
- Group of Interventional Respiratory Medicine, Chinese Thoracic Society. [Expert consensus for bronchoscopy during the epidemic of 2019 novel coronavirus infection (Trial version)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):199-202. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.012.
- Wahidi MM, Shojae S, Lamb CR, Ost D, Maldonado F, Eapen G, et al. The use of bronchoscopy during the COVID-19 pandemic: CHEST/AABIP Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(3):1268-81. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.036.
- Grupo ACIN-IETS del Consenso Colombiano para Recomendaciones de Atención COVID-19. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. *Rev Colomb Infectología*. 2020;24(3):1-6.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el uso de pruebas diagnósticas de SARS-COV-2 (COVID-19) en Colombia. 2020.
- Marty FM, Chen K, Verrill KA. How to obtain a nasopharyngeal swab. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMvcm2010260. doi:10.1056/NEJMvcm2010260.
- Crespo J, Andrade R, Alberca de Las Parras F, Balaguer F, Barreiro-de Acosta M, Bujanda L, et al. Resumption of activity in gastroenterology departments. Recommendations by SEPD, AEEH, GETECCU and AEG. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(6):332-47. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.04.001.
- Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD011621. doi: 10.1002/14651858.CD011621.pub4.
- Feldman O, Meir M, Shavit D, Idelman R, Shavit I. Exposure to a surrogate measure of contamination from simulated patients by emergency department personnel wearing personal protective equipment. *JAMA*. 2020;323(20):2091-3. doi:10.1001/jama.2020.6633.
- Repici A, Maselli R, Colombo M, Gabbiadini R, Spadaccini M, Anderloni A, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(1):192-7. doi: 10.1016/j.gie.2020.03.019.espec

Posición sobre los estudios en laboratorios de sueño durante la pandemia de coronavirus 2020

Position on studies in laboratories of sleep during the 2020 coronavirus pandemic

GERMÁN DÍAZ-SANTOS, MD¹, CARLOS MATIZ, MD², MANUEL PACHECO, MD³, MAURICIO OROZCO LEVI, MD, MSc, PhD⁴, ISABEL PALACIOS, MD⁵, FRANCO MONTUFAR ANDRADE⁶, LADYS BLANQUICETH⁷, HÉCTOR PAUL⁸, LILIANA FERNÁNDEZ⁹

Introducción

La aparición del brote de coronavirus 2 (COVID-19) en China, a finales del 2019, se ha transformado en pandemia por un síndrome respiratorio agudo severo (denominado SARS-CoV-2). Este es un problema de salud pública (1).

Hasta el momento se acepta que la transmisión es de persona a persona, por medio de gotitas producidas cuando hablamos o tosemos, o en contacto directo con las mucosas, como los ojos y la nariz, al llevarnos las manos contaminadas a dichos sitios (2). Se estima que la infección tiene un período de incubación promedio de 6,4 días, y un número de reproducción básico va desde 2,24 a 3,58 (3).

Se han reportado 395 744 casos en el mundo, con mortalidad de 17 234 casos y 103 736 pacientes que se han recuperado (4). En Colombia, para el 24 de marzo, en total son 306 casos confirmados en el país según el último reporte, con 3 muertos para la fecha (5).

Este artículo se diseñó para ofrecer recomendaciones a las unidades de sueño y laboratorios de función pulmonar en cuanto a la pandemia por coronavirus, con base en la evidencia que se ha publicado en los 3 últimos meses y en la opinión de expertos. Esto puede cambiar una vez se conozca más sobre la infección.

Recomendaciones para el paciente y el personal de salud

Las medidas para prevenir y controlar la infección por COVID-19 deben implementarse antes de la llegada del paciente a la clínica o consultorio, a su llegada, durante toda la visita en el laboratorio de sueño (consulta externa) y durante los estudios intramurales para tener habitaciones limpias y desinfectadas (**Tabla 1**) (6). Es particularmente importante proteger a las personas con mayor riesgo, teniendo en cuenta que el paciente con apnea del sueño generalmente cursa con las comorbilidades que aumentan la mortalidad en la infección por COVID-19 (hipertensión arterial, diabetes, falla cardíaca y tabaquismo), y no se debe olvidar los diferentes profesionales de la salud que participan en la medicina del sueño, los cuales pertenecen a la categoría de alto riesgo (7).

¹Internista neumólogo, especialista en Medicina del Sueño, UNAM, Presidente Capítulo Central.

²Internista neumólogo, Presidente de la Junta Directiva Nacional.

³Internista neumólogo, Presidente Capítulo Eje Cafetero.

⁴Internista neumólogo, Presidente Capítulo Oriental.

⁵Internista neumóloga, Presidente Capítulo Occidental Sur.

⁶Internista neumólogo, Infectólogo, Presidente Capítulo Occidental Norte

⁷Internista neumóloga, Presidente Capítulo Costa Norte.

⁸Internista neumólogo, Tesorero de la Junta Nacional.

⁹Internista neumóloga, Editora Revista. *Comité de Enfermedades del Sueño*

Autor de correspondencia

German Díaz-Santos.

Correo electrónico:

docger25@hotmail.com

Recibido: 25/04/2020

Aceptado: 30/04/2020

Tabla 1. Recomendaciones de la *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* en los diferentes laboratorios de sueño (puede aplicarse en los laboratorios de función pulmonar)

Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> Se debe examinar a los pacientes y visitantes (con énfasis en la restricción de los visitantes y acompañantes que no requiera el paciente) desde las porterías y atención al usuario, para determinar el riesgo antes de ingresar a la atención médica Si no requiere una valoración prioritaria, esta se puede reprogramar. Si el paciente presenta síntomas o tiene factores de riesgo se le debe orientar para que acuda a su servicio de salud o llame las líneas instauradas para el evento Informe a los pacientes cada uno de estos protocolos según su estado
Personal de salud	<ul style="list-style-type: none"> Si se dispone de la logística se recomienda que la consulta de sueño se realice por telemedicina, y se debe ofrecer como una opción al paciente El personal que desarrolla síntomas respiratorios, como fiebre, tos y dificultad para respirar, debe recibir instrucciones para aislarse y no presentarse a trabajar. Cada institución debe asegurarse que sus empleados conozcan los procedimientos y políticas al respecto

Líneas habilitadas por el Ministerio de Salud Colombiano:
Bogotá: +57 (1) 3305041. Resto del país: 01 800 0955 590.
Línea de atención COVID-19: marcar desde tu celular 192.
Página web: https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx

Implementos de protección en los laboratorios de sueño

Los centros de salud e instituciones prestadoras de salud son responsables de proteger a sus profesionales sanitarios de la exposición a los patógenos, mediante la provisión de equipo de protección personal adecuado, entre otras medidas (**Tabla 2**) (8).

Estudios en los laboratorios de sueño

Se recomienda limitar o detener las pruebas de diagnóstico no esenciales en los diferentes laboratorios de sueño, basados en las estrategias de mitigación de la transmisión viral según la orientación de las autoridades sanitarias (9).

Estudios domiciliarios

Si se realizan estudios domiciliarios se sugiere que los laboratorios deberán esperar al menos 3 días antes de volver a colocar el equipo, también se deben seguir las instrucciones de limpieza completas y de forma exhaustiva de los fabricantes y del comité de infecciones de cada institución. Todo el personal debe manipular estos dispositivos de acuerdo con las precauciones universales para evitar el contagio y la propagación del virus (10).

Desinfección de polígrafos, polisomnógrafos y equipos de presión positiva

La AASM aconseja mantener las recomendaciones del fabricante (**Tabla 3 y 4**) y usar las pautas existentes para la limpieza y desinfección de los diferentes dispositivos utilizados en los laboratorios de sueño. Con respecto a los equipos de presión positiva, estas sugerencias aplican también a los pacientes que usan esta terapia en su casa. Tras la recuperación de un paciente de COVID-19 puede ser aconsejable reemplazar los filtros, dada la falta de datos sobre la posibilidad de reinfección (8).

Si su filtro es reutilizable, retírelo y enjuáguelo con agua tibia del grifo y séquelo con una toalla. Si su filtro no es reutilizable deberá ser reemplazado 1 vez al mes.

Pacientes con apnea del sueño en tratamiento con presión positiva con sospecha o confirmación de COVID-19

Presión positiva

La presión positiva es el principal tratamiento de los pacientes con apnea del sueño. Conocemos que existe mayor riesgo de infectarse con la manipulación de la vía aérea por medio de micronebulizadores, terapias de alto flujo y presión positiva (12, 13). Esto dado que puede existir un aumento de la dispersión de partículas con el uso de este tratamiento, sin embargo, al momento, esta información es limitada (14). Se recomienda evaluar el riesgo-beneficio en los pacientes con infección por COVID-19 para la utilización del dispositivo (**Tabla 5**).

Teniendo en cuenta las principales complicaciones del no uso de la terapia de presión positiva, se recomienda que los pacientes con apnea del sueño que no puedan utilizar esta terapia deberán usar alternativas de manejo,

como la terapia posicional (dormir de lado), no usar alcohol, no usar inductores de sueño (benzodiazepinas), manejo de la rinitis y disminución de peso; además de no conducir, ni realizar trabajos de precisión.

Tabla 2. Implementos para proteger al personal sanitario frente al paciente con sospecha o COVID-19 confirmado (8)

Respirador o mascarilla	Se deben usar respiradores N95 o respiradores que ofrezcan un nivel de protección mayor
Protección para los ojos	<ul style="list-style-type: none"> Gafas o un protector facial desechable que cubra el frente y los lados de la cara. Estos protectores deben limpiarse y desinfectarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante antes de su reutilización, y la protección ocular desechable debe desecharse después de su uso Retire la protección para los ojos antes de abandonar la habitación del paciente o el área de atención Los anteojos personales y lentes de contacto no se consideran protección ocular adecuada
Guantes	<ul style="list-style-type: none"> Póngase guantes limpios y no estériles al ingresar a la habitación del paciente o al área de atención Cambie los guantes si se rompen o están muy contaminados Quítese y deseche los guantes cuando salga de la habitación del paciente o del área de cuidado y realice inmediatamente la higiene de las manos
Vestidos	<ul style="list-style-type: none"> Póngase una bata de aislamiento limpia al entrar en la habitación o área del paciente. Cambie la bata si se ensucia. Quítese y deseche la bata en un recipiente específico para desechos o ropa de cama antes de abandonar la habitación del paciente o el área de atención. Las batas desechables deben desecharse después de su uso Si hay escasez de vestidos, estos se deben priorizar para procedimientos de generación de aerosoles, actividades de cuidado donde se anticipan salpicaduras y aerosoles, actividades de atención al paciente de alto contacto que brindan oportunidades para la transferencia de agentes patógenos a las manos y la ropa del profesional sanitario

Tabla 3. Según el grupo Philips, la higiene de equipos de presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) debe ser de limpieza diaria y semanal (11)

Limpieza diaria Si ha estado enfermo es prudente lavar su máscara, tubo, humidificador y filtro diariamente hasta que desaparezcan los síntomas de resfriado, gripe o virus	Máscara	<ul style="list-style-type: none"> Todas las áreas que entren en contacto con la piel deben limpiarse con una toalla húmeda con detergente suave y agua tibia, esto para eliminar aceite, células muertas de la piel y sudor, y mejorar la calidad del sellado Enjuague suavemente con una toalla limpia y deje que la máscara se seque al aire; también puede usar toallas prehumedecidas
	Humidificador	<ul style="list-style-type: none"> Lave la cámara de agua en el fregadero con agua jabonosa tibia. Enjuague bien y drene la mayor cantidad de agua posible Vacíe el agua sobrante, en lugar de dejarla reposar en la unidad todo el día, y vuelva a llenarlo con agua limpia destilada justo antes de usarlo otra vez Deje que la cámara se seque al aire antes de volver a colocarla
Limpieza semanal	Máscara y tubos	<ul style="list-style-type: none"> Necesitan un baño completo una vez por semana para mantenerlos libres de polvo, bacterias y gérmenes
	Tubuladura de CPAP, máscara nasal y arnés	<ul style="list-style-type: none"> Limpie sumergiendo en agua tibia y unas gotas de detergente suave sin amoníaco durante 5 minutos, enjuague bien y deje secar al aire durante el día Cuelgue el tubo, asegurándose que gotee el agua La máscara y arnés se pueden secar al aire o colgarse
	Humidificador	<ul style="list-style-type: none"> Cada 2 semanas debe desinfectar el humidificador, sumergiéndolo en una solución (1 parte de vinagre en 5 partes de agua) durante 30 minutos; enjuague bien y luego colóquelo al aire libre para que seque

Tabla 4. Según el grupo ResMed, el equipo de CPAP se deberá limpiar teniendo en cuenta los siguientes pasos (12)

Limpieza diaria <i>Tiempo de limpieza:</i> 5 minutos <i>Requerimientos:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Un recipiente • Agua tibia y potable (86 °F /30 °C) • Jabón suave • Una toalla limpia 	Máscara	<ul style="list-style-type: none"> • Desmontar la máscara en 3 partes (casco, cojín y armazón) • En un recipiente limpie el cojín de la máscara y arnés para eliminar los aceites. Frote suavemente con jabón de calidad y agua tibia y potable • Evite usar productos de limpieza más fuertes, como detergentes para platos, ya que pueden dañar la máscara o dejar residuos nocivos • Enjuague nuevamente con agua tibia y potable • Coloque el cojín y el marco sobre una superficie plana, encima de una toalla, para que se seque, evitando exponerlos a la luz solar
	Tubuladura	<ul style="list-style-type: none"> • En un recipiente enjuague el interior y el exterior del tubo con jabón suave y agua tibia y potable. Evite usar productos de limpieza más fuertes • Enjuague nuevamente con agua tibia y potable • Coloque el tubo sobre una superficie plana, encima de una toalla, para que se seque. Evite exponer a la luz solar
	Humidificador	<ul style="list-style-type: none"> • En un recipiente enjuague la cámara del humidificador con jabón suave y agua tibia y potable. Evite usar productos de limpieza más fuertes • Enjuague nuevamente con agua tibia y potable • Coloque la cámara del humidificador sobre una superficie plana, encima de una toalla, para que seque. Evite exponer a la luz solar • La cámara del humidificador siempre debe estar limpia, transparente e incolora
Limpieza semanal	Máscara y tubos	<ul style="list-style-type: none"> • No utilice jabones antibacterianos, entre otros, porque pueden dañar la máscara y causar grietas, lo que provoca irritación de la piel y un bajo sellado
	Tubuladura de CPAP, máscara nasal y arnés	<ul style="list-style-type: none"> • Es probable que el uso de una lavadora o secadora para limpiar el equipo de CPAP cause daños y la necesidad de reemplazarlo • Nunca planche el arnés, ya que el material es sensible al calor y podría dañarse
	Humidificador	<ul style="list-style-type: none"> • Sumerja la cámara del humidificador en una solución (1 parte de vinagre blanco y 1 parte de agua) durante 15-20 minutos • Después de remojar, enjuague bien con agua tibia y potable • Coloque la cámara del humidificador sobre una superficie plana, encima de una toalla, para que seque. Evite exponer a la luz solar directa

Tabla 5. Si se sospecha o confirma de un paciente con infección por COVID-19, con base en las recomendaciones de la AASM, sugerimos evaluar los riesgos y beneficios de continuar usando un dispositivo de presión positiva (CPAP/BPAP) (9)

Riesgos de continuar la terapia de PAP	Riesgos de suspender la terapia de PAP
<ul style="list-style-type: none"> • Puede haber un mayor riesgo de transmisión de COVID-19 • La dispersión del virus con PAP es teóricamente mayor que sin PAP, y aquellos que viven con el paciente podrían ser los más afectados • Las partículas virales pueden persistir por algún tiempo, dependiendo del tipo de superficie • Aumenta el riesgo de infección de los habitantes de la vivienda, teóricamente • No se conoce si es posible la reinfección por contaminación o reutilización de tubos, filtros de máscaras 	<ul style="list-style-type: none"> • La apnea del sueño es un trastorno crónico, y el riesgo de suspender la PAP durante un período limitado se debe considerar, dependiendo de la gravedad del trastorno y los síntomas • Algunos pacientes pueden experimentar un aumento en los riesgos para la salud a corto plazo, como accidentes, incidentes de seguridad, caídas o eventos cardiovasculares • Si se identifican tales riesgos agudos se pueden tomar las medidas apropiadas, como evitar conducir, medidas anticaídas y optimizar el tratamiento médico de las condiciones base • Uso de la terapia posicional o un dispositivo de avance mandibular (si el paciente lo tiene), limitación del alcohol y medicamentos sedantes; manejo de la congestión • Si se requiere estrictamente el uso de presión positiva en paciente sospechoso o confirmado por COVID-19, se recomienda que este mantenga una cuarentena estricta y se consideren estrategias para la protección a los habitantes del hogar

Los médicos de sueño deben participar activamente en la promoción de políticas locales que aborden las necesidades de sus pacientes (pacientes con apnea del sueño que cursan con múltiples comorbilidades) y el personal de los laboratorios de sueño, con respecto a la pandemia de COVID-19.

Referencias

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol*. doi: 10.1002/jmv.25678.
2. National Institute of Health [Internet]. New coronavirus stable for hours on surfaces. Disponible en: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/new-coronavirus-stable-hours-surfaces>
3. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang G, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020;92:214-7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
4. Worldometers [Internet]. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Última actualización: 24 marzo 2020, 11:33 AM.
5. Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Boletín de Prensa No 088 de 2020. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Minsalud-confirma-el-tercer-fallecido-por-coronavirus-\(COVID-19\)-en-Colombia.aspx](https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Minsalud-confirma-el-tercer-fallecido-por-coronavirus-(COVID-19)-en-Colombia.aspx)
6. CDC Activities and Initiatives Supporting the COVID-19 Response and the President's Plan for Opening America Up Again <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/php/CDC-Activities-Initiatives-for-COVID-19-Response.pdf>
7. World Health Organization [Internet]. WHO Director-General's statement on the advice of the IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-advice-of-the-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus>
8. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/php/CDC-Activities-Initiatives-for-COVID-19-Response.pdf>
9. American Academy of Sleep Medicine [Internet]. COVID-19: FAQs for sleep clinicians. Disponible en: <https://aasm.org/clinical-resources/covid-19-faq/>
10. van Doremalen N, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *New Eng J Med*. 2020;382:1564-7. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
11. Phillips [Internet]. Keeping it clean: CPAP hygiene. Última actualización: 24 de marzo 2020. Disponible en: <https://www.usa.philips.com/c-e/hs/better-sleep-breathing-blog/better-sleep-keeping-it-clean-cpap.html>

12. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OT, Ko FW, Ng SS, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*. 2019;53:1802339. doi: 10.1183/13993003.02339-2018.
13. ResMed [Internet]. How to clean your CPAP equipment. Última actualización: 24 de marzo 2020. Disponible en: <https://www.resmed.com/en-us/sleep-apnea/cpap-parts-support/cleaning-cpap-equipment/>
14. Anesthesia Patient Safety Foundation [Internet]. Perioperative considerations for the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Visitado el: 12 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.apsf.org/news-updates/perioperative-considerations-for-the-2019-novel-coronavirus-covid-19/>

Anticoagulación en COVID-19: ¿qué sabemos hoy y qué falta definirse? Una revisión crítica del Comité Vascular Aoneumocito

Anticoagulation in COVID-19: what do we know today and what remains to be defined? A critical review of the Aoneumocyte Vascular Committee

OSCAR SÁENZ MORALES, MD¹, MAURICIO OROZCO-LEVI, MD¹, INGRID MARTÍNEZ, MD¹, NELSON GAMBA, MD¹, ANA RUBIO, MD¹, JULIÁN CORTEZ, MD¹, JOSÉ BLANCO, MD¹, ALEJANDRO LONDOÑO, MD¹

Introducción

Desde diciembre del 2019 emergió la infección por coronavirus en el mundo, la cual se declaró pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. Se estableció como epicentro la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, China (1). Rápidamente se identificó el agente causal de esta enfermedad, un betacoronavirus conocido como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (2). Al corte del 05 de junio de 2020, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades reportaba 6 475 644 casos, con 386 544 decesos en el mundo (3). Para esta misma fecha, en nuestro país se reportaban 35 120 casos y 1087 muertes (4).

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la infección ha mostrado ser muy amplio, desde pacientes con síntomas respiratorios leves, semejantes a un catarro, hasta neumonías severas, con hipoxemia marcada refractaria al manejo usual, que lleva a desenlaces mortales. Los síntomas principalmente reportados al inicio de la enfermedad, en frecuencia de presentación, son fiebre (88,7%), tos (67,8%), fatiga (38,1%) y producción de esputo (33,7%) (1). Los pacientes con manifestaciones severas de esta infección presentan cuadros de sepsis, choque séptico, falla respiratoria y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), siendo este último uno con los desenlaces de peor pronóstico de la enfermedad, considerado como una de las principales causas de muerte. Su etiología se considera por lesión directa del virus, a nivel alveolar, o indirecta, por un complejo mecanismo inflamatorio, que genera una respuesta desproporcionada a nivel del intersticio pulmonar.

Se ha observado una alta incidencia de fenómenos protrombóticos, como enfermedades tromboembólicas sintomáticas y no sintomáticas, en los pacientes internados en servicios de hospitalización y en unidades de cuidado intensivo (UCI); en este último se ha documentado desde 25%, mientras que otras cohortes hablan

¹Médico Internista Neumólogo; miembro del Comité de Enfermedad Vascular Pulmonar de la Asociación Colombiana de Neumología.

Autor de correspondencia:

Oscar Sáenz Morales, MD.

Correo electrónico:

oasm16790@gmail.com

Recibido: 02/07/2020

Aceptado: 15/07/2020

de 48% de los pacientes al día 14 (5, 6). Como vemos, en el contexto del paciente crítico, la tasa de presentación de estos eventos es mucho más alta comparado con pacientes sin COVID-19, donde la incidencia oscila entre el 5,4% y el 29% en diferentes estudios (7).

Se observan manifestaciones en la micro y macrovasculatura arterial, que se manifiesta como isquemia en extremidades inferiores de diferente grado de severidad, desde acrocianosis, flictenas hasta gangrena seca (Figura 1 y 2) (8). También se ha encontrado aumento

de los casos de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes menores de 50 años, con sintomatología respiratoria previa al evento, y con cambios imagenológicos en tomografía de tórax compatibles con la infección y reporte positivo para SARS-CoV-2, sin encontrar otras posibles causas que expliquen estos eventos; se calcula que su incidencia aproximada es cercana al 5,7% (9, 10). También se muestran hallazgos histopatológicos *post mortem*, que confirman microtrombosis en la microvasculatura arterial (vasos <1 mm) en la mayoría de las muestras examinadas (Figura 3 y 4) (11, 12).



Figura 1. Isquemia crítica en extremidades inferiores en pacientes con COVID-19. **A.** Leucoplasia plantar. **B.** Flictenas. **C.** Gangrena seca (8).



Figura 2. Manifestación isquémica distal en pacientes con infección por COVID-19. Hematomas acrales y gangrena (8).

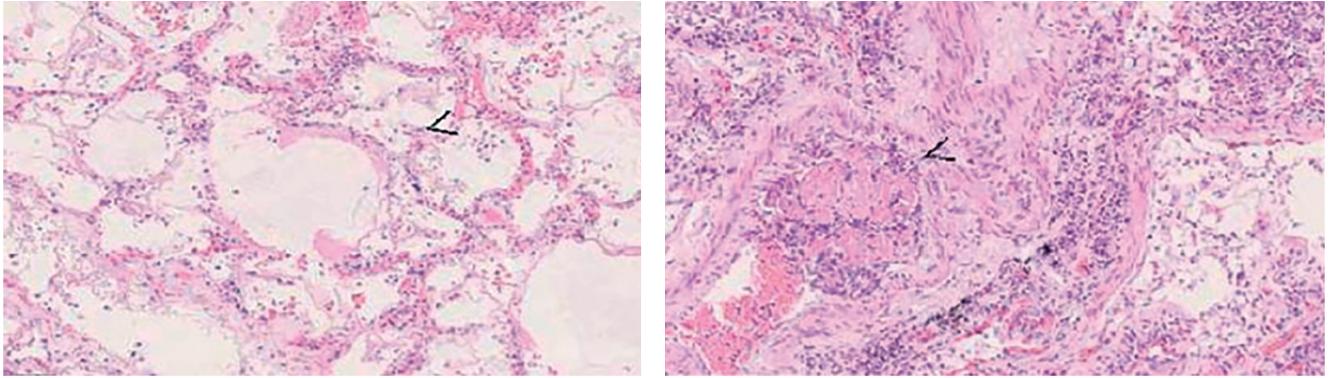


Figura 3. Estudio histopatológico de parénquima pulmonar con daño alveolar difuso en fase exudativa, con membrana hialina y microtrombos organizados, secundario a infección por SARS-CoV-2 (11).

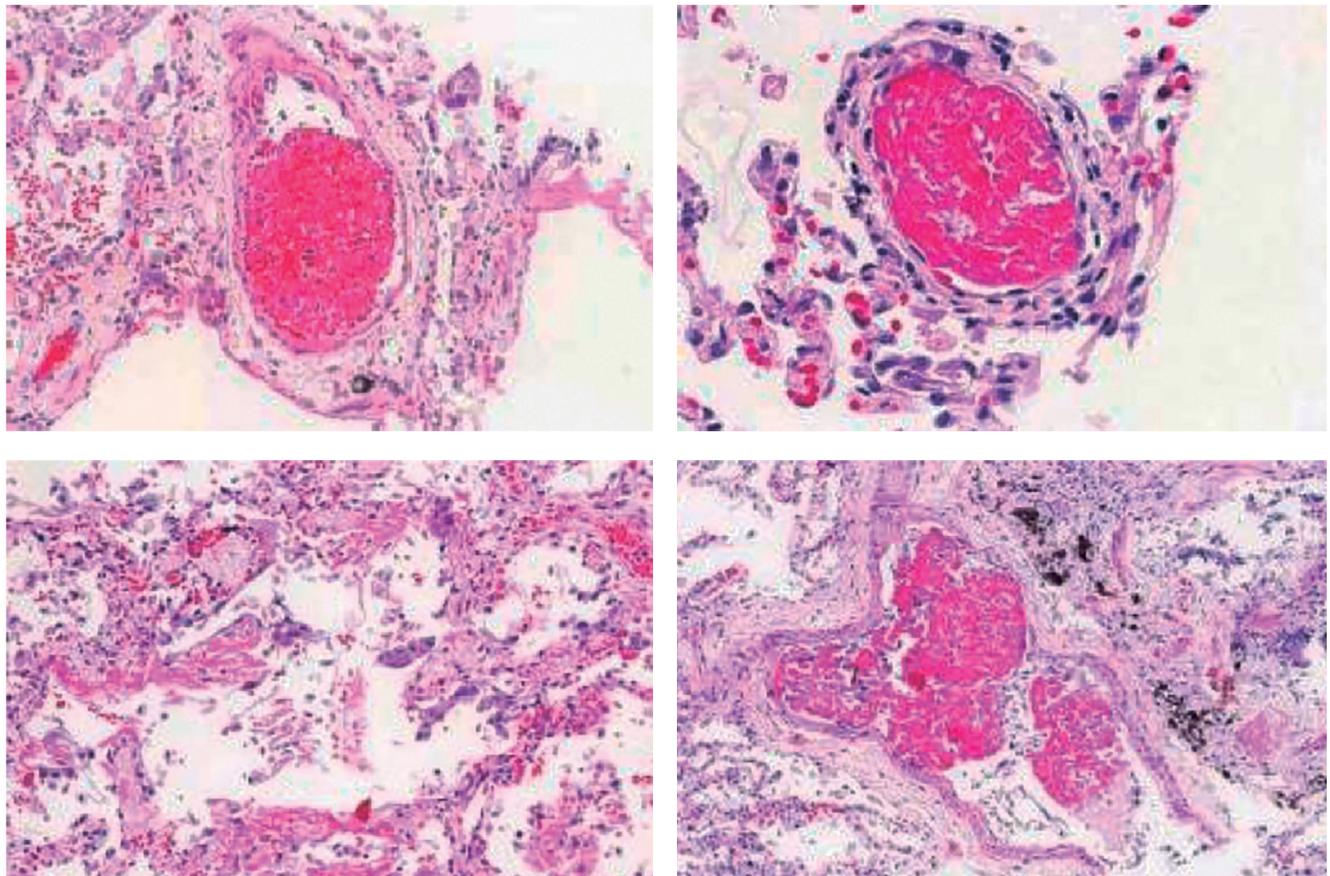


Figura 4. Daño alveolar difuso en COVID-19 mortal, donde se observan microtrombos de fibrina en arteriolas de pequeño tamaño (12).

Asociación entre la infección por COVID-19 y las alteraciones en la hemostasia

La disfunción orgánica y las coagulopatías se han asociado con altas tasas de mortalidad (13). En las presentaciones severas de la enfermedad resaltan anomalías de la hemostasia, que llevan al paciente principalmente a un estado de hipercoagulabilidad y, en algunas ocasiones, relacionado con la coagulación intravascular diseminada (CID), pero la coagulopatía asociada con infección por COVID-19 tiene características distintas (14).

La fisiopatología de la CID es compleja y multifactorial (**Figura 5**). Esta reúne elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático y de la respuesta inmunológica innata, que promueve la activación del endotelio, plaquetas y leucocitos, cuyo resultado es el desbalance y sobreproducción de trombina a nivel del capilar pulmonar, con aumento de los depósitos de fibrina, daño tisular y microangiopatía trombotica local (15). La combinación de trombocitopenia, tiempo de protrombina (TP) prolongado y aumento del dímero D es sugestivo de CID, aunque el patrón es claramente diferente a la CID observada en la sepsis (16). Sabemos la estrecha relación entre la inmunidad innata y la coagulación, en donde la activación por parte de los

patógenos induce la expresión del factor tisular en monocitos y macrófagos. La CID varía de acuerdo con la causa subyacente; en sepsis, la coagulopatía aparece cuando se inhibe la fibrinólisis (17).

Debemos considerar que el espectro de manifestaciones de la CID no solo se remonta a la producción de coágulos de fibrina y a las manifestaciones tromboticas subyacentes, sino que el consumo de plaquetas y de factores de coagulación pueden llevar a los pacientes a manifestaciones hemorrágicas (18). En el caso de los pacientes con COVID-19, vemos que el sistema hemostático se desplaza notablemente hacia el lado procoagulante.

En la sepsis, la trombocitopenia suele ser más profunda, la prolongación del TP es notoria y se observa un descenso más marcado del fibrinógeno; las concentraciones de dímero D no alcanzan los valores tan elevados observados en los pacientes con infección por COVID-19. Sin embargo, en una cohorte, cerca del 71% de los no sobrevivientes por la infección cumplió con los criterios de CID asintomática (>5 puntos), establecidos por la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). El tiempo medio de instauración de la CID fue de 4 días después de su ingreso; en contraparte, solo 0,6% de los sobrevivientes cumplía estos criterios (13).

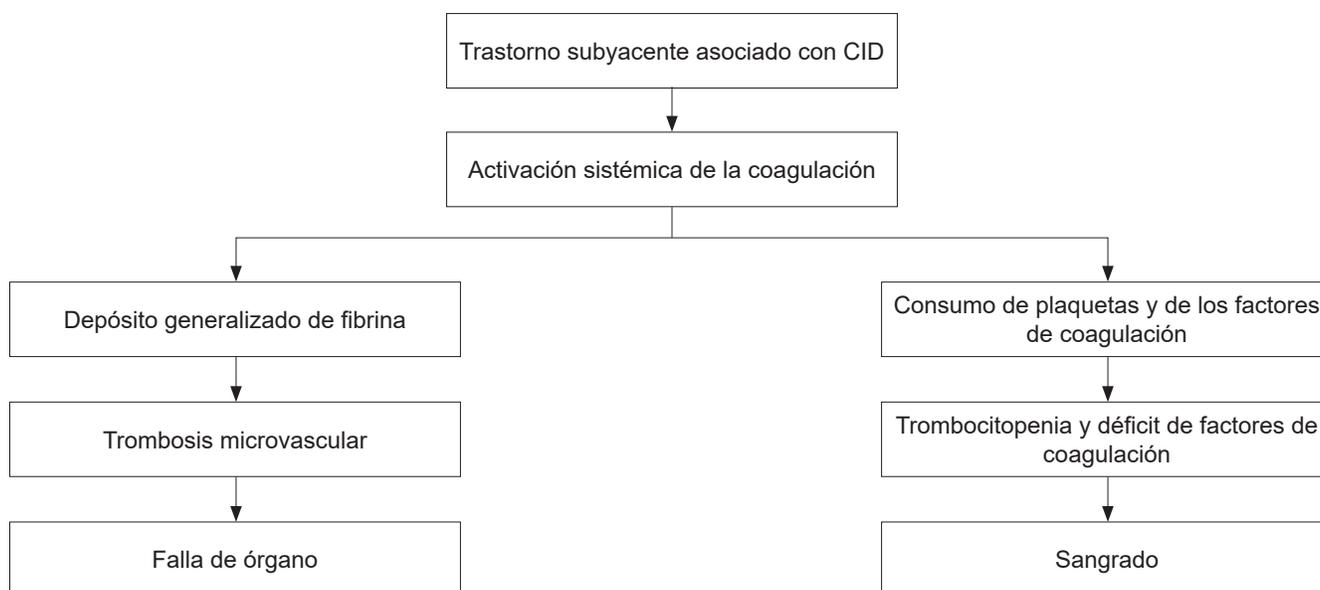


Figura 5. Fisiopatología de la CID (18).

Algunos estudios reportan el beneficio de la terapia anticoagulante en pacientes con CID asociada con sepsis, y su tendencia es hacia la reducción de la mortalidad en este grupo de pacientes (19). Para el tamizaje se ha usado el puntaje *overt DIC*, propuesto por la ISTH (*DIC Scientific and Standardization Committee [SSC]*) en 2001 (20). Sin embargo, en el 2017, la ISTH propuso la escala llamada coagulopatía inducida por sepsis (CIS), dada la necesidad de hacer una detección más precoz de pacientes con CID y ofrecer un beneficio mayor con la terapia anticoagulante (21) (**Tabla 1**).

Esta escala tiene en cuenta 3 ítems: TP, conteo plaquetario y compromiso orgánico producido por la infección, establecido por el puntaje *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), retirando el fibrinógeno y los productos de degradación de la fibrina, que proponía el *overt DIC*, y el fibrinógeno en la escala de la *Japanese Association for Acute Medicine Diagnostic Algorithm and Scoring for Disseminated Intravascular Coagulation* (JAAM-DIC). Con un puntaje en CIS de 4 puntos se alcanzó una mortalidad cercana al 30% con 4 puntos, la cual incrementó hasta casi el 45% en pacientes con 6 puntos a 28 días (22).

Tabla 1. Puntuación para la clasificación de CID y CIS (21)

Ítem	Puntaje	CID Rango	CIS Rango
Conteo de plaquetas (-10 ⁹ /L)	2	<50	<100
	1	≥50; <100	≥100; <150
Dímero D	3	Fuerte incremento	-
	2	Moderado incremento	-
PT (INR)	2	≥6 s	(>1,4)
	1	≥3 s; <6 s	(>1,2; ≤1,4)
Fibrinógeno	1	<100	-
SOFA	2	-	≥2
	1	-	1
Puntuación total		≥5	≥4

Fisiopatología

Este virus se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), por medio de una

proteína en forma de pico (S). Dicha proteína permite la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula del huésped (23). Al igual que en el caso del virus SARS-CoV, la proteína S comparte una alta afinidad por el mismo receptor de la célula huésped, lo que activa las proteasas del huésped, como las catepsinas, la proteasa transmembrana de la superficie celular proteasa/serina (TMPRSS), la furina, la tripsina, la plasmina y el factor Xa, que facilita la entrada del virus a la célula huésped por medio de la subunidad S2 (24) (**Figura 6**).

La ECA 2 principalmente se localiza en los neumocitos tipo II, así como en el endotelio arterial y venoso, y en el músculo liso arterial, pero una mayor concentración se encuentra en las células epiteliales alveolares a nivel pulmonar y en las células de enterocitos del intestino delgado, que están en contacto con el ambiente externo, lo que permite su entrada al huésped (25, 26). Esta afinidad ha demostrado ser 10 a 20 veces mayor en comparación con la afinidad vista con el virus SARS-CoV (23).

LA ECA 2 tiene un papel en la regulación de la inmunidad innata, que sugiere que la regulación a la baja, por su unión, internación y ulterior inhibición mediada de forma inmunológica, podría incrementar el riesgo de inmunotrombosis en los humanos. Esta enzima tiene un papel contrarregulador importante en el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), en el que se degrada la angiotensina II a angiotensina, esto disminuye sus efectos vasoconstrictivos y profibróticos, y la retención de sodio.

A pesar de su parecido estructural con la ECA, sus sitios activos son distintos, y no hay datos concluyentes de que sus niveles aumenten en pacientes que son tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), pero se debe tener en consideración que el desbalance en el SRAA y el aumento de la actividad de la angiotensina II, así como sus efectos cardiolesivos, pueden afectar principalmente a los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, donde se ha encontrado que el COVID-19 presenta manifestaciones particularmente severas, y en donde la suspensión de medicamentos que inhiben el SRAA (IECA o ARA II) puede emporar los desenlaces clí-

nicos (27, 28). Asimismo, no hay evidencia suficiente para afirmar que las personas que ya reciben estos medicamentos tengan un riesgo mayor de contraer la enfermedad (29).

Las interleucinas (IL) 1 e IL-6, y el factor de necrosis tumoral (TNF), se ven involucradas en la inmunopatogenia de los eventos trombóticos, dado que estas interleucinas actúan a nivel del endotelio celular, al activar la cascada de la coagulación, por medio del factor tisular, lo que genera una reacción en cadena, que lleva a la producción aumentada de trombina. La IL-6 puede inducir la expresión del factor tisular en las células mononucleares, lo que luego inicia la activación de la coagulación y la generación de trombina. EL TNF- α e IL-1 son los principales mediadores que impulsan la supresión de las vías anticoagulantes endógenas.

En este nivel, la estrategia de tratamiento debe ser el bloqueo del estado hipercoagulable con anticoagulantes tipo heparina de bajo peso molecular (HBPM) para bloquear la trombina y amortiguar la respuesta inflamatoria (30). Otras citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-7, factor estimulador de colonias granulocíticas, la proteína 10 inducida por interferón gamma [IP 10], MCP-1, MIP1A y TNF- α) se han observado en pacientes admitidos a unidades de cuidado crítico con COVID-19 (31).

La disfunción endotelial lleva a un estado procoagulable, a vasoconstricción y a inflamación local. Se ha encontrado acumulación de células inflamatorias y cuerpos de apoptosis en el endotelio del corazón, intestino delgado y pulmón. Es así como la endotelitis ha sido parte del desarrollo de eventos isquémicos en el intestino, el hígado y el corazón, por daño directo del virus, así como por inflamación endotelial difusa (32).

El compromiso pulmonar visto en los pacientes afectados por esta entidad muestra unas características muy importantes, en las que se destaca la presencia marcada de trombosis y hemorragia microvascular, asociadas con afectación alveolar y una respuesta inflamatoria desproporcionada en el intersticio. La liberación de citocinas parece afectar a los pacientes con condiciones severas, lo que perpetúa el daño a este nivel (33). La trombosis pulmonar desencadenada por el virus puede

ser una causa muy importante en el desenlace de esta enfermedad, más que la infección propiamente dicha. Se considera que la estrecha relación anatómica de los neumocitos tipo II y la vasculatura pulmonar, en un entorno caracterizado por una respuesta inflamatoria francamente aumentada, facilita un estado hipercoagulable. Este puede ser la causa de muerte de estos pacientes, y uno de los puntos críticos donde las intervenciones terapéuticas tempranas pueden mejorar el pronóstico de esos pacientes (34) (**Figura 7**).

La afectación a este nivel, dada por la respuesta inmunológica local, conlleva a una disminución de la oxigenación, que a su vez activa las vías de señalización, lo que favorece la producción de factores promotores de trombosis, como el factor inhibidor del activador de plasminógeno 1, mediado por el factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF) (35). Al establecer un círculo vicioso, que aumenta la producción de trombosis a este nivel, el HIF no solo estimula los factores protrombóticos, sino también la producción de mediadores proinflamatorios, como el TNF, la IL-1, la respuesta de crecimiento temprana 1 (EGR 1), que regula la formación del trombo, y los factores antitrombóticos, los cuales pueden predisponer a microhemorragias (34) (**Figura 8**).

La disminución de la actividad del interferón tipo I es otra de las hipótesis que se maneja, que puede estar relacionada con un estado hipercoagulable. Se cree que esta disminución de la activación de este interferón, que se observa con el aumento de la edad, se ha asociado con respuestas inmunes innatas desproporcionadas, asociadas con la activación de la vía NF κ B, así como con la elevación de IL-8 y con la expresión del factor tisular que, como se mencionó, activa la vía extrínseca de la cascada de la coagulación (34).

Hallazgos paraclínicos

Tang y colaboradores describieron el comportamiento de la coagulación en pacientes con neumonía por coronavirus. Los autores observaron valores significativamente altos de dímero D y productos de degradación de la fibrina, disminución relativamente modesta en el recuento de plaquetas y prolongación de los tiempos de coagulación (13).

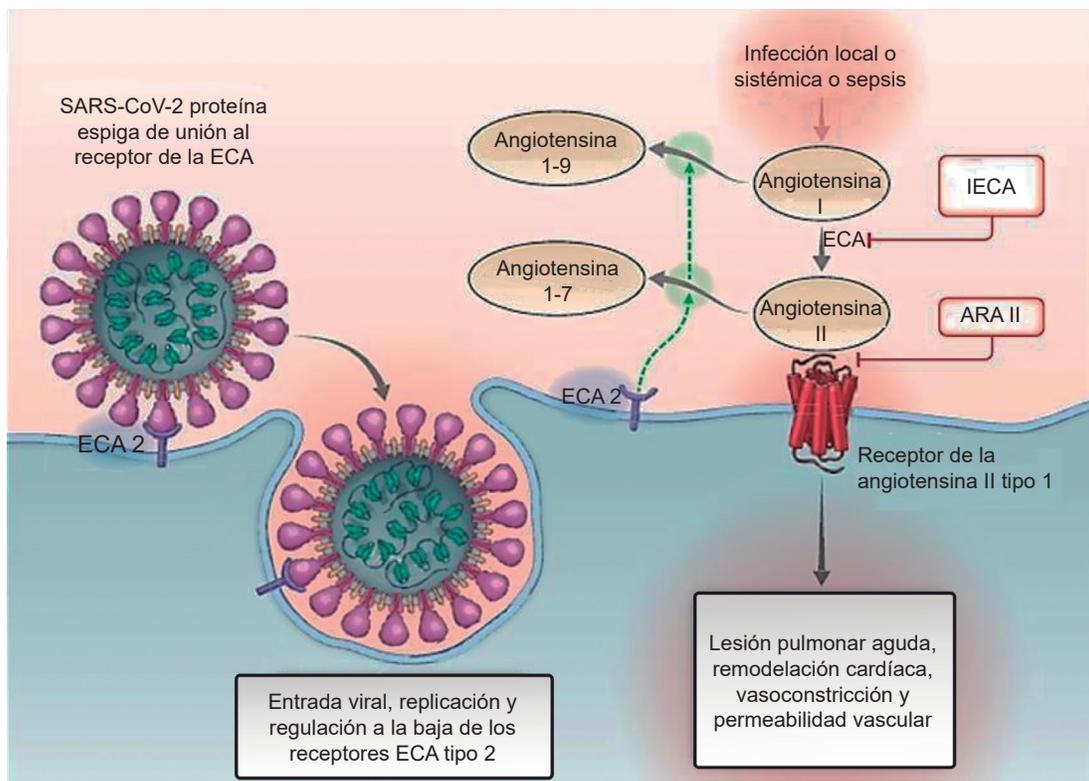


Figura 6. Mecanismo de ingreso a la célula del virus por medio del receptor ECA 2, lo que favorece la endocitosis del virus y la regulación a la baja, y aumenta las concentraciones de angiotensina II y sus efectos cardiolesivos (28).

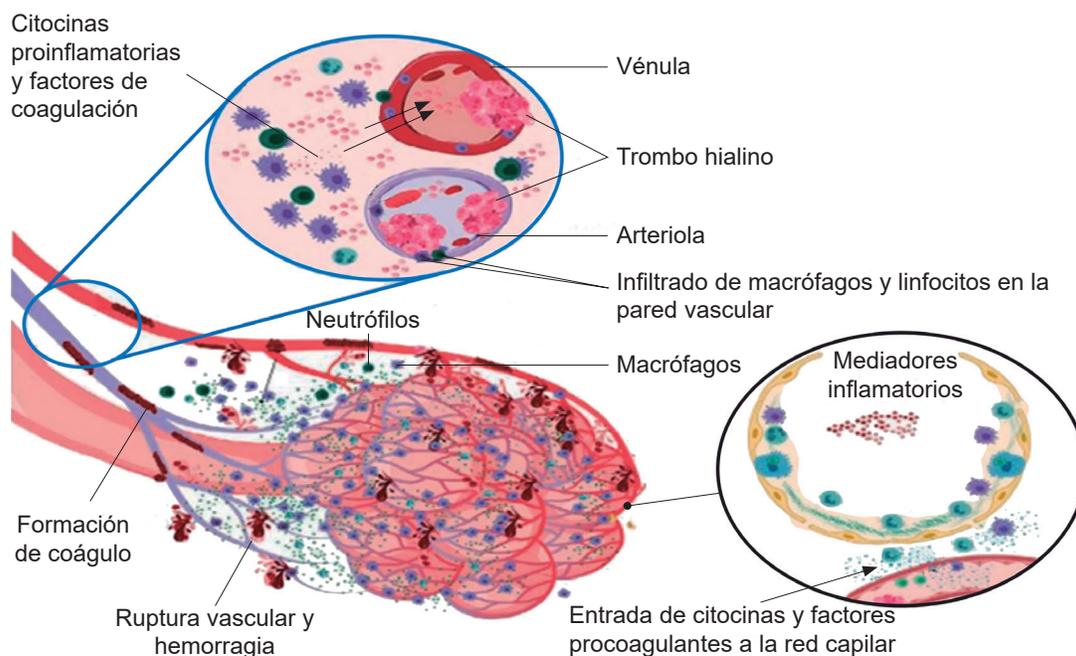


Figura 7. Imagen que demuestra el compromiso pulmonar mediado por citocinas proinflamatorias y factores procoagulantes en el intersticio y en la superficie de los neumocitos tipo II, lo que causa microtrombos inmunomediados. Se observa un extenso reclutamiento de macrófagos en el intersticio, similar al cuadro clínico del síndrome de activación de macrófagos. Asimismo, se observa el acceso a la red capilar de estos mediadores inflamatorios y factores procoagulantes (34).

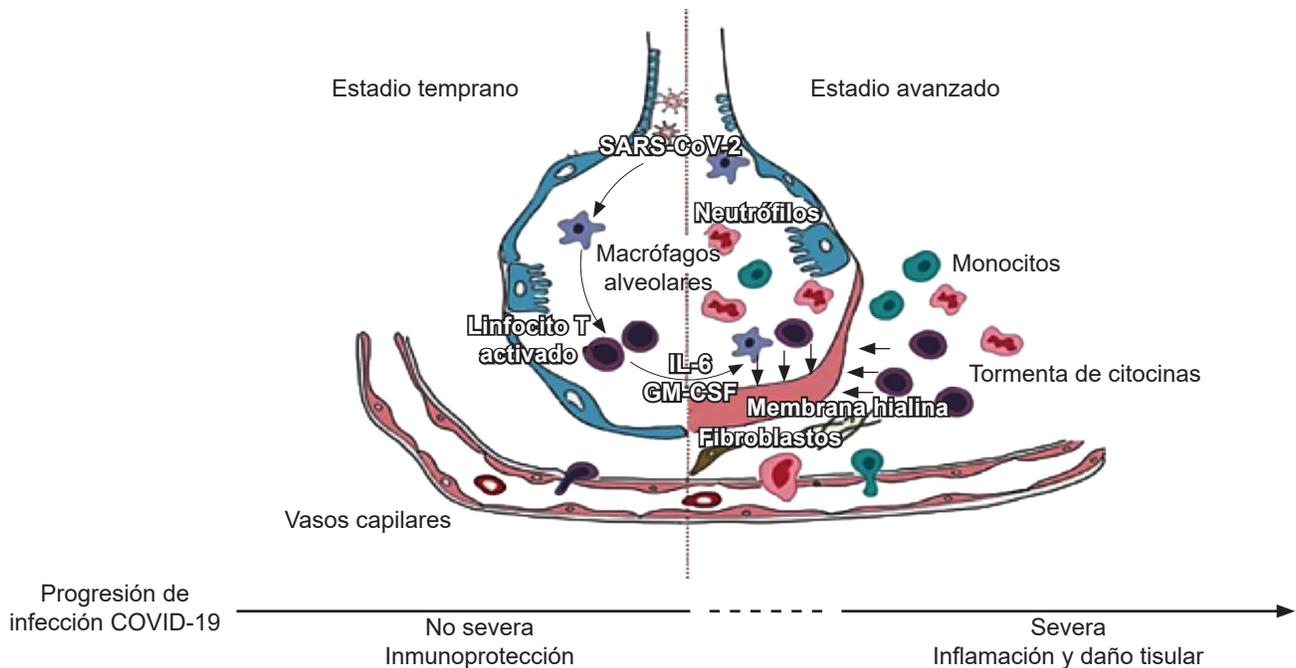


Figura 8. Respuesta inmunológica exagerada en el intersticio alveolocapilar, secundaria a la tormenta de citocinas (33).

Los factores que confieren un alto riesgo de desenlaces desfavorables son la presencia de linfopenia, ferritina elevada, lactato deshidrogenasa (LDH) elevado, albúmina baja y condiciones clínicas, como lo es una edad mayor de 60 años, severidad de la enfermedad al ingreso, establecida por la escala de SOFA mayor de 2 puntos, y comorbilidades concomitantes. Entre los anteriores resalta el dímero D, y se encuentran valores elevados en pacientes que requirieron manejo en unidad de cuidado crítico comparado con aquellos que no (2,4 mg/L frente a 0,5 mg/L), y valores $>1 \mu\text{g/mL}$ en el 81% de los no sobrevivientes en esta cohorte de pacientes, con un OR de 18,42 y $p = 0,0033$ (31, 36). Los valores mayores de $1,5 \mu\text{g/mL}$ se asociaron con mayor riesgo de presentar fenómenos tromboembólicos, con una sensibilidad del 85%, especificidad de 88,5%, valor predictivo positivo de 70,5% y un valor predictivo negativo de 94,7%, también estuvo elevado en los casos con complicaciones arteriales (5, 8).

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina, y su formación está mediada principalmente por tres enzimas: la trombina, el factor XIIIa y la plas-

mina. Normalmente, los productos de degradación de la fibrina (complejo E-dímero D) no son detectados en la circulación, sin embargo, fragmentos moleculares solubles de alto peso molecular que contienen dímero D están presentes en la CID y otras alteraciones tromboticas (37) (**Figura 9**).

Asimismo, es importante resaltar que los valores de dímero D incrementan con la edad. En adultos mayores de 60 años, inicialmente los valores superan los 500 ng/mL, y después de los 80, menos del 5% tiene un valor de dímero D negativo (38). En cuanto a las diferentes técnicas para medir el dímero D, aquellas con mayor sensibilidad son la prueba de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) y la prueba rápida cualitativa ELISA sobre otro tipo de pruebas (aglutinación por látex cuantitativa, semicuantitativa, entre otras). El valor predictivo negativo de esta prueba tiene tasas similares a estudios escenográficos normales o casi normales, así como a hallazgos negativos de Doppler de miembros inferiores en pacientes con sospecha de embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP) (39).

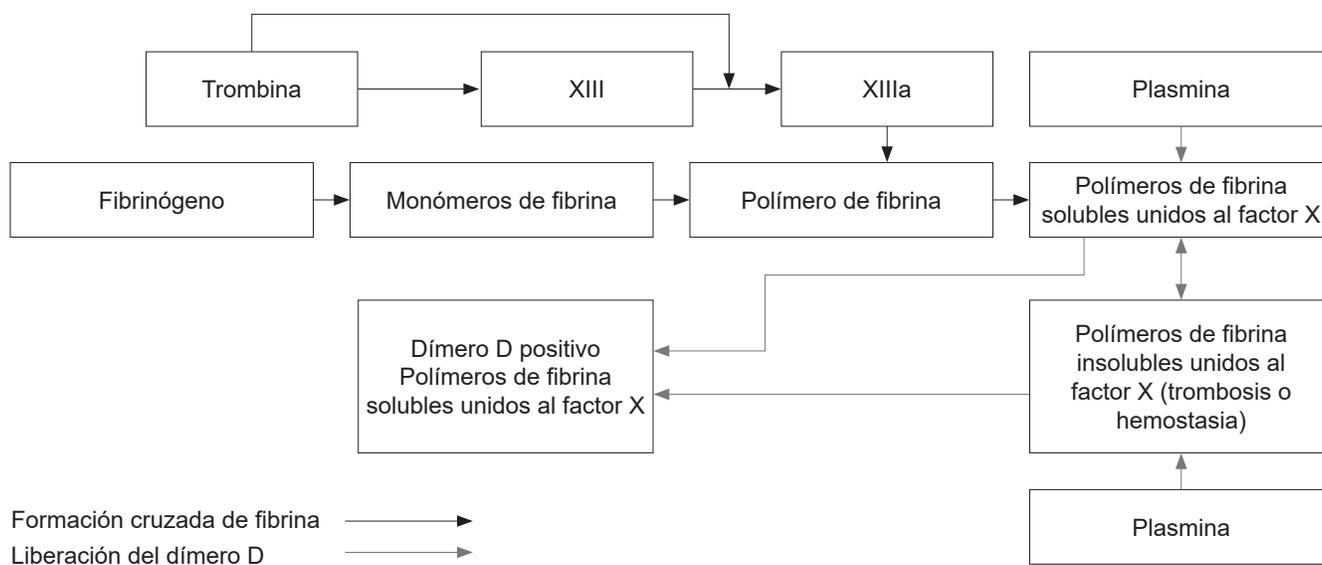


Figura 9. Formación del dímero D. Primero, la trombina se adhiere al fibrinógeno, lo que produce monómeros de fibrina. Se presenta activación del factor XIII, por medio de la trombina, este favorece la unión covalente entre los dominios D y la fibrina polimerizada. Por último, la plasmina rompe esta unión, lo que libera los productos de degradación de la fibrina y el dímero D (37).

El fibrinógeno es otro estudio paraclínico que se encontró alterado en los pacientes con COVID-19. Los valores disminuidos nos orientan a pensar que el paciente está con CID. Paradójicamente, en los pacientes con COVID-19, este parámetro tiene la tendencia a estar elevado, presumiblemente como una respuesta de fase aguda; sin embargo, se observó una disminución repentina en el fibrinógeno plasmático, en concentraciones inferiores a 1 g/L, poco antes de la muerte en varios pacientes en China (14).

Valores elevados de troponina también se han asociado con peores desenlaces en pacientes con o sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. A su vez, se relaciona con mayor presencia de coagulopatía, encontrándose mayor prolongación del TP, acortamiento de los valores de tromboplastina y valores significativamente altos de dímero D (27).

Se ha investigado sobre otras herramientas que le puedan ser útil al clínico para detectar precozmente esta coagulopatía. El uso de la tromboelastografía, que nos permite tener una visión más completa de la coagulación, evalúa la contribución de las plaquetas en la formación y resistencia del coágulo, que no se consi-

dera en la evaluación de rutina de la coagulación (TP y tiempo parcial de tromboplastina activado [aPTT]), y es de suma importancia en el paciente críticamente enfermo (40). Esta se volvió popular en los últimos años para la monitorización y manejo transfusional en cirugía mayor, trauma y hemofilia (41).

Panigada y colaboradores realizaron un estudio de tromboelastografía en 24 pacientes admitidos a la unidad de cuidado crítico. Se encontraron hallazgos consistentes con el estado de hipercoagulabilidad. Se observó una disminución de los valores de R y K, y un incremento de los valores del ángulo K y MA, hallazgos que discrepan de las características de los pacientes con CID secundaria a sepsis, pero que soportan un estado de hipercoagulabilidad asociado con un estado inflamatorio severo (42) (**Figura 10**).

Monitorización de la coagulopatía

La hipercoagulabilidad es un problema importante en pacientes con infección por COVID-19, el sistema hemostático se desplaza notablemente hacia el lado procoagulante en estos pacientes. Dada las características protrombóticas de estos pacientes, la ISTH propone

que se debe hacer un seguimiento estricto de los parámetros paraclínicos que puedan alarmar al médico, de forma temprana, de que el paciente está desarrollando CID. El reconocimiento anticipado lleva a establecer medidas oportunas y consecuentes, con el fin de disminuir la mortalidad de esta entidad. La monitorización del dímero D desde el ingreso es una herramienta muy útil para saber cómo se está afectando la hemostasia por la infección. Debemos tener en cuenta que a mayor edad y número de comorbilidades, el dímero D tenderá a valores más elevados, comparados con personas jóvenes sin preexistencias, a su vez, asociado con un aumento de la mortalidad en estos pacientes, como se mencionó previamente (43).

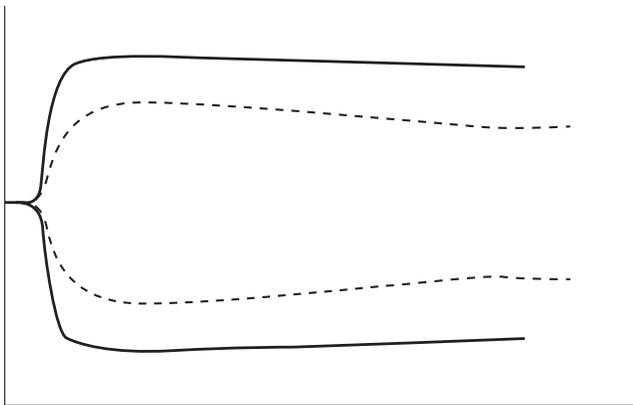


Figura 10. Las líneas de trazo representan los controles, mientras que las líneas continuas muestran a los pacientes con COVID-19 ($R = 5,5$ min; $K = 0,9$ min; ángulo $K: 78,8^\circ$; $MA = 88,8$ mm) (42).

Los otros estudios que se deben evaluar cuidadosamente son el TP, el PTT y el conteo plaquetario, dado su alto valor en cuanto a la toma de decisiones orientada por la escala CIS. Otros, como el fibrinógeno y los productos de degradación de la fibrina, nos pueden orientar sobre el grado de coagulación, consumo y activación hemostásico del paciente (18). Usando la evidencia disponible sugerimos monitorizar estos parámetros cada 48-72 horas. Consideramos que el seguimiento de estos parámetros de forma sistemática y de rutina debe tomarse como una herramienta fundamental para orientar la terapéutica de estos pacientes, en pro de medidas más agresivas en los pacientes que presentan empeoramiento de estos paraclínicos y evoluciones tórpidas o no satisfactorias en el entorno hospitalario y de cuidado crítico.

Tratamiento

Se ha demostrado que en la infección por virus SARS-CoV-2 (COVID-19), la coagulopatía severa se asocia con una alta mortalidad, que se evidencia principalmente por el incremento de los niveles de dímero D en estos pacientes, el cual es un marcador particularmente importante para este tipo especial de coagulopatía. En pacientes críticamente enfermos, la tromboprofilaxis con HBPM ha demostrado reducir el riesgo de eventos tromboembólicos, sin aumentar el riesgo de sangrado (44).

En el estudio realizado por Tang y colaboradores se demostró que el uso de la heparina puede impactar en la mortalidad de pacientes con infección severa por COVID-19. Se observó una reducción del 24,2% y del 19,6% en la mortalidad a 28 días en pacientes quienes cumplían con los criterios $CIS >4$ o dímero D >6 veces el valor normal; $CIS \geq 4$ (40,0% frente a 64,2%; $P = 0,029$) en pacientes tratados con heparina frente a aquellos que no, respectivamente; el caso del dímero D elevado fue de 32,8% frente a 52,4%; $P = 0,017$) (45). Es de resaltar que el principal medicamento utilizado en este estudio fue la HBPM, en dosis de tromboprofilaxis (40-60 mg SC día).

La Sociedad Europea de Radiología y de Imágenes Torácicas sugiere el uso de la angiotomografía para descartar el embolismo pulmonar en pacientes con requerimiento de oxígeno, con una extensión de la enfermedad limitada, así como realizársela inmediatamente si los hallazgos tomográficos no explican la severidad de la falla respiratoria. Bompard y colaboradores reportaron 137 pacientes, a quienes se les realizaron angiotomografías de tórax. El 53% de este grupo fue de pacientes hospitalizados, todos ellos recibiendo tromboprofilaxis con enoxaparina 40 mg SC día. Se les realizó el estudio imagenológico por deterioro clínico y aumento de los parámetros ventilatorios (en pacientes en la unidad de cuidado crítico), y se encontró una tasa de embolismo pulmonar, 50% en el subgrupo de UCI, de forma llamativa, sin conferir un aumento significativo de la mortalidad en este grupo de pacientes con respecto al total de estudiados (13% frente a 12%) (46).

La recomendación actual por la ISTH es de profilaxis tromboembólica a todos los pacientes que requieren

hospitalización, a menos que exista contraindicación (sangrado activo o plaquetas <25 000). Se recomienda HBPM sobre heparina no fraccionada (HNF), a menos que exista alto riesgo de sangrado, fondaparinux, en el marco de una trombocitopenia inducida por heparina, aunque no está claro si este medicamento tiene los beneficios antiinflamatorios postulados de la heparina. En caso de contraindicación para el uso de anticoagulantes se deberá usar trombotprofilaxis mecánica (47). El consenso chino recomienda iniciar anticoagulación con HNF o HBPM en pacientes con COVID-19 severo y disfunción de la coagulación, definida como *overt DIC* >5 puntos o *Chinese DIC scoring system (CDSS)* >7 puntos hasta que el dímero D retorne a sus valores normales. Se deben monitorizar las dosis de acuerdo con los niveles de actividad antiXa, con un objetivo entre 0,6-1 UI/mL para mantener los niveles de la actividad de la antitrombina III (ATIII) por encima del 80% (48) (**Figura 11**).

En los pacientes que ya vienen recibiendo anticoagulación oral con antagonistas de vitamina (AVK) o anticoagulantes orales directos, que requieran manejo intramural,

tomando en consideración las interacciones farmacológicas de estos medicamentos, inclusive con tratamiento para esta infección, la vida media y características farmacocinéticas, cambios en la dieta, disfunción hepática o renal y la posibilidad de requerimiento de intervenciones urgentes, se recomienda reemplazar los anticoagulantes orales por heparina parenteral, con la excepción de los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o biológicas recientes, en donde los AVK siguen siendo el medicamento de elección, a menos que mantener esta terapia confiera mayores riesgos para el paciente (49).

La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia recomienda administrar trombotprofilaxis a todos los pacientes hospitalizados sin factores de riesgo, con dosis ajustada al peso del paciente y la función renal, y recomiendan dosis mayores, por ejemplo, enoxaparina 1 mg/kg/día o 0,5 mg/kg/día con TFG <30 mL/min, si los pacientes presentan uno o más factores de riesgo de trombosis (COVID-19 severo y PCR >150 mg/dL, dímero D >1500 ng/mL, ferritina >1000 ng/mL, linfopenia <800 x 106/L, IL-6 >40 pg/mL, o en pacientes que no cumplen los criterios para COVID-19 severo y

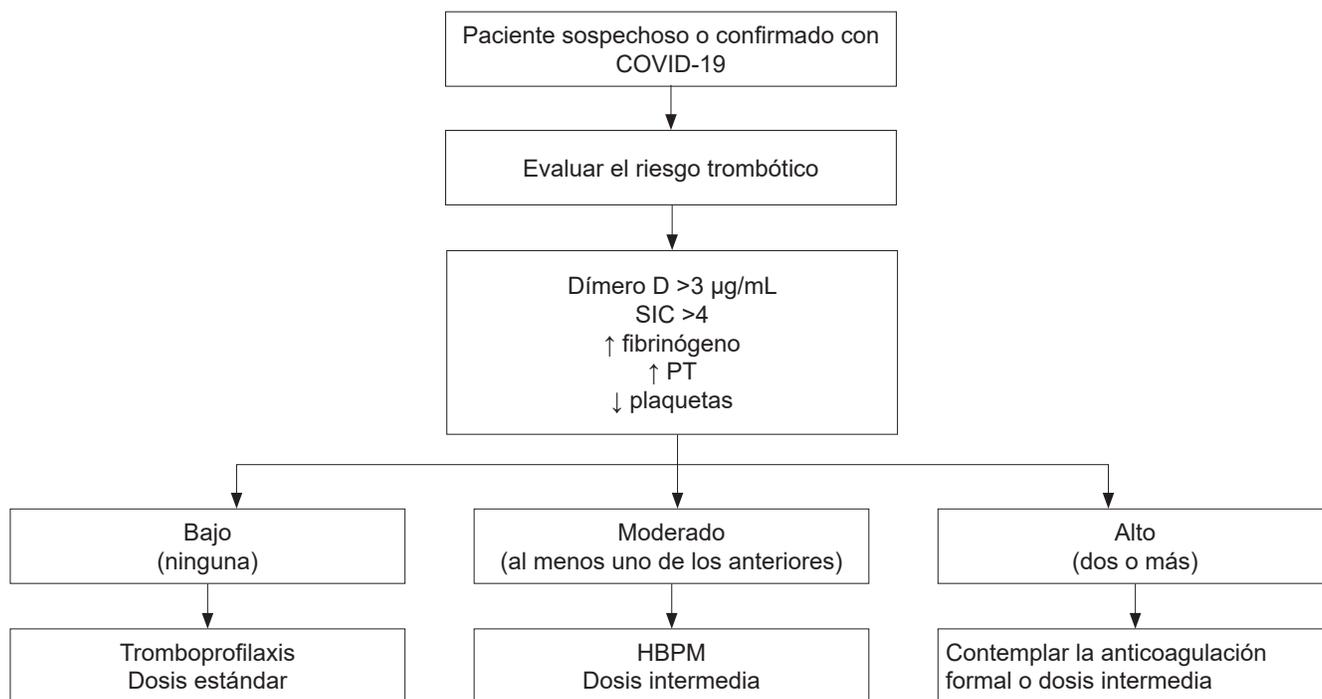


Figura 11. Trombotprofilaxis de acuerdo con el riesgo trombotico.

dímero D >3000 ng/mL, antecedentes personal o familiar de enfermedad trombotica venosa, trombofilia, cirugía reciente, gestación o terapia hormonal) (50).

Con base en lo anterior, en el abordaje terapéutico de los pacientes con COVID-19 consideramos que toma un papel importante la anticoagulación, sin embargo, aun sin evidencia, por la ausencia de estudios que comparen una estrategia de anticoagulación frente a la tromboprolifaxis en los pacientes con alto riesgo de desarrollo de eventos tromboticos, sin poder documentar un evento tromboembólico, se debe realizar una evaluación sistemática de estratificación de riesgo a todos los pacientes con sospecha o casos confirmados de infección desde el ingreso, y durante su estancia hospitalaria, en sala general o en la unidad de cuidado crítico. Cuando se presente evolución tórpida, refractaria al manejo convencional, se deben descartar

complicaciones asociadas, como la embolia pulmonar, y contemplar la posibilidad de iniciar precozmente la HBPM en dosis de anticoagulación, aun en casos en que no se haya confirmado un evento tromboembólico subyacente (**Figura 12**).

Dado lo anterior, se plantea el siguiente algoritmo terapéutico, donde en pacientes con bajo riesgo trombotico se recomienda una dosis estándar de HBPM, de acuerdo con el peso; pacientes con riesgo moderado, que para nosotros se considera cualquier paciente con o sin antecedentes que aumenten el riesgo trombotico y al menos uno de los laboratorios de perfil de hemostasia alterado, se benefician de HBPM en dosis intermedias; y pacientes con 2 o más de estos marcadores alterados se sugiere monitorizar, de acuerdo con el riesgo de sangrado que presente el paciente al inicio de anticoagulación formal.

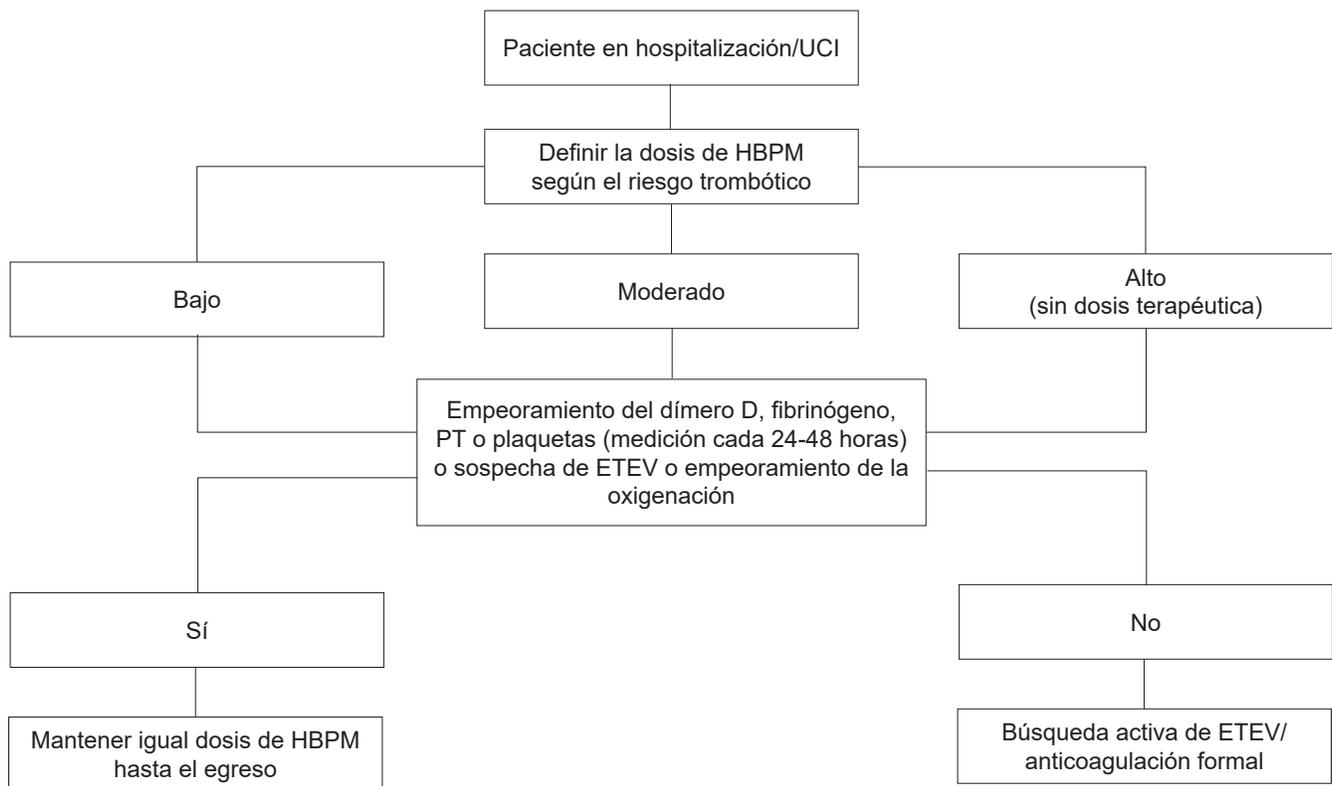


Figura 12. Monitorización de parámetros de coagulación y propuesta de conducta terapéutica, según sea el caso. HBPM: heparina de bajo peso molecular; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 2. Dosis de enoxaparina

Dosis HBPM
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dosis profiláctica:</i> <80 kg: 40 mg/24 horas • >80 kg: 60 mg/24 horas • <i>Dosis intermedia:</i> 1 mg/kg cada 24 horas o 0,5 mg/kg cada 12 horas • <i>Dosis terapéutica:</i> 1 mg/kg cada 12 horas o 1,5 mg/kg/día • Si TFG <30 mL considere reducir la dosis 50%; uso de HNF; medir los niveles antiXa

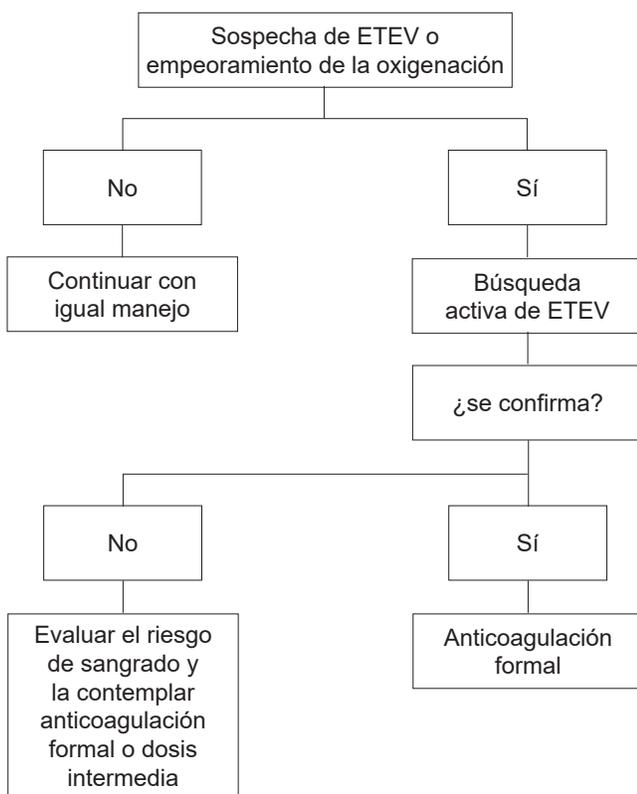


Figura 13. Evaluación de riesgo de ETEV asociada.

Tromboprofilaxis extendida

Los factores de riesgo de la trombosis en pacientes con enfermedad médica aguda, como la edad mayor de 75 años, cáncer, evento tromboembólico previo, infección aguda o enfermedad respiratoria crónica, conllevan un riesgo aun mayor de presentar eventos tromboembólicos (51). Se ha demostrado que en pacientes con alto riesgo, la mayoría de los eventos ocurre dentro del primer trimestre, después de su salida del hospital, con una tasas entre 6% y 9%, con 3 o 4 factores de riesgo, respectivamente (52, 53).

En la evidencia disponible, la tromboprofilaxis extendida con anticoagulantes directos ha demostrado que el uso de rivaroxabán (estudios MAGELLAN y MARINER) y apixabán (estudio ADOPT) no disminuyen significativamente el riesgo de eventos tromboembólicos, y sí aumentan el riesgo de sangrado. El estudio con betrixabán (estudio APEX) tuvo resultados positivos en cuanto a la reducción de eventos tromboembólicos, sin aumentar el riesgo de sangrado mayor, sin embargo, en el país no se cuenta con este medicamento. En conclusión, se podría realizar profilaxis extendida en pacientes con alto riesgo de trombosis, bajo riesgo de sangrado con enoxaparina de 7 a 14 días (54-58) (Tablas 2 y 3; Figura 13).

Tabla 3. Factores de riesgo de sangrado (59)

Factores de riesgo de sangrado
<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de sangrado • Edad >65 años • Sangrado previo • Cáncer • Falla renal • Falla hepática • Trombocitopenia • ACV previo • Diabetes • Anemia • Tratamiento antiplaquetario • Comorbilidad y reducción de la capacidad funcional • Cirugías recientes • Caídas frecuentes • Abuso de alcohol • Uso de AINE
<p>Riesgo estimado</p> <p><i>Bajo riesgo:</i> 0 factores de riesgo</p> <p><i>Riesgo moderado:</i> 1 factor de riesgo</p> <p><i>Riesgo alto:</i> >2 factores de riesgo</p>

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Conclusiones

El virus SARS-CoV-2 es un coronavirus que, hasta la fecha, no había presentado salto a la especie humana. Es por ello por lo que su expresión como enfermedad (COVID-19) constituye un problema médico grave, potencialmente mortal y sin precedentes, excepto las graves epidemias por SARS-CoV-1 y MERS.

Los mecanismos de transmisión, el tratamiento potencial y su historia natural son aún campos no bien

definidos, y representan unos de los más grandes retos en la era moderna. La alta infectividad interpersonal, a través de fómites contaminados, ha mostrado ser un factor crítico, que justifica la pandemia actual. La variedad del espectro clínico de presentación y la ausencia de tratamiento específico imponen grandes dificultades diagnósticas y terapéuticas, que se traducen en una sobrecarga y saturación de la oferta actual de los sistemas hospitalarios de salud. Su alta tasa de contagio, su impacto sobre las sociedades, las grandes pérdidas, tanto humanas como económicas, han hecho de esta enfermedad el foco de nuestra atención.

Fisiopatológicamente, el COVID-19 puede tener un compromiso multisistémico muy variado en la gravedad de la presentación. Como se ha descrito, en los pacientes con infecciones severas, el sinergismo de una respuesta inmunitaria innata y la alteración de la hemostasia llevan a los pacientes a desenlaces poco alentadores. De los pacientes que requieren manejo en la unidad de cuidado crítico se ha demostrado una mayor tasa de eventos trombóticos (6, 58). La mayoría de estos pacientes se presentan con niveles muy elevados de dímero D, fibrinógeno, modesto descenso de plaquetas y prolongación del TP, así como marcadores más específicos, como la actividad del factor de Von Willebrand, factor VIII y anticoagulante lúpico (58).

Es de resaltar que el comportamiento de esta coagulopatía difiere de la CID asociada con sepsis; en donde, los estudios del uso de anticoagulación con heparina han mostrado un impacto en la mortalidad. Es claro que esta enfermedad se asocia con un estado hipercoagulable y, como tal, deberíamos implementar acciones para la detección temprana y la monitorización frecuente de estos pacientes, ante el alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, como la trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar y la trombosis arterial.

Consideramos iniciar dosis mayores de las usuales para el caso de la tromboprolifaxis, como lo recomienda la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, así como la implementación de anticoagulación formal en pacientes con alto riesgo trombótico, en donde se

documente aumento progresivo de los valores de dímero D, empeoramiento clínico, sospecha de una complicación tromboembólica asociada e, inclusive, en casos seleccionados, donde el fenotipo procoagulable del paciente, aun si no se haya podido documentar dicho evento, confiera un alto riesgo de presentar estos eventos, ya que se considera que cuando este se manifiesta significa un estado inflamatorio avanzado, con cambios, en su mayoría irreversibles, que aumentan la mortalidad de estos pacientes.

Hace faltan estudios formales, en donde se pueda evaluar objetivamente esta terapia. Entre tanto, nuestra recomendación es no descartar la anticoagulación como una medida terapéutica en ese subgrupo de pacientes con infección severa con COVID-19, que muestra un fenotipo protrombótico, y en el cual el riesgo de sangrado es bajo o moderado, dependiendo del contexto en el que nos encontremos.

Es muy relevante enfatizar que desconocemos numerosos aspectos fundamentales del virus y la enfermedad en el momento de realizar esta revisión. Por ello, es posible caer en *argumentum ad ignorantiam*, al igual que otros autores, una falacia de sostener la verdad (o falsedad) de una proposición, alegando que no existe prueba de lo contrario. Muchos de los conceptos aquí descritos son, de hecho, una extensión de lo conocido en otros escenarios o deducciones fisiopatológicas, que no tiene fundamento objetivo en todos los casos. Quienes argumentamos de esta manera en el presente artículo no basamos todos los conceptos en evidencia médica, por ausencia de la misma, pero respondemos a la necesidad de tomar posiciones médicas consensuadas ante el dramático problema del COVID-19. En consecuencia, debemos reconocer y lidiar humildemente con que mucha de la literatura actual referente al COVID-19 se basa en esta falacia de ignorancia. Apelar a que “la ausencia de prueba no es prueba de ausencia” de validez de una propuesta médica, refleja la posición desesperada y obligada, mientras logramos disponer de evidencia científica contrastada y válida.

Referencias

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- 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):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- European Centre for Disease Prevention and control [Internet]. 2020. COVID-19 pandemic. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>
- Revista Semana [Internet]. Coronavirus en Colombia hoy 4 de junio: cifra de recuperados sube a 12.921. 2020. Disponible en: <https://www.semana.com/casos-coronavirus-colombia-hoy-1087-muertos-35120-contagiados-4-de-junio/676304/>
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-4. Doi: 10.1111/jth.14830.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002. Doi: 10.1111/jth.14888.
- Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: Main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015;19(1):1-9. doi: 10.1186/s13054-015-1003-9.
- Yan Z, Wei C, Meng X, Yuanjie L, Yang Y, Jing Z, et al. Análisis clínico de 7 casos de nueva neumonía grave por coronavirus complicada con isquemia de extremidades. *Chinese J Hematol*. 2020;(41). Doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006(5).
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. Doi: 10.1056/NEJMc2009787.
- 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(6):683-90. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1135-40. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
- Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1517-9. doi: 10.1111/jth.14844.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7. doi: 10.1111/jth.14768.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-40. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):786-7. doi: 10.1111/jth.14781.
- Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131(8):845-54. doi: 10.1182/blood-2017-10-804096.
- Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):89-95. doi: 10.1055/s-0039-1694995.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*. 2009;145(1):24-33. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x>.
- Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, Yuhara H, Fujimi S. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):518-30. doi: 10.1111/jth.13230.
- Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1327-30.
- Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989-94. doi: 10.1111/jth.14578.
- Iba T, Di Nisio M, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: A retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):1-7. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507.
- Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses*. 2020;142:109743. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109743.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krueger N, Mueller MA, Drosten C, Poehlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. 2020;2020.01.31.929042. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>.

26. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
27. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
28. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-9. doi: 10.1056/NEJMsr2005760.
29. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431-40. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
30. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1020-2. doi: 10.1111/jth.14821.
31. 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.
32. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
33. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451-4. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
34. McGonagle D, O'Donnell J, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy (PIC) in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020;2019(20):1-9. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
35. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019;181:77-83. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
36. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
37. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878-87. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.
38. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J.* 2007;37(9):607-13. doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01388.x.
39. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):589-607. doi: 10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00005.
40. Trapani LM. Thromboelastography: Current applications, future directions. *Open J Anesthesiol.* 2013;03(01):23-7. doi: http://dx.doi.org/10.4236/ojanes.2013.31007.
41. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev.* 2012;26(1):1-13. doi: 10.1016/j.tmr.2011.07.005.
42. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, 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(7):1738-42. doi: 10.1111/jth.14850.
43. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. doi: https://doi.org/10.1111/jth.14810.
44. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999;341(11):793-800. doi: 10.1056/NEJM199909093411103.
45. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.14817.
46. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2020;57(1). doi: 10.1183/13993003.01365-2020.
47. Kreuziger LB, Lee A, Garcia D, Cuker A, Cushman M, DeS- ancho M, et al. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. 2020. Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
48. Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res.* 2020;7(1):19. doi: 10.1186/s40779-020-00247-7.
49. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med.* 2020;(0123456789):3-5. doi: 10.1007/s11739-020-02331-1.
50. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia [Internet]. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes. 2020. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
51. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: Analysis of

- the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):963-8. doi: 10.1001/archinte.164.9.963.
52. Hull RD, Merali T, Mills A, Stevenson AL, Liang J. Venous thromboembolism in elderly high-risk medical patients: Time course of events and influence of risk factors. *Clin Appl Thromb.* 2013;19(4):357-62. doi: 10.1177/1076029613481105.
 53. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1471-5. doi: 10.1001/archinte.167.14.1471.
 54. Dalen JE, Stein PD, Plitt JL, Jaswal N, Alpert JS. Extended thromboprophylaxis for medical patients. *Am J Med.* 2020;133(1):9-11. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.05.050.
 55. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013;368(6):513-23. doi: 10.1056/NEJMoa1111096.
 56. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med.* 2018;379(12):1118-27. doi: 10.1056/NEJMoa1805090.
 57. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
 58. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020:1-10. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
 59. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

El cuidado crítico en el paciente con COVID-19

Critical care in the patient with COVID-19

CARMELO DUEÑAS-CASTEL, MD¹, GUILLERMO ORTIZ-RUIZ, MD¹, MANUEL GARAY-FERNÁNDEZ, MD¹

Criterios de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI)

A comienzos de la pandemia se planteó que la mortalidad se relacionaba de forma inversa con la disponibilidad de recursos sanitarios. Debido a esto se buscó expandir las camas de cuidado intensivo y el número de ventiladores disponibles antes del pico. Si bien tal conducta ha sido cuestionada, está claro que resulta fundamental contar con una herramienta que permita seleccionar a los pacientes que requieren manejo en UCI, con base en una predicción de morbimortalidad.

Por tratarse de una neumonía, en la gran mayoría de los casos, los lineamientos del Ministerio de Salud y el consenso de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) propusieron los criterios de la *American Thoracic Society* (ATS) del 2007. Así, la presencia de un criterio mayor o tres criterios menores justificarían el ingreso a UCI (**Tabla 1**):

- *Criterios mayores*: necesidad de ventilación mecánica, presencia de choque séptico
- *Criterios menores*: frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm; presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 250 ; compromiso multilobar; confusión/desorientación; $\text{BUN} \geq 20$ mg/dL; leucopenia $< 4000/\text{mm}^3$; presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg; hipotensión que requiere aporte intensivo de líquidos; temperatura central < 36 °C; plaquetas $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Por otro lado, la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI) propuso la escala NEWS como herramienta práctica, basada en parámetros clínicos fáciles de evaluar. Una sumatoria de puntos mayor o igual de 7 sería el criterio para ingreso a UCI (1). Está claro que la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) requiere un ajuste, dependiendo de la altura sobre el nivel del mar en que se encuentre (2).

¹Médico especialista en Medicina Interna y Neumología, miembro del Comité de Cuidado Crítico de la Asociación Colombiana de Neumología.

Autor de correspondencia:
Carmelo Dueñas-Castell, MD.
Correo electrónico:
crde2001@gmail.com
Recibido: 20/06/2020
Aceptado: 01/07/2020

Tabla 1. Criterios de ingreso a la unidad de cuidado intensivo

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

Oxigenoterapia

Las recomendaciones para suministrar oxígeno al paciente crítico con COVID-19 han surgido de guías publicadas antes y durante la pandemia. Estas se pueden resumir en las siguientes recomendaciones generales (1, 3, 4-6):

- Suministrar oxígeno a pacientes con COVID-19 para lograr metas mayores de 94%.
- Iniciar oxígeno a 4-5 L/minuto, y valorar el flujo para mantener la $\text{SaO}_2 > 93\%$ durante la reanimación, o usar máscara facial con bolsa de reservorio (10-15 L/min), si el paciente está en condición crítica.
- Una vez el paciente se encuentre estable, la meta de SaO_2 es $>90\%$ en adultos, y $>92\%-95\%$ en embarazadas.

Medicamentos

Desde el principio de la pandemia se reportó que la fisiopatología del COVID-19 se caracterizaba por etapas que esquemáticamente se podrían resumir en una inicial, con una alta carga viral, seguida por un segundo período de hiperinflamación, que podría generar una tormenta de citocinas (**Figura 1**).

Con base en ello se plantearon medicamentos antivirales para la infección temprana e inmunosupresores para los estadios más avanzados (7, 8). Tales intervenciones se usaron sin tener mayor evidencia, con el único soporte de la plausibilidad biológica, y con

base en estudios clínicos controlados, como el RECOVERY y el SOLIDARITY, en los que se demostraron que no generaban beneficio alguno comparado con el cuidado estándar en la UCI, y que, además, podrían generar eventos adversos (7-10). Luego de varios meses de pandemia, al enfrentar a pacientes críticos solo existe evidencia para el uso rutinario de dexametasona 6 mg/día IV en pacientes hipoxémicos o en ventilación mecánica por 10 días, o hasta que se logre el egreso hospitalario (11).

En junio de 2020 se publicaron los resultados preliminares de uno de los grupos del ensayo clínico del estudio RECOVERY (11). En este estudio se compararon 2104 pacientes asignados al azar para recibir dexametasona frente a 4321 pacientes asignados simultáneamente al tratamiento habitual. Los pacientes se asignaron en una proporción de 2:1 al tratamiento estándar o habitual o al tratamiento habitual más 6 mg de dexametasona 1 vez al día (oral o intravenosa), durante un máximo de 10 días (o hasta el alta, si es antes). 454 (21,6%) pacientes asignados a la intervención con dexametasona y 1065 (24,6%) pacientes asignados al tratamiento habitual fallecieron a los 28 días (índice de frecuencia ajustada por edad [RR 0,83; IC 95% 0,74 a 0,92; $P < 0,001$]).

Las reducciones de la tasa de mortalidad proporcional y absoluta variaron significativamente, dependiendo del nivel de soporte respiratorio en el momento de la aleatorización ($p < 0,001$). El uso de dexametasona redujo la mortalidad a los 28 días un 35% en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (RR

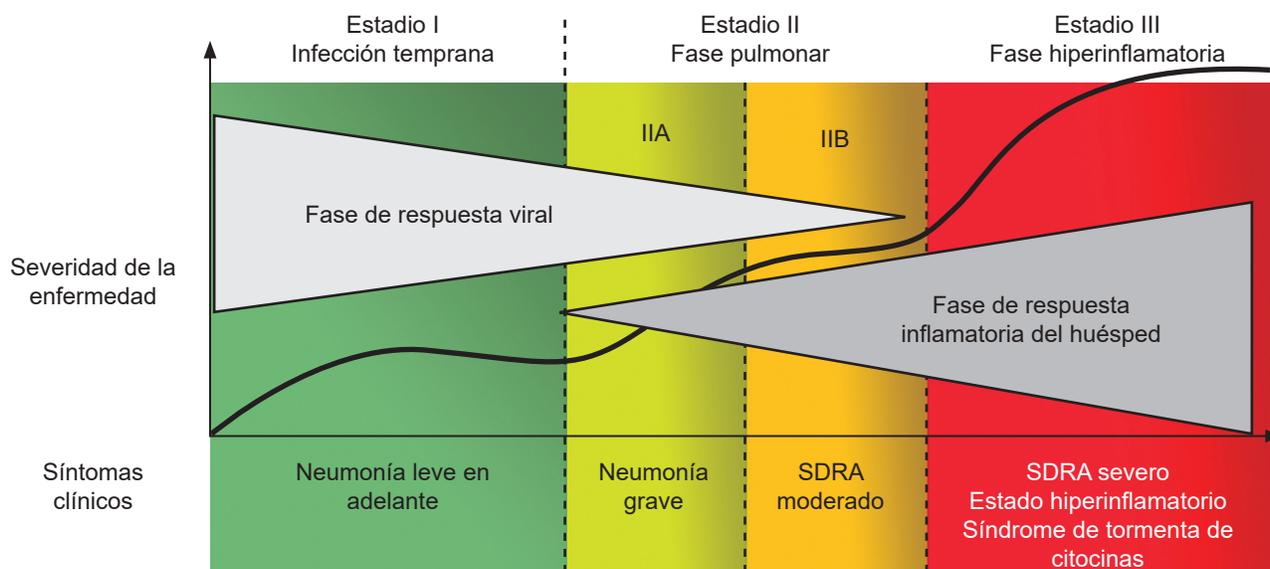


Figura 1. Resumen esquemático de las etapas, que va desde una etapa inicial, con una alta carga viral, seguida por un segundo período de hiperinflamación.

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

0,65; IC 95% 0,51 a 0,82; $p < 0,001$) y 20% en pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (RR 0,80; IC 95% 0,70-0,92; $p = 0,002$). Sin embargo, no hubo evidencia de beneficio entre aquellos pacientes que no estaban recibiendo soporte respiratorio (RR 1,22; IC 95% 0,93-1,61; $p = 0,14$). La evaluación de grupos específicos define un beneficio de la intervención con dexametasona en pacientes menores de 70 años (RR 0,64; IC 95% 0,52-0,78) con más de 7 días de síntomas (RR 0,68; IC 95% 0,58-0,80).

En este grupo de pacientes se ha planteado la discusión sobre la alta frecuencia de hipercoagulabilidad y enfermedad tromboembólica; de allí derivan propuestas de anticoagulación. Esto no ha sido confirmado, y la mayoría de guías recomiendan iniciar la profilaxis tromboembólica en todo paciente crítico, a menos que haya contraindicación (1, 3, 12, 13). Hasta el momento no hay acuerdo sobre el uso de dosis más altas o anticoagulación plena, esto debería estar sujeto a una evaluación individual que considere el riesgo/beneficio.

Medidas no invasivas

Dada la severidad de la hipoxemia, que predomina en los pacientes con COVID-19 severo, se han busca-

do diversas estrategias. Hace más de 50 años se planteó que la posición prona (PP) mejoraba la oxigenación en pacientes con falla respiratoria hipoxémica (14).

La mejoría en la oxigenación que produce la PP es multifactorial, ya que genera cambios en la distribución de la ventilación alveolar; mejora el tamaño alveolar; optimiza la relación ventilación/perfusión; puede reducir la lesión pulmonar inducida por el ventilador (especialmente barotrauma y atelectrauma); y mejora el desempeño del ventrículo derecho al aumentar el retorno venoso y reducir la poscarga y la resistencia vascular pulmonar (15).

Antes de la pandemia ya se había planteado el beneficio de la PP en pacientes no intubados al mejorar la oxigenación, y probablemente evitar la intubación (16, 17). Con el comienzo de la pandemia por COVID-19, y ante las limitaciones en disponibilidad de ventiladores y la aparente alta mortalidad en ventilación mecánica invasiva, se presentaron experiencias de PP en pacientes conscientes no intubados (1, 18, 19).

Al comienzo de la pandemia, y ante los riesgos de contagio por generación de aerosoles, varias guías generaron alertas para evitar el uso de la cánula de alto

flujo (CAF) y la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (5, 6). Está claro que ambas medidas producen dispersión de aerosoles, por tanto, lo ideal es realizarlo en salas de presión negativa (1, 3, 5, 6, 13); sin embargo, dado que se ha demostrado que la dispersión de aerosoles es limitada, con el uso de elementos de protección personal (EPP) adecuados los riesgos se reducen notoriamente (20, 21). Más aún cuando se le coloca una mascarilla quirúrgica o de uso médico con CAF al paciente, y se usa doble filtro en los circuitos del ventilador en VMNI (1, 3, 5, 6, 13).

La experiencia de PP en pacientes no intubados en el escenario de la pandemia ha crecido; de ella se puede concluir que, en general, es bien tolerada; es una intervención simple y de bajo costo; genera beneficios en la oxigenación; puede retardar el deterioro respiratorio en pacientes seleccionados; puede emplearse unida con estrategias de oxigenación no invasiva, como la CAF y la VMNI. Ante ello, la PP en pacientes con respiración espontánea no intubados podría considerarse como una estrategia ante el riesgo de que la pandemia desborde los servicios de salud, especialmente en entornos con recursos limitados. Sin embargo, al implementarse se debe garantizar un adecuado seguimiento, y una estricta monitorización clínica, para demostrar una mejoría de oxigenación y control de los signos de dificultad o esfuerzo inspiratorio marcado, evitar la lesión pulmonar autoinducida, el retardo en la intubación y el posible riesgo en incrementar la mortalidad. Por todo lo anterior se requiere mayor evidencia para demostrar en qué tipo de pacientes puede ser beneficiosa.

El uso de la CAF, con o sin PP, cuenta con bastante experiencia en pacientes con COVID-19 y falla respiratoria hipoxémica (22). Además, se ha implementado el índice ROX como indicador sencillo y disponible para la toma de decisiones en pacientes con CAF. Así, un índice ROX elevado (generalmente por encima de 4,88 a las 2, 6 y 12 horas) se asocia con el éxito de la CAF, mientras que un índice ROX reducido (<2,85 a las 2 horas; <3,47 a las 6 horas; o <3,85 a las 12 horas) se asociaría con fracaso, e indicaría la necesidad de intubación inmediata (22-24).

$$\text{Índice ROX} = (\text{SpO}_2/\text{FiO}_2)/\text{FR}$$

La alta mortalidad asociada con la ventilación mecánica invasiva descrita inicialmente, hizo considerar a muchos el uso de las anteriores estrategias no invasivas para evitar la intubación (25). Gran discusión surgió entre dos grupos con tendencias totalmente diferentes, por un lado, quienes pretendían evitar la intubación y la posible lesión inducida por el ventilador; y por el otro, quienes proponían la intubación temprana para evitar la posible lesión pulmonar autoinducida, asociada con un esfuerzo inspiratorio marcado (26, 27).

Intubación

En medio de la pandemia está claro que el impacto que tiene la ventilación mecánica invasiva en reducir la mortalidad es mucho mayor en pacientes jóvenes, y que esto se disminuye notoriamente con la edad y las comorbilidades del paciente. Sin embargo, la decisión de intubación debe basarse en una juiciosa evaluación de riesgo/beneficio, y la falla respiratoria en COVID-19 puede manejarse igual que la ocasionada por otras etiologías (25, 28).

La experiencia inicial en China sugirió criterios clínicos de intubación validados antes de la pandemia, como frecuencia respiratoria >30 rpm; disociación toracoabdominal; hipoxemia $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ mm Hg; no mejoría a pesar de manejo; >2 horas de VMNI y CAF, si la condición ha empeorado o si se prevé que empeore (29, 30).

A continuación, se muestra un resumen de las recomendaciones de la mayoría de guías sobre el momento de la intubación (1, 3, 13, 29-32):

- Contar con adecuado EPP, como mascarilla N95, protección ocular, overol, doble guante largo, careta.
- Lista de chequeo diligenciada.
- Insumos, como bandeja, guía metálica, varios tubos, succión, capnografía.
- Evaluar volemia; considerar un bolo de 4 mL/kg.
- Preoxigenar con dispositivo el filtro y la máscara sin ventilar.

Medicamentos:

- *Paciente estable*: fentanilo (1,5 µg/kg) más lidocaína (1,5 mg/kg) más propofol (1-2 mg/kg) más rocuronio (1,2 mg/kg) o succinilcolina (1-1,5 mg/kg).
- *Paciente inestable*: ketamina (1,5 mg/kg) más fentanilo (1,5 µg/kg) más rocuronio (1,2 mg/kg) o succinilcolina (1,5 mg/kg).
- Noradrenalina (0,04 µg/kg/min), considerar temprano.
- Tener lista atropina.

Lista de chequeo (1, 3, 13, 29-32):

- Evaluación
 - ¿Vía aérea difícil?
 - *Compromiso fisiológico*: presión arterial, oxigenación, pH, alergias, comorbilidades.
 - Asegurar insumos, equipo, plan.
 - *Paciente*: posición, altura, dentadura, preoxigenación, hemodinamia, aspiración.
- Insumos
 - *Monitor*: SpO₂, PA, electrocardiograma (ECG), capnografía.
 - *Equipos*: bolsa con máscara, cánula de Mayo, laringoscopio, tubos, guía, lubricante, fijador de tubo, ventilador.
 - Medicamentos.
- *Recurso humano*: líder, operador, enfermera, terapeuta, auxiliar.
- *Plan de acción*: plan A, B, C, D; medicamentos (orden, dosis, tiempos).

Sobre el proceso de intubación y posintubación algunas recomendaciones de guías son (13):

- En los médicos expertos en su uso se recomienda el videolaringoscopio (VL) rutinario para el primer intento de intubación.

- Además de que el VL puede contribuir al éxito del primer paso, visualice la laringe usando la vista indirecta (pantalla de video), con el operador de pie y el codo recto, maximiza la distancia entre la cara del operador de la vía aérea y el paciente. Esto debería reducir el riesgo de transmisión viral.
- Se debe tener cuidado al colocar el tubo a la profundidad correcta la primera vez, para minimizar la necesidad de desinflar el brazaete posterior.
- Una vez que se coloca el tubo se debe inflar el manguito antes de intentar la ventilación con presión positiva. El filtro viral debe aplicarse directamente al tubo traqueal.
- La presión del manguito debe controlarse con un manómetro de manguito para garantizar un sellado adecuado.

Parámetros ventilatorios iniciales (1, 3, 13, 33)

- *FiO₂*: ajustar para lograr las metas de SaO₂ anteriormente mencionadas, y evitar la toxicidad por oxígeno.
- *Volumen corriente*: se recomienda utilizar el peso predicho para establecer el volumen corriente inicial y emplear volúmenes corrientes bajos (6 mL/kg), teniendo como metas una presión meseta <30 cm de H₂O y una presión de conducción <15.
- *Presión positiva al final de la espiración (PEEP)*: en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) leve y moderado, PEEP de 5 y 10 mm de H₂O, y en pacientes con SDRA severo considerar PEEP entre 10 y 15 mm Hg con ulterior valoración con la tabla de FiO₂/PEEP, la presión de conducción, la presión meseta y la distensibilidad.

Sedación, analgesia, relajación (34-40)

Luego de intubar al paciente se debe ajustar la sedación, la analgesia, la prevención y el manejo del delirio, así como considerar la relajación neuromuscular. Antes de la pandemia las guías se habían inclinado a proponer la estrategia ABCDEF:

- Analgesia*: monitorización, prevención y manejo del dolor.

- b. Basar el protocolo en prueba diaria de despertar y prueba de respiración espontánea.
- c. Considerar medicamentos.
- d. *Delirio*: monitorización, prevención y manejo del delirio.
- e. Ejercicio y movilidad tempranos.
- f. Familia involucrada en la atención centrada en el paciente.

En general, este manejo iba encaminado a promover la analgesia sobre la sedación, a garantizar la sedación superficial o sedación consciente, y a evitar el uso de benzodiazepinas. Sin embargo, a nivel mundial, la ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 ha planteado retos tan dramáticos como el distanciamiento paciente-familia, el riesgo de contagio para el personal de salud, el desconocimiento de una nueva enfermedad, que ha obligado a sedación profunda, uso de analgésicos, empleo de benzodiazepinas en dosis altas, y a prolongar la ventilación mecánica. Todo esto ha traído el desabastecimiento mundial de medicamentos para sedación y analgesia, lo que ha obligado al uso de medicamentos que habían sido abandonados o a nuevos medicamentos. Por ello, la AMCI y la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE), junto con otras sociedades científicas, han publicado un documento que propone estrategias de analgesia, sedación y relajación ante el desabastecimiento, como:

- En la fase posintubación o de sedación profunda se requiere garantizar acople del paciente/ventilador, permitir el uso de parámetros elevados e implementar estrategias, como la posición prona. Como analgésicos se han propuesto los opioides (fentanilo, remifentanilo, morfina), fenciclidinas (ketamina), no opioides, no antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (nefopam). Como sedantes se han planteado los endovenosos (propofol, midazolam, tiopental, fenobarbital, lormetazepam) y los agentes inhalados (isoflurano, sevoflurano, desflurano). En esta fase se recomienda la relajación neuromuscular, idealmente con cisatracurio. Sin embargo, ante el desabastecimiento se han propuesto otras opciones como rocuronio, vecuronio, pancuronio o atracurio.

Se ha planteado emplearlos de manera alternante y en las dosis más bajas posibles para lograr las metas de sedación deseadas, evitar los efectos colaterales y disminuir el riesgo de desabastecimiento.

- *Fase de transición*: se ha logrado estabilidad hemodinámica y ventilatoria, lo que permite reducir los soportes. Se disminuyen la dosis y los medicamentos para lograr una escala RASS de 0. Para ello se han propuesto agonistas α_2 (dexmedetomidina, clonidina), benzodiazepinas (lorazepam), moduladores del afecto (ácido valproico), barbitúricos (fenobarbital) y reguladores del sueño (melatonina); analgésicos opioides (hidromorfona, metadona, remifentanilo, morfina, oxycodona) y fenciclidinas (ketamina).
- *Fase de sedación consciente*: está claro que deberíamos volver a las medidas o estrategias que antes de la pandemia demostraron impactar en desenlaces clínicos. Tales medidas se resumen en las guías y paquetes de medidas que permiten optimizar la interacción paciente/ventilador, facilitar el retiro del ventilador y reducir las secuelas ulteriores. Así, diariamente debería evaluarse la posibilidad de retiro de sedación, y luego considerar la prueba de respiración espontánea, para definir si es posible o no el retiro de ventilador.

Posición prona

A partir del estudio PROSEVA se logró demostrar que cuando la PP se aplica en las primeras horas de un SDRA, con PaFi <150 reduce la mortalidad, especialmente cuando se usa con ventilación protectora, y con una duración de 16 horas o más. La literatura ulterior ha confirmado lo anterior, y hace de la PP una estrategia de calidad y obligatoria en el paciente crítico con SDRA (41-44).

Traqueostomía

Ante el temor por el contagio y la dispersión de aerosoles que genera el procedimiento, a comienzos de la pandemia se cuestionó el tiempo para realizar la traqueostomía. Sin embargo, contando con los EPP adecuados, y con las razonables medidas de precaución, se ha planteado una ventana de oportunidad para realizar la traqueostomía entre los días 10 y 21 de intubación (45, 46) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Intervenciones que reducen la mortalidad en los pacientes ventilados

Estudio	Pacientes	Intervención	Beneficio
ARMA (47)	861	Ventilación protectora	Reducción de la mortalidad de 40% a 31% ($p = 0,007$); días libres de ventilación mecánica de 12 a 10 ($p = 0,007$); y días libres de falla orgánica de 15 a 12 ($p = 0,006$)
Protocolo de sedación (48)	128	Protocolo de despertar diario	La duración media del ventilador fue de 4,9 días frente a 7,3 ($P = 0,004$); estancia hospitalaria de 6,4 días frente a 9,9 días ($P = 0,02$)
ACURASYS (49)	340	Relajación neuromuscular en SDRA	La mortalidad a 28 días fue de 23,7% (IC 95% 18,1-30,5) frente a 33,3% (IC 95% 26,5-40,9) con placebo ($P = 0,05$)
PROSEVA (50)	466	Ventilación prona en SDRA	Mortalidad a 90 días de 23,6% frente a 41% ($P < 0,001$), con un HR de 0,44 (IC 95% 0,29-0,67)
Prueba de respiración espontánea (51)	300	Prueba de respiración espontánea	Tiempo de ventilación mecánica de 4,5 días frente a 6 días ($P = 0,003$); tiempo de retiro del ventilador de 1 día frente a 3 días ($P < 0,001$); complicaciones en 20% frente a 41% ($P = 0,001$); el costo total fue menor (\$15 740 frente a \$20 890; $P = 0,03$)
ABC (34)	336	Protocolo de prueba de despertar y prueba de respiración espontánea	Más días sin ventilador (3,1 días; IC 95% 0,7-5,6; $p = 0,02$) y se dieron de alta de UCI antes (9,1 días frente a 12,9 días; $p = 0,01$); y del hospital antes (14,9 días frente a 19,2 días; $p = 0,04$). Menos probabilidades de morir (HR 0,68; IC 95% 0,50-0,92; $p = 0,01$). Número de casos necesario a tratar (NNT) = 7,4; IC 95% 4,2-35,5
RECOVERY Uso de dexametasona (11)	2104	Tratamiento habitual frente a tratamiento habitual más 6 mg de dexametasona 1 vez al día (oral o intravenosa) durante un máximo de 10 días (o hasta el alta, si es antes)	454 (21,6%) pacientes asignados a la intervención con dexametasona y 1065 (24,6%) pacientes asignados al tratamiento habitual murieron a los 28 días (índice de frecuencia ajustada por edad, RR 0,83; IC 95% 0,74-0,92; $P < 0,001$)

Criterios de egreso de UCI

Tolerancia a la extubación al menos por 48-72 horas; disminución del aporte de oxígeno con saturación de oxígeno $>90\%$ por más de 48 horas; sin requerimientos de soporte inotrópico o vasopresores; tolerancia de la vía oral; ausencia de fiebre >72 horas sin antipiréticos (1, 3, 13).

Referencias

- Accini JL, Beltrán N, Nieto VH, Ramos E, Pizarro C, Rebolledo CE, et al. Declaración de consenso en medicina crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;20(4):287-333. doi: 10.1016/j.acci.2020.04.003.
- Jibaja M, Ortiz-Ruiz G, García F, Garay-Fernández M, Montelongo F, Martínez J, et al. Hospital mortality and effect of adjusting PaO₂/FiO₂ according to altitude above the sea level in acclimatized patients undergoing invasive mechanical ventilation. A multicenter study. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(4):218-24. doi: 10.1016/j.arbres.2019.06.024.
- Saavedra CH. 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 Asoc Colomb Infectol*. 2020;24(3). doi: 10.22354/in.v24i3.851.

4. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LHY, Güell-Rous MR, Alhazzani W, Soccia PM, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;363:k4169. doi: 10.1136/bmj.k4169.
5. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46:854-87. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
6. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa478. doi: 10.1093/cid/ciaa478.
7. Fragkou PC, Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Moschopoulos CD, Lescure FX, Janocha H, Karofylakis E, Yazdanpanah Y, Mentré F, Skevaki C, Laouénan C, Tsiodras S; ESCMID Study Group for Respiratory Viruses. Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug;26(8):988-98. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.019.
8. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA*. 2020;323(15):1499-500. doi: 10.1001/jama.2020.3633.
9. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980.
10. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020:NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
11. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emerson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020:NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
12. Ji Y, Ma Z, Peppelenboshch M, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health*. 2020;04;8:e48. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30068-1.
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el manejo clínico de pacientes con infección por nuevo coronavirus COVID 19. 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/PSSS03.pdf>
14. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis*. 1977;115(4):559-66. doi: 10.1164/arrd.1977.115.4.559.
15. Gattinoni L, Busana M, Giosa L, Macri MM, Quintel M. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(1):94-100. doi: 10.1055/s-0039-1685180.
16. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgro S, Lucchini A, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care*. 2015;30(6):1390-4. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.07.008.
17. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24:28. doi: 10.1186/s13054-020-2738-5.
18. Koeckerling D, Barker J, Mudalige NL, Oyefeso O, Pan D, Pareek M, et al. Awake prone positioning in COVID-19. *Thorax*. 2020;75:833-4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215133.
19. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020;395:1225-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
20. Li JL, Fink JB, Ehrmann S: High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000892. doi: 10.1183/13993003.00892-2020.
21. Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non-invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology*. 2020;26(4):213-20. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.04.013.
22. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth*. 2020;67(9):1217-48. doi: 10.1007/s12630-020-01740-2.
23. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2238-47. doi: 10.1007/s00134-020-06228-7.
24. Raouf S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-flow, noninvasive ventilation and awake (nonintubation) proning in patients with coronavirus disease 2019 with respiratory failure. *Chest*. 2020;158(5):1992-2002. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.013.
25. Wunsch H. Mechanical ventilation in COVID-19: Interpreting the current epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):1-4. doi: 10.1164/rccm.202004-1385ED.
26. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):78. doi: 10.1186/s13613-020-00692-6.
27. Gattinoni L, Marini JJ, Busana M, Chiumello D, Camporota L. Spontaneous breathing, transpulmonary pressure and mathematical trickery. *Ann Intensive Care*. 2020;10:88. doi: 10.1186/s13613-020-00708-1.
28. Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, Robichaux CJ, Edwards JA, Fazio JC, et al. Timing of intubation and mortality among critically ill coronavirus disease 2019 patients: A single-center cohort study. *Crit Care Med*. 2020;48(11):e1045-53. doi: 10.1097/CCM.0000000000004600.
29. Zuo MZ, Huang YG, Ma WH, Xue ZG, Zhang JQ, Gong YH, et al. Expert recommendations for tracheal intubation in cri-

- tically ill patients with noval coronavirus disease 2019. *Chin Med Sci J.* 2020;35(2):105-9. doi: 10.24920/003724.
30. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak: Wuhan's experience. *Anesthesiology.* 2020;132(6):1317-32. doi: 10.1097/ALN.0000000000003296.
 31. Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, Cataldo R. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia.* 2020;75(6):724-32. doi: 10.1111/anae.15049.
 32. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with covid-19. *Anaesthesia.* 2020;75:785-99. doi: 10.1111/anae.15054.
 33. Ortiz-Ruiz G, Dueñas-Castell C, Garay-Fernandez M, Lara-García A, Varón F, et al. Consenso colombiano de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) «Documento de Rio-negro 2019». *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2020;20:200-52. doi: 10.1016/j.acci.2020.03.001.
 34. Ely EW. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med.* 2017;45(2):321-30. doi: 10.1097/CCM.0000000000002175.
 35. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: implementing pad guidelines via the ABC-DEF bundle in 6,064 patients. *Crit Care Med.* 2017;45:171-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000002149.
 36. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med.* 2019;47:3-14. doi: 10.1097/CCM.0000000000003482.
 37. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46:e825-73. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.
 38. Celis-Rodríguez E, Díaz JC, Cárdenas YR, Carrizosa JA, Pí-nilla DI, Ferrer LE, et al. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia y delirium en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva.* 2020;44:171-84. doi: 10.1016/j.medin.2019.07.013.
 39. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-16. doi: 10.1056/NEJMoa1005372.
 40. Alhazzani W, Belley-Cote E, Moller MH, Angus DC, Papa-zian L, Arabi YM, et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med.* 2020;46:1977-86. doi: 10.1007/s00134-020-06227-8.
 41. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(4):S280-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-343OT.
 42. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Bou-lain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory dis-tress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103.
 43. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK, Taccone P, Mancebo J, Polli F, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2014;186(10):E381-90. doi: 10.1503/cmaj.140081.
 44. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD008095. doi: 10.1002/14651858.CD008095.pub2.
 45. Lamb CR, Desai NR, Angel L, Chaddha U, Sachdeva A, Sethi S, et al. Use of tracheostomy during the COVID-19 pandemic: CHEST/AABIP/AIPPD: Expert Panel Report. *CHEST.* 2020;158(4):1499-514. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.571.
 46. McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, Pandian V, Arora A, Cameron TS, et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):717-25. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30230-7.
 47. Singer BD, Jain M, Budinger GRX, Wunderink RG. A call for rational intensive care in the era of COVID-19. *AJRCMB.* 2020;63(1). doi: 10.1165/rcmb.2020-0151LE.
 48. Warwicker P. Polio: the story of the great polio epidemic in Co-pen-hagen in 1952. Copenhagen, Denmark: Gyldendal; 2006.
 49. Gensowski M, Nielsen TH, Nielsen NM, Rosin-Slater M, Wüstk M. Childhood health shocks, comparative advantage, and long-term outcomes: evidence from the last Danish polio epidemic. *J Health Econom.* 2019;66:27-36. doi: 10.1016/j.jhealeco.2019.03.010.
 50. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respira-tory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:67-77. doi: 10.1164/rccm.201606-1306OC.
 51. Mehta AB, Douglas IS, Walkey AJ. Evidence-based uti-lization of noninvasive ventilation and patient outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:1667-73. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-208OC.