

Protocolo de manejo pacientes Covid-19 hospitalizados en sala (junio del 2020)

Equipo Sección Medicina Interna, Departamento de Medicina, HCUCH

CONSIDERACIONES GENERALES

A continuación se exponen las recomendaciones para el manejo de pacientes Covid-19 hospitalizados en sala no crítica de nuestro centro. Estas recomendaciones constituyen un marco inicial de trabajo; sin embargo, se debe tener en cuenta los siguientes puntos:

- Estamos frente a un fenómeno sanitario excepcional de curso muy dinámico e incierto, con aprendizaje e investigación en desarrollo, por lo que se requiere enfrentar con flexibilidad y adaptabilidad. En virtud de esto, este protocolo se irá actualizando a la luz de las nuevas directrices y cambiará según sea necesario.
- Los problemas de salud complejos requieren de un enfoque multidimensional. Si bien, en esta ocasión, se ha dado mayor énfasis en los aspectos médicos, en la práctica el enfrentamiento y manejo global de esta pandemia debe integrar a todos los actores de nuestra sociedad.
- El nivel de evidencia que respalda estas recomendaciones es de muy baja certeza. Esto es debido a que es evidencia preliminar (fenómeno en desarrollo), con alto riesgo de sesgo, datos no publicados, prensa, etc. Esto implica que se

debe actuar con prudencia y con mirada crítica ante los datos que circulan antes de considerarlos fidedignos.

- La evidencia, por sí sola, nunca es suficiente para tomar decisiones. Siempre hay que tomar en cuenta todos los demás aspectos del proceso clínico: experiencia del equipo de salud, valores y preferencias del paciente, costos, pro y contras de las intervenciones diagnóstico-terapéuticas.
- En la práctica clínica diaria, utilizamos ampliamente un gran volumen de conocimientos. En este ambiente de incertidumbre debemos atesorarlo y aplicarlo con sensatez.
- Ante el escenario de incertidumbre respecto a la disponibilidad o continuidad del estamento médico, dada la eventual necesidad de cuarentenas, proponemos este protocolo de manejo del paciente hospitalizado en sala, para homogeneizar los cuidados a lo largo de la hospitalización.

CUADRO CLÍNICO

Frente a la complejidad de determinar un paciente sintomático sospechoso de infección por Covid-19, a continuación se detalla la frecuencia relativa de síntomas en los reportes disponibles hasta ahora en la literatura médica^(1,2):

Tabla 1. Categorización de la insuficiencia respiratoria en pacientes con Covid-19

Categoría	Infiltrados pulmonares	PAFI	Frecuencia respiratoria	CAB-RSS
Leve	No	PaFi > 300	Normal	0
Moderada bajo riesgo	Sí	PaFi > 200	<30	≤ 2
Moderada alto riesgo	Sí	PaFi < 200	>30	3-5
Grave	Sí	PaFi < 200	> 30	6-8

- Fiebre 99%.
 - Otros datos refieren hasta 20% de paciente subfebriles
 - Según trabajo NEJM, 44% febril en admisión y 90% durante la hospitalización.
- CEG 70%
- Tos seca 59%
- Anorexia 40%
- Mialgia 35%
- Disnea 31%
- Expectoración 27%
- Síntomas gastrointestinales:
 - En algunas series iniciales⁽³⁾, los síntomas gastrointestinales no superaban el 5%.
 - Un estudio reciente mostró el desarrollo de hasta un 18% de síntomas gastrointestinales, principalmente diarrea (17% por sí sola). Presentaban en forma concomitante mayor alteración del perfil hepático (GPT y GOT). En este estudio con 206 pacientes analizados, sólo 6 (2.9%) se presentaron exclusivamente con síntomas gastrointestinales⁽⁴⁾.
 - En otro estudio cohorte de 138 pacientes, un 10% de los casos se presentó sólo con diarrea y náuseas, entre 1 a 2 días previos al inicio de la fiebre y los síntomas respiratorios⁽¹⁾.

La disnea y la anorexia tiene alta prevalencia en el grupo de pacientes graves (64% v/s 20% y 67% v/s 30% respectivamente). Últimamente, se ha reportado anosmia/hiposmia y disgeusia como posibles síntomas prodrómicos o como presentación única del Covid-19.

EVALUACIÓN DE GRAVEDAD

Para abordar la gravedad de los pacientes, la potencial necesidad de soporte ventilatorio invasivo y, por lo tanto, la unidad más adecuada para su hospitalización, los pacientes con neumonía por Covid-19 se clasificarán en 4 categorías (Tabla 1), adaptadas a la realidad local de nuestro centro. Además, para evaluar la percepción subjetiva de la dificultad respiratoria se utilizará la Escala de Borg modificada (Figura 1) y para identificar a los pacientes con alto riesgo de requerir soporte ventilatorio invasivo se utilizará el *score* de Cabrini (CAB-RSS) (Figura 2).

Es importante señalar que tanto la escala de Borg y el *score* de Cabrini no han sido validados para tomar decisiones clínicas en el contexto del Covid-19; sin embargo, ambos instrumentos de medición, evalúan parámetros clínicos relevantes al momento de intentar describir de manera acotada y con un lenguaje común, el estado clínico

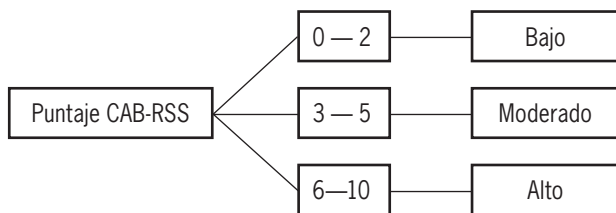
Figura 1. Escala de Borg

La siguiente escala de Borg establece los siguientes grados de dificultad para respirar:

- 0: Nada
- 1: Muy poco
- 2: Poco
- 3: Regular
- 4: Algo marcado
- 5: Marcado
- 6:
- 7: Muy marcado
- 8:
- 9: Muy marcado, casi máximo
- 10: Máximo

Figura 2. Score de Cabrini (Cabrini Respiratory Strain Scale or CAB-RSS)

Parámetros	Puntaje	
Frecuencia respiratoria	<20 rpm	0
	20 – 30 rpm	1
	31 – 40 rpm	2
	>40 rpm	4
Uso musculatura accesoria /Retracción	Ninguna	0
	Leve	1
	Significativa	2
Amplitud respiratoria	Normal	0
	Aumentada	1
	Significativamente aumentada	2
Estado general	Relajado	0
	No confortable	1
	Muy ansioso	2
TOTAL		



del paciente, pudiendo con ello establecer una tendencia temporal de la variación clínica.

Categoría leve:

- Los pacientes en categoría leve no se hospitalizan, salvo comorbilidades descompensadas o criterio clínico.

Categoría moderada:

- Los pacientes categorizados como moderados se clasifican en bajo o alto riesgo en función de la gravedad de la insuficiencia respiratoria y/o de la presencia de disfunciones clínicas.
 - Los pacientes moderados de bajo riesgo se hospitalizarán en sala MQ.
 - Los pacientes moderados de alto riesgo se hospitalizarán en unidades de intermedio.

- Los pacientes moderados de bajo riesgo con ≥ 1 disfunción se hospitalizarán en unidades de intermedio.
- Disfunciones a considerar:
 - SNC: delirium hiperactivo o Glasgow < 12.
 - Ventilatorio: hipercapnia absoluta o relativa (normocapnia con taquipnea).
 - Renal: acidosis metabólica HCO_3^- $\text{st} < 20 \text{ mEq/L}$, hiperkalemia $> 5,5 \text{ mEq/L}$ y BUN $> 40 \text{ mg/dL}$, independiente del valor de creatinemia.
 - Coagulación: plaquetopenia < 50.000 .
 - Hemodinámico: PAS $< 100 \text{ mmHg}$ / PAM $< 70 \text{ mmHg}$ / Hiperlactatemia ($> 2 \text{ mmol/L}$), con respuesta favorable en la hiperlactatemia a la reanimación inicial.

Categoría grave:

- Los pacientes categorizados como grave se hospitalizarán en UCI por el alto riesgo de requerir soporte ventilatorio invasivo.
- También será considerado en este grupo aquellos pacientes que estén cursando con disfunción hemodinámica con necesidad de norepinefrina e hiperlactatemia que no normaliza con las medidas de reanimación inicial (*shock*) y falla renal con criterios de terapia de reemplazo renal.

FACTORES PRONÓSTICOS

Factores personales asociados a peor desenlace^(5,6)

- Patologías pulmonares crónicas
- Diabetes mellitus e hipertensión arterial
- Patología cardiovascular
- Cáncer activo
- Inmunosupresión
- Edad > 65 años (hasta 80% muertes en este grupo etario)

Factores en la presentación clínica asociados a peor desenlace⁽⁶⁾

- Clínicos:
 - Temperatura de ingreso igual o mayor a 39°C
 - Presentación con insuficiencia respiratoria/ disnea
- Laboratorio:
 - Linfopenia menor a 800
 - Bilirrubina total elevada de ingreso
 - Podría ser más frecuente en Covid-19 que en otras etiologías de neumonía
 - Dímero D >1000 ng/mL
 - LDH elevada
 - Ferritina igual o mayor a 300
 - Troponina elevada

En un trabajo de 191 pacientes con alta mortalidad (28.2%), un análisis multivariado mostró que la edad, SOFA y dímero D >1000 ng/mL se relacionaron con mortalidad⁽⁷⁾.

Es importante señalar que la mayoría de estos datos provienen de análisis descriptivos de las poblaciones estudiadas y que, por lo tanto, no hay asociaciones de causalidad aún establecidas.

DIAGNÓSTICO

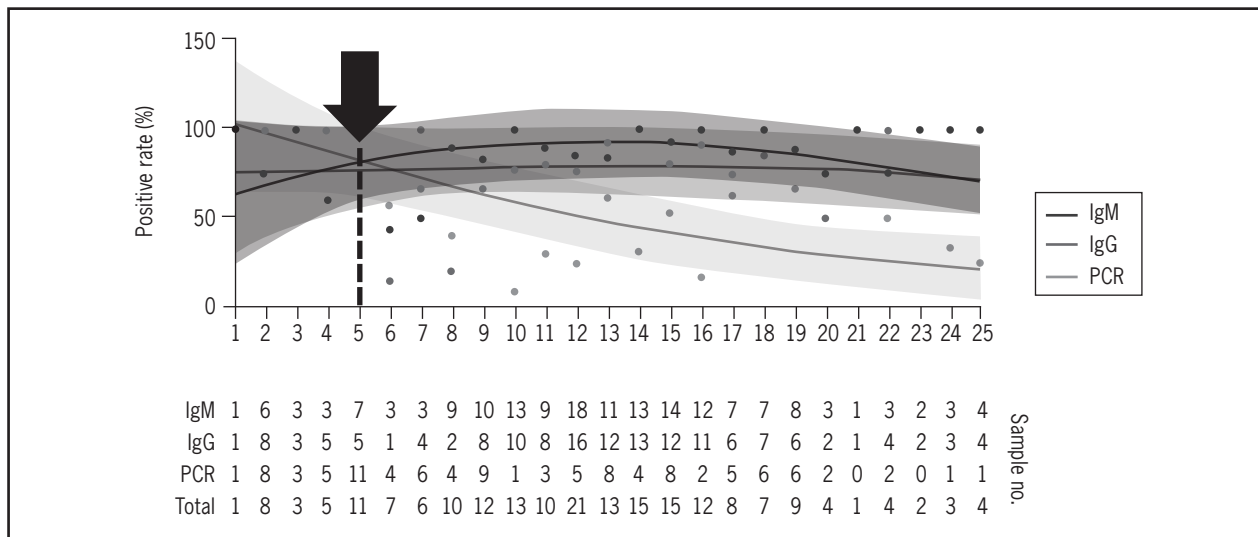
Al inicio de los síntomas, la mejor técnica diagnóstica es la PCR. Sin embargo, la sensibilidad de ésta disminuye con el paso de los días.

Después del 5º día (ver flecha en Figura 3), se reconoce un período de ventana diagnóstica donde las mejores técnicas son aquellas que miden respuesta humoral⁽⁸⁾. En el trabajo mencionado se comparó el resultado de la PCR de muestra faríngea con la respuesta humoral en plasma, obteniendo que después de 5.5 días iniciados los síntomas la mejor técnica sería la medición de IgM (Figura 3).

En virtud de lo expuesto, se sustenta la conducta de que los pacientes con clínica y TC compatibles, a pesar de tener una PCR nasal/faríngea inicial negativa (hasta 3%)⁽⁹⁾, se traten como Covid-19. Según criterios clínicos o disponibilidad de test humorales, se podrían repetir las pruebas.

Una carta enviada a JAMA, compara la PCR-TR en diferentes fluidos en pacientes con Covid confirmado. Se encontró el mayor rendimiento positivo en LBA (14 de 15; 93%), seguido de esputo

Figura 3. Curva ajustada de detección positiva de coronavirus por PCR, IgM e IgG diaria desde inicio de síntomas⁽⁸⁾



(72 de 104; 72%), hisopado nasal (5 de 8; 63%), muestra cepillado por FBC (6 de 13; 46%), hisopado faríngeo (126 de 398; 32%), deposiciones (44 de 153; 29%) y sangre (3 de 307; 1%). Ninguna de las 72 muestras en orina fueron positivas. Existen varios elementos a considerar antes de sacar conclusiones, como la falta de mayores datos clínicos de los pacientes o el escaso número de muestras de hisopado nasal, entre otras. Aún así estos datos parecieran apuntar a que la sensibilidad de la PCR nasofaríngea que se suele ocupar para confirmar casos, no es tan alta como se pensaba⁽¹⁰⁾.

Dado lo anterior es que se plantea que la sensibilidad del TC de tórax puede ser incluso mayor que la de un hisopado nasofaríngeo. Por tanto, parece prudente utilizar una estrategia combinada como la mejor forma de abordar los casos con el uso sincrónico de ambos métodos (TC + PCR hisopado nasofaríngeo), pues de este modo se lograría un mejor rendimiento y sensibilidad⁽¹¹⁾.

En pacientes sospecha Covid-19, el estudio etiológico aísla otro agente viral en forma variable, muy influenciado por la tasa de circulación de otros virus respiratorio en la comunidad. Por otro lado, hay reportes de coinfección con influenza, desconociendo la real proporción de coinfección con otro agente viral o bacteriano. Por tanto, independiente de la presencia de un agente etiológico, se debe realizar un estudio completo a todo paciente bajo sospecha de Covid-19, incluido búsqueda de influenza y otros microorganismos pertinentes.

Por lo tanto, el estudio inicial debe incluir estudio de laboratorio e imagenológico que se sugiere a continuación:

- 1. Laboratorio**^(1,3,6,7,12): recomendado para pacientes con neumonía moderada o signos de insuficiencia respiratoria clínica. Valorar caso a caso.
 - Gases en sangre arterial (GSA): valorar hi-

poxemia y gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (GA-a).

- Hemograma: linfopenia asociada a mortalidad. El recuento absoluto de linfocitos menor a 800 es habitual y un marcador de mal pronóstico.
- PCR: mayor en grupo severo o con mal desenlace. Ayuda a sospecha sobreinfección, también asociado a peor desenlace.
- Perfil hepático: elevación aminotransferasas mayor en pacientes graves y con mayor mortalidad.
- Perfil bioquímico: LDH asociada a mortalidad.
- CK: asociada a mortalidad.
- Dímero D: factor asociado a mortalidad.
- Procalcitonina: más elevada en los que requieren UCI. Asociada a sobreinfección, nuevos eventos infecciosos y mortalidad.
- Troponina: asociado a miocarditis e injuria cardiaca asociada al virus (hasta 12% pacientes) con mayor letalidad. Además marca peor pronóstico al ingreso.
- Creatinina + electrolitos plasmáticos (Na, K, Cl) + Mg: riesgo arritmias por Covid-19 o fármacos.
- BUN y creatinina relación con peor pronóstico.
- Disfunciones según comorbilidad y sospecha.

Múltiples trabajos han mostrado diferentes valores de laboratorio asociados a mortalidad. En un análisis multivariado sólo edad, SOFA y dímero D fueron asociados a mortalidad⁽⁷⁾.

- 2. Estudio imagenológico:** En el Servicio de Emergencia, el TC tórax es el examen imagenológico a realizar. Por otro lado, siempre que sea posible y no exista contraindicación, este

debe ser contrastado (protocolo angioTC) en búsqueda de tromboembolismo pulmonar.

- De los hallazgos en el parénquima, suele aparecer anormalidad bilaterales (vidrio esmerilado u opacidades reticulares finas), de distribución periférica que envuelven lóbulos inferiores (> en derecho). Es menos común ver engrosamiento pleural, distribución central, derrame sólo 5% o linfadenopatías sólo 6%. En una serie 81 pacientes no se observó árbol en brote, cavitaciones o masas⁽¹³⁾.
- Un estudio mostró que el mayor compromiso imagenológico pulmonar en pacientes que no desarrollaron insuficiencia respiratoria severa, se vio a los 10 días desde inicio síntomas⁽¹⁴⁾.
- En estadíos iniciales, incluso antes de PCR (+), los hallazgos suelen ser vidrio esmerilado periférico de predominio unilateral en hasta un 60%. Al evolucionar enfermedad, se vuelve bilateral con aparición de condensaciones francas⁽¹³⁾.
- Estudio de 167 casos confirmados. 5 (3%) tuvieron PCR hisopado inicial (-) con imágenes sugerentes. Se destaca que los 5 pacientes tuvieron fiebre y síntomas respiratorios, así como antecedente epidemiológico (contacto o provincia de riesgo)⁽⁹⁾.
- En otro estudio donde analizaron 1.014 pacientes, se encontró una sensibilidad de 97% y especificidad de 25% del TC en comparación a la PCR por hisopado faríngeo. Sin embargo, el 81% de los pacientes con PCR negativa, pero TC positivo/característico se consideraron como Covid, principalmente por las características clínicas/epidemiológicas. Más aún, en el subgrupo de 258 casos con TC y PCR repetidas, hubo 3.8% de TC positiva con PCR hisopado negativa que luego positivizaron en un promedio de 5.1 días con mediana de 4 días⁽¹¹⁾.

- Un estudio realizado en Milán con 338 pacientes documentó que del total de eventos tromboembólicos registrados, la mitad se hizo dentro de las primeras 24-48h del ingreso. Del total de angio TC realizados en este periodo, en el 30% se documentó TEP⁽¹⁵⁾.

TERAPIA

Actualmente, no se cuenta con una terapia específica efectiva contra la infección por Covid-19; sin embargo, en la literatura se recomiendan algunos fármacos y además se encuentran múltiples estudios en curso.

Hidroxicloroquina / cloroquina

La recomendación inicial de hidroxicloroquina vino de la evidencia que tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina tendrían efecto inhibitorio sobre el SARS-CoV-2. La hidroxicloroquina tiene un perfil de seguridad mejor que la cloroquina, con menos efectos adversos, menos interacciones farmacológicas, permitiendo mayores dosis diarias, lo que la transformó en droga clínicamente preferida.

Inicialmente en base a algunos datos preliminares de 100 pacientes, la Comisión Nacional de Salud China reportó oficialmente la disminución en la progresión de la enfermedad y menor duración de los síntomas, recomendando su uso en las primeras guías clínicas de manejo de Covid-19⁽¹⁶⁾.

Los primeros datos fueron de estudios observacionales o de trabajos de baja calidad^(17,18), estableciendo conclusiones en el ámbito preclínico o en *outcomes* intermedios que hacían difícil establecer recomendaciones generales sobre su uso, pero que abrían la opción del manejo del paciente hospitalizado.

Con el correr de las semanas han aparecido datos preliminares de grandes RCT que confirman las sospechas iniciales que se veían en la práctica

clínica. Tanto el brazo de hidroxiclороquina de gran estudio de UK, RECOVERY⁽¹⁹⁾ como el estudio SOLIDARITY de la OMS⁽²⁰⁾ mostraron ausencia de beneficio en mortalidad.

Lo anterior, sumado al aumento del reporte en la literatura de efectos adversos, hizo que varias agencias internacionales cambiaran sus recomendaciones. Por ejemplo, en junio de 2020, la FDA revocó la autorización para el uso de hidroxiclороquina en pacientes con Covid severo, recalando que sus potenciales beneficios no superaban los riesgos ya conocidos.

En suma, actualmente existe suficiente evidencia para no recomendar el uso de hidroxiclороquina/clороquina en el manejo del Covid hospitalizado.

Corticoides

La evidencia sobre uso de corticoides en Covid-19 es escasa aún. Sólo hay un ensayo clínico aleatorizado a la fecha, el estudio RECOVERY⁽²¹⁾ que evalúa su impacto en pacientes con Covid-19 con resultados publicados de forma preliminar, no revisado por pares. Por ende, las recomendaciones vienen de un nivel de certeza aún bajo y se modificarán en función de la aparición de nuevos datos o los datos finales del RCT en cuestión. En este escenario, se debe privilegiar la seguridad clínica del paciente y evitar los *outcomes* negativos bajo el principio bioético de “primero no dañar”.

Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas del Covid, se hace necesario discutir el uso de corticoides para lo cual se pueden identificar en la práctica los siguientes escenarios clínicos:

1. Uso de corticoides como manejo de comorbilidad: crisis de asma, EPOC descompensado, usuario crónico con supresión secundaria de eje.

2. Uso de corticoides como herramienta terapéutica primaria frente a Covid: principal escenario clínico donde se ha postulado que el uso sistemático de corticoides (diferentes dosis, con diferente temporalidad) podría evitar la progresión de la enfermedad.
3. Uso de corticoides como tratamiento de una complicación secundaria de Covid (neumonía en organización):
 - Neumonía en organización aguda (AFOP: neumonía en organización y fibrinosa aguda)
 - Neumonía en organización “clásica”: evolución subagudo-crónico de deterioro persistente.

A continuación, se procede a abordar los 3 escenarios identificados en mayor detalle:

ESCENARIO 1: corticoides como manejo comorbilidad

No hay estudios dirigidos sobre este aspecto. El uso de corticoides en EPOC descompensado, crisis asmática y en usuarios crónicos en situaciones de estrés con eje suprimido (demostrado o sospechado) tiene buen sustento en la literatura previa.

En las series/cohortes de Covid más relevantes, el porcentaje de pacientes EPOC, asmáticos o usuarios crónicos de corticoides no era sustantivo. Por ejemplo:

- Casos EPOC 3% en la serie de 191 pacientes publicada en *The Lancet*⁽⁷⁾
- Casos EPOC 1.1% (3.5% en grupo severos) en la serie de 1.099 publicada en *NEJM*⁽³⁾

La excepción a destacar es el estudio RECOVERY donde el porcentaje fue bastante mayor, llegando a un 20-22% (grupo dexametasona versus terapia habitual, respectivamente)⁽²¹⁾.

ESCENARIO 2: Manejo primario de Covid con corticoides

Actualmente, es la principal situación clínica de controversia en la literatura dado su amplio uso.

Se revisó el cuerpo de la evidencia a través de las herramientas Epistemonikos (Figura 4) y LOVE *platform* (se adjunta la matriz de evidencia relacionada). Esta búsqueda no incluyó al trial RECOVERY dado que sus resultados aún no son oficialmente publicados, pero por su importancia se discutirán sus resultados en forma separada.

En lo publicado a la fecha destacan 5 estudios casos y controles, 8 cohortes retrospectivas y 1 cohorte prospectiva. No hay RCT al respecto. La evidencia es disímil e incluso con obviación de información relevante como criterios de indicación, dosis, duración de terapia y temporalidad. Los reportes son contradictorios, incluso con asociación a mayor mortalidad, lo que hacía imposible sustentar el uso sistemático de corticoides como estrategia terapéutica.

A pesar de no estar formalmente publicado y sólo contar con un reporte preliminar recientemente dado a conocer, la magnitud (nº de pacientes: 6.425) e importancia mediática que ha recibido el ensayo clínico aleatorizado RECOVERY⁽²¹⁾ ha obligado a la revisión de las recomendaciones. Este estudio evaluó el impacto de la terapia corticoesteroidal (dexametasona 6 mg c/día por 10 días) en pacientes con Covid-19, señalando una disminución de la mortalidad al día 28 (21.6% grupo dexametasona v/s 24.6% en grupo control). En un análisis por subgrupo, los pacientes hospitalizados con necesidad de oxígeno suplementario y ventilación mecánica invasiva fueron los que mayormente se beneficiaron, alcanzando un número necesario a tratar para evitar una muerte de alrededor de 8 en este último grupo. No se encontró beneficio en el grupo de pacientes hospitalizados sin requerimientos de oxígeno (Figura 5).

Figura 4. Síntesis búsqueda Epistemonikos

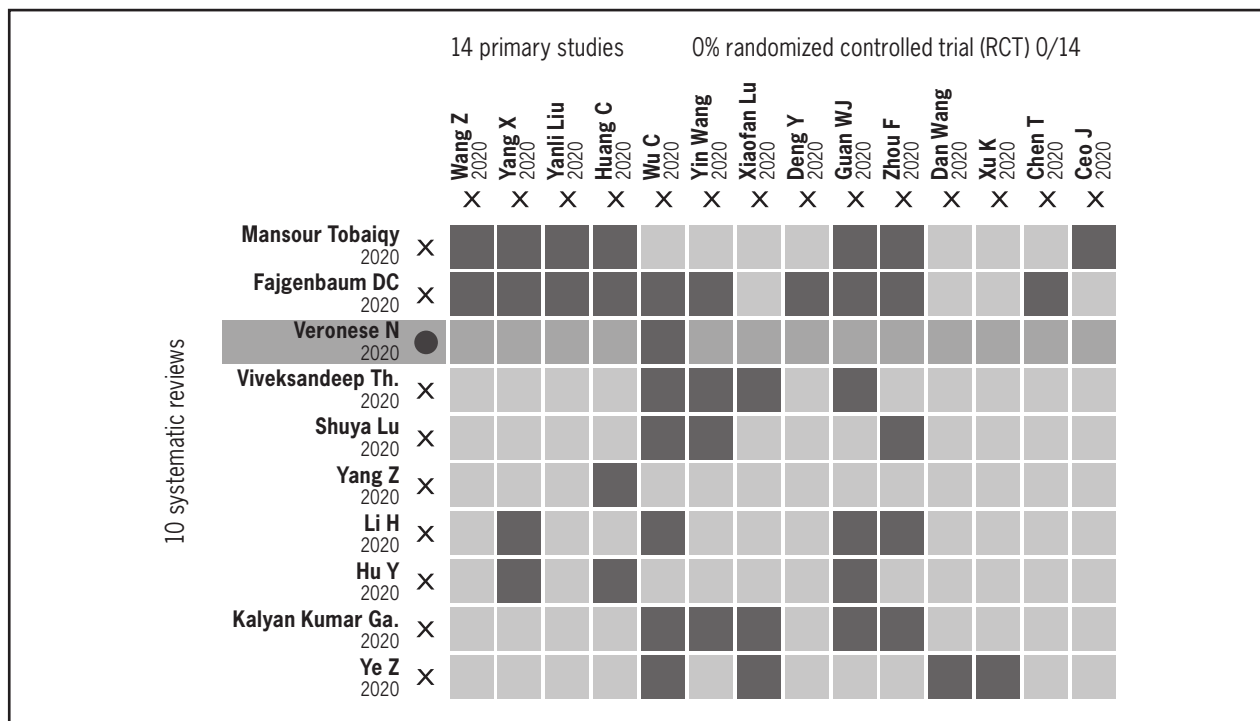
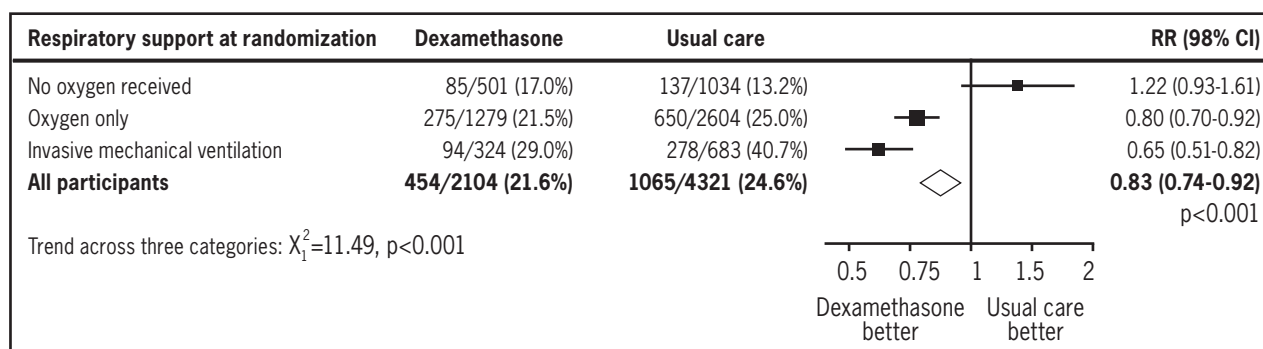


Figura 5. Effect of allocation to dexamethasone on 28-day mortality by level of respiratory support received at randomization⁽²¹⁾



Respecto a este estudio, creemos relevante mencionar algunos detalles:

- 20% de pacientes EPOC grupo corticoides (conocido beneficio de corticoides); 22% en grupo control.
- El grupo control sólo usó en un 7% corticoides.
- No existe información sobre la gravedad de los pacientes (no se usan *scores* tales como SOFA o APACHE ni tampoco PaFI).
- La mortalidad, sobre todo en pacientes sin necesidad de oxígeno y con necesidad de oxígeno, es superior a lo publicado en otras series (13.2% y 25% respectivamente).
- Se desconoce el detalle del subgrupo de pacientes con requerimientos de oxígeno. Este grupo incluye desde requerimientos bajos por naricera hasta VMNI.
- No existe detalle de las estrategias ventilatorias, incluido en la posición prono en los pacientes de mayor gravedad.
- Los corticoides fueron iniciados en promedio al día 8-9 desde inicio de síntomas, siendo el grupo más tardío el de VMI (día 13). El 95% del grupo dexametasona recibió al menos 1 dosis y la media fue de 6 días.
- El beneficio se ve más claro en pacientes con >7 días desde inicio de los síntomas.

Este estudio representa un avance sustancial en cuanto a la evidencia disponible a la fecha y muestra que posiblemente existe un subgrupo de pacientes con Covid en donde los corticoides cumplen un rol terapéutico directamente relacionado con la enfermedad, probablemente los de mayor gravedad.

Los efectos adversos de los corticoides son conocidos por lo que se debe tener cautela, ya que recomendar su indicación en pacientes con Covid traerá, dada la magnitud de contagiados, un uso a gran escala con sus pro y contra. Tomando en consideración los detalles antes mencionados, es necesario esperar el manuscrito final del estudio RECOVERY para hacer una recomendación general sobre su uso. Por ahora, su indicación debe ser revisada caso a caso, idealmente en discusión por un grupo multidisciplinario.

ESCENARIO 3: Corticoides como tratamiento de complicación secundaria de Covid (COP y AFOP)

Respecto al diagnóstico de COP clásico en pacientes con Covid, se debe considerar lo siguiente

- El consenso americano para el reporte de tomografías de tórax en pacientes Covid declara que el patrón de neumonía organizativa es un

hallazgo típico en la neumonía debida a Covid, incluso como hallazgo tardío.

- Las alteraciones radiológicas no son transitorias y se han descrito diferentes hallazgos (consolidación, vidrio esmerilado, opacidades lineares, halo inverso) que aparecen o se mantiene presentes incluso pasada la 3ª y 4ª semana. Por ejemplo, se describe que un 68% de los pacientes presenta en la 3ª semana, vidrio esmerilado, consolidaciones y opacidades lineales.
- El diagnóstico de COP es infrecuente (incidencia anual 1:100.000) y de exclusión con un curso clínico es subagudo, crónico, no requiriendo manejo urgente en todos los casos.
- El tratamiento del COP no se ha estudiado en ensayos aleatorios. La terapia está determinada por la gravedad de los síntomas, el deterioro de la función pulmonar, la extensión radiográfica de la enfermedad y la rapidez de la progresión. Es relevante destacar que el tratamiento corticoides no es de regla.
- Cuando se decide tratamiento con corticoides, se sugiere utilizar prednisona en dosis de 0.75-1 mg/kg o equivalente por un periodo de 4 a 6 semanas. No se utilizan bolos por tiempo corto. Por lo anterior, se debe considerar los efectos adversos propios de una terapia esteroidea de estas características.

Dado lo anterior, es que no recomendamos plantear el diagnóstico de COP en las primeras semanas de la evolución de una neumonía por Covid. En el caso de que se considere planteable, se debe tener en cuenta:

1. Clínica concordante
2. Cambios imagenológicos nuevos más allá de la 3ª y 4ª semana, en particular la aparición de nuevos focos de condensación
3. Descartar cuadros alternativos: por ejemplo, sobreinfección en paciente que ha recibido VMI

4. Antes del tratamiento, se debe consensuar el diagnóstico en un equipo multidisciplinario (internistas, radiólogos, neumólogos, infectólogos, etc)

Lo otro a considerar es la AFOP que corresponde a la neumonía en organización y fibrinosa aguda. La AFOP es una entidad histológica rara, descrita en autopsias de pacientes que cursaron fallas respiratorias agudas, rápidamente progresivas y graves. En series de autopsias de pacientes Covid se ha descrito como hallazgo histológico de pacientes fallecidos alrededor del día 20 desde el inicio de los síntomas⁽²⁴⁾. El contexto clínico es pacientes de UCI.

La anterior no es una entidad representativa del escenario de pacientes en sala. Dada la ausencia de evidencia, el uso de corticoides sistémicos debería considerarse bajo un enfoque experimental/compasivo en pacientes graves.

Anticoagulación

Existe un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes afectados por SARS-CoV-2, por lo que las estrategias de prevención efectiva de la enfermedad tromboembólica son cruciales⁽²⁵⁾.

Este riesgo está aumentado especialmente en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos y con necesidad de ventilación mecánica invasiva, debido a una reducción del flujo venoso por el reposo prolongado en cama, los cambios protrombóticos y un daño endotelial posiblemente secundario a la unión del virus al receptor de la enzima de conversión de la angiotensina II, con lo cual se cumplen los 3 brazos de la triada de Virchow⁽²⁶⁾.

Los estudios realizados en la población de Wuhan mostraron una alta incidencia de enfermedad

tromboembólica (de hasta el 20% de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos) asociada con una elevada mortalidad^(27,28). Tang *et al*⁽²⁹⁾ en un reciente estudio con 449 pacientes, observaron una reducción de la mortalidad con la HBPM en los pacientes que adquirían criterios de CID o elevación de dímero D >6 veces el límite superior de la normalidad. Liny *et al*⁽³⁰⁾ observaron que los pacientes en que aumentaba el dímero D >4 veces el límite superior de la normalidad con criterios de CID, presentaban cambios isquémicos distales, por lo que proponían una pauta de HBPM de 100 UI/kg/12 h durante 5 días. Sin embargo, las estrategias óptimas de anticoagulación profiláctica y terapéutica durante el ingreso hospitalario no están claramente establecidas.

La anticoagulación profiláctica reduce el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados por Covid⁽³¹⁻³³⁾, por lo que la profilaxis está indicada en todo paciente hospitalizado tanto en unidades críticas como no críticas siempre que no exista contraindicación^(34,35). La OMS recomienda las heparinas de bajo peso molecular en dosis estándar o ajustadas por peso en pacientes críticos y las heparinas no fraccionadas cuando hay insuficiencia renal asociada⁽³⁶⁾.

A la fecha no hay evidencia concluyente que respalde la anticoagulación empírica, considerando los riesgos asociados como el sangrado. Los factores de riesgo conocidos hasta ahora que aumentan

el riesgo de enfermedad tromboembólica son la obesidad, la progresión de falla ventilatoria, la ventilación mecánica invasiva, una respuesta inflamatoria sistémica clínica y de laboratorio persistente, aumento de 4 veces del límite superior normal del dímero D^(29,30,34-37). Por lo tanto, son estos factores, que balanceados a los riesgos individuales para sangrado de cada paciente, los que determinarán la conducta de anticoagulación empírica (Tabla2).

Azitromicina

La adición de azitromicina se consideró inicialmente por trabajos que mostraron un mayor efecto sobre la replicación virológica, según lo antes señalado en el acápite de hidroxicloroquina/cloroquina. Los estudios clínicos posteriores tampoco han mostrado beneficio. Por lo tanto, su recomendación se mantiene para pacientes de mayor severidad de neumonía adquirida en la comunidad, basado en un CURB-65 >1 según las normas locales de prescripción antimicrobiana.

Uso racional de AINES

Algunos reportes aislados en pacientes con Covid-19 jóvenes y con deterioro ventilatorio, levantaron alerta sobre uso AINES. No existen estudios definitivos que respalden esta hipótesis. La OMS recomienda no evitar AINES si están indicados. De todas formas, dado su efecto potencialmente dañino (función renal, alteración coagulación y úlceras por estrés, por ejemplo) en población de

Tabla 2. Anticoagulación en pacientes Covid-19

Fármaco	Dosis de Profilaxis	Dosis de Anticoagulación	Sugerencia: Peso > 80 kg
Dalteparina	100 UI/kg cada día SC	100 UI/kg cada 12h SC	10.000 UI cada 12h SC
Enoxaparina	1 mg/kg cada día SC	1 mg/kg cada 12h SC	100 mg cada 12h SC
Heparina no fraccionada	5.000 UI cada 8h SC	Bolo inicial: 80 UI/Kg IV	Bolo inicial: 80 UI/Kg IV
Clearance creatinina < 30 mL/min		Mantención 18 UI/Kg/h IV	Mantención 18 UI/Kg/h IV
		Meta: TTPk 60-80 seg	Meta: TTPk 60 -80 seg

riesgo (sobre todo adultos mayores y con comorbilidades), se sugiere evitar su uso.

Posición prono vigil

En la infección por Covid-19 se describen 2 tipos de daño pulmonar:

- Primario: inflamatorio (causado por el virus mismo)
- Secundario: mecánico (autodaño producido por el paciente con el esfuerzo respiratorio excesivo)
 - Sobredistensión y daño alveolar
 - Amplificación del daño pulmonar

En pacientes con insuficiencia respiratoria, los esfuerzos inspiratorios aumentados resultan en una sobredistensión alveolar y en una distribución no homogénea de estrés y *strain* a nivel del parénquima pulmonar, lo que lleva a mayor daño pulmonar e inflamación, mecanismo denominado como “daño pulmonar autoinducido por el paciente” o P-SILI^(38,39). La posición en prono es una medida terapéutica que ayudaría, actuando con la disminución del daño mecánico descrito.

Otros beneficios fisiológicos relevantes del prono, incluyen:

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

Por lo tanto, el prono permitiría mejorar el intercambio gaseoso, disminuir el trabajo respiratorio y disminuir el autodaño pulmonar.

ASPECTOS RELEVANTES EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Los pacientes asintomáticos suponen una dificultad, por lo que a continuación se exponen aspectos relevantes a considerar en la toma de decisiones clínicas:

- El período incubación dura hasta 14 días. La mayoría inicia los síntomas 4-5 días desde el contagio.
 - 4 días promedio (2-7 rango intercuartílico) 1.099 pacientes, China⁽³⁾
 - 97,5% pacientes deberían presentar síntomas al día 11.
- La serie más grande publicada del registro chino con 72.314 pacientes diagnosticados (62% por PCR) mostró sólo un 1% de pacientes asintomáticos⁽⁴⁰⁾. Este registro no tuvo como objetivo evaluar la portación asintomática, por lo que posteriormente han aparecido otros trabajos que han mostrado que la portación asintomática/oligosintomática es bastante más común de lo que se pensaba. Se ha descrito hasta un 50% de los pacientes asintomáticos al momento del diagnóstico⁽⁴¹⁾. De esto:
 - Pareciera que son pacientes más jóvenes.
 - El 60 - 70% tienen alteraciones al TC tórax de ingreso, 36% aumento VHS, 24% aumento LDH y 20% presenta linfopenia.
 - Respecto a la evolución, un 3,6% evoluciona de forma grave; un 70%, de forma moderada y el resto, de forma leve.
 - En este estudio, los pacientes que tuvieron un TC de tórax normal evolucionaron sin deterioro, excepto 2 mujeres mayores de 60 años que desarrollaron neumonía al TC en evolución (asociado a fiebre y disnea e hipoxemia → enfermedad grave).

- En un estudio de grupo pacientes Covid-19 (+) asintomáticos en seguimiento con TC tórax se objetivó que todos tenían un TC de tórax alterado.

PROTOCOLO OPERATIVO DE PACIENTES COVID EN SALA

- Para definir la hospitalización y lugar de ésta (unidad), se procederá a categorizar a los pacientes por gravedad de su insuficiencia respiratoria. Es así como se clasificarán en: leves, moderados de bajo riesgo, moderados de alto riesgo y graves. (Tabla 1)
- Se utilizarán la escala de Borg modificada para evaluar la percepción subjetiva de la dificultad respiratoria y el *score* de Cabrini (CAB-RSS) para identificar a los pacientes con alto riesgo de requerir soporte ventilatorio invasivo. Entendiendo que no hay evidencia clara que valide su uso en el escenario clínico actual, ambos instrumentos de medición prestarán utilidad para objetivar el delta de variación clínica en el seguimiento continuo del paciente.
- El lugar o unidad más apropiado para la hospitalización de los pacientes según su riesgo:
 - Salas médico-quirúrgicas (Puerperio, Clínica Quirúrgica 3B, Medicina, etc.) → Casos leves y moderados de bajo riesgo
 - UPC (intermedios, UCI) → Casos moderados de alto riesgo y graves respectivamente.
- El estudio complementario de ingreso incluye laboratorio general, laboratorio pronóstico y microbiológico.
- El estudio imagenológico de ingreso es el angioTC de tórax. Si no hay disponibilidad o hay contraindicación, realizar TC Tórax sin contraste.
- Las intervenciones terapéuticas incluyen reposo, oxigenoterapia, ventilación con o sin soporte adicional en prono vigil, antipirético, analgésico y tromboprofilaxis. Además, considerar en el plan de cuidados indicar kinesioterapia, terapia ocupacional y/o evaluación para optimización de nutrición por la UNIN.
- El uso de corticoides, anticoagulación propiamente tal y continuidad de antimicrobianos se evaluará según evolución clínica.
- En todo paciente hospitalizado que evoluciona con deterioro clínico respiratorio debe plantearse la sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP), por lo que se debe realizar angioTC de tórax para su pesquisa, si no hay contraindicación.
- Todo paciente hospitalizado en sala categorizado como moderado de bajo riesgo, debe recibir tromboprofilaxis si no existe contraindicación, como sospecha de sangrado activo, plaquetopenia < 50.000 y tiempos de coagulación prolongados. Los casos leves, se evaluarán de acuerdo a juicio clínico.
- No hay evidencia clara a la fecha de los beneficios de la anticoagulación empírica en pacientes categorizados como leves o moderados de bajo riesgo; sin embargo, hay factores de riesgo que al adicionarse, aumentan el riesgo de evento tromboembólico, justificando su eventual inicio, a saber, la obesidad, la progresión de falla ventilatoria, ventilación mecánica invasiva, una respuesta inflamatoria sistémica clínica y de laboratorio persistente, aumento de 4 veces del límite superior normal del dímero D.
- Los antibióticos serán indicados desde los casos moderados de bajo riesgo. Se discutirá la continuidad con el equipo de Infectología según microbiología (antes de las 72 horas desde su inicio). Los esquemas sugeridos son:
 - Amoxicilina-A clavulánico 875 mg/125 mg cada 12 horas para los casos leves.
 - Ceftriaxona 2 g cada día IV. En caso de alergia, se recomienda azitromicina para los casos moderados de bajo riesgo.

- La biasociación se reserva para los pacientes moderados de bajo riesgo con LCFA descompensada, moderados de alto riesgo y graves.
- El uso de corticoides ha sido controversial. Sólo hay un ensayo clínico aleatorizado a la fecha (RECOVERY) que evalúa su impacto en pacientes con Covid-19, señalando en un reporte preliminar recientemente publicado, una disminución de la mortalidad en un subgrupo de pacientes hospitalizados con necesidad de oxígeno suplementario y ventilación mecánica invasiva. Por el contrario, existe evidencia para al menos sospechar posible asociación a peores desenlaces, específicamente relacionados con la evolución de la enfermedad por SARS-CoV-2, lo que sumado al conocimiento sobre los efectos adversos asociados a su uso, hace poco prudente una recomendación para pacientes hospitalizados en sala MQ.
- Descartar cuadros alternativos, por ejemplo, sobreinfección bacteriana
- Por lo tanto, es prudente consensuar el diagnóstico en un equipo multidisciplinario (neumólogos, internistas, radiólogos, etc.) y en caso de alta sospecha, se acordará el tratamiento esteroideal en cuanto a dosis y duración según juicio clínico.

2. Escenarios clínicos demostrados que requieran uso de corticoides como parte de su manejo habitual sugerido:

- Asmáticos en crisis
- EPOC descompensados
- Usuarios crónicos (terapia de sustitución)
- Se promoverá la ventilación en prono vigil de forma intermitente en todo paciente hospitalizado con neumonía y necesidad de oxigenoterapia que presente disnea y/o aumento del trabajo ventilatorio, independiente de la necesidad de oxígeno suplementario, saturación por oximetría o gasometría.
- La oxigenoterapia y el medio de administración se evaluará de acuerdo a la saturación por oximetría de pulso, buscando como objetivo una meta de 93-95% y al trabajo ventilatorio (frecuencia respiratoria, uso de musculatura accesorias, amplitud torácica) y sensación de disnea. Al respecto, las recomendaciones son:
 - Ante aumento del trabajo ventilatorio, se privilegiará soportes de oxigenoterapia de alto flujo como mascarilla Venturi y cánula nasal de alto flujo (CNAF).
 - Cuando no se alcance la meta mínima de saturación por oximetría, se recomienda asistir con mascarilla de recirculación.
 - Concomitantemente, se evaluará traslado a Unidad de Intermedio para continuar vigilancia y monitorización.

A la espera del manuscrito final del estudio RECOVERY, se considerarán por ahora dos escenarios para los esteroides.

1. Sospecha de neumonía en organización:

Respecto a la sospecha de neumonía en organización:

- No se recomienda plantear el diagnóstico de neumonía en organización en las primeras semanas de la evolución, considerando que hay elementos imagenológicos de esta entidad que son parte de la expresión de una neumonía por SARS-CoV-2.
- Para hacer el planteamiento de sospecha de neumonía en organización, se debe tener en cuenta:
 - Clínica concordante
 - Cambios imagenológicos nuevos más allá de la 3a semana

- La CNAF es un soporte de oxigenoterapia de alto flujo que habitualmente se implementa en unidades de pacientes críticos; sin embargo, por la contingencia actual se podrá implementar en sala médico-quirúrgica en 2 ocasiones:
 - a. Paciente sin adecuación del esfuerzo terapéutico, con progresión de falla ventilatoria, en espera de ser trasladado a Unidad de Paciente Crítico (UPC).
 - b. Paciente con adecuación del esfuerzo terapéutico cuyo manejo (consensuado junto a Unidad de Cuidados Paliativos) se realizará exclusivamente en sala médico-quirúrgica.
- Considerar siempre en la evaluación clínica, la tendencia de variación de los signos vitales y de laboratorio. Esto es, analizar la curva de evolución desde al menos 5 días previos al momento en que se evalúa el paciente. La finalidad de esto es lograr identificar a los que están en riesgo de evolución adversa para coordinar un traslado oportuno a UPC.
- Todo paciente con adecuación del esfuerzo terapéutico, definido por condición clínica o directrices anticipadas manifestadas por el propio paciente o familiares, será evaluado por Unidad de Cuidados Paliativos, mediante solicitud de interconsulta.
- Todo paciente que tenga definida una adecuación del esfuerzo terapéutico y que evoluciona con deterioro progresivo e irreversible de su condición, será manejado en la unidad especializada para los cuidados de fin de vida (sector Fisiatría).
- El alta hospitalaria se indicará en todos aquellos pacientes que tengan como condición mínima independencia de oxigenoterapia suplementaria para una saturación por oximetría de 93-95% por un periodo mínimo de 12 horas, habiendo tenido una tendencia sostenida a la mejoría en su cuadro clínico y de laboratorio.
- El alta se acordará con el paciente y sus fami-

liares y/o red de apoyo, con la consideración de que el paciente sea transportado desde el hospital hasta el lugar de residencia en vehículo particular por sus familiares o por un vehículo privado dispuesto por el Hospital.

Identificación del paciente Covid-19 grave

Un elemento esencial del manejo es identificar al paciente grave así como el ir evaluando en forma constante la evolución de los pacientes para detectar precozmente cambios que sugieran agravamiento (Figura 6).

Ante cualquier variación en la tendencia de dos o más registros de los signos vitales respecto al basal registrado al ingreso de la unidad.

Especial atención se pondrá en las variables asociadas al trabajo ventilatorio e intercambio gaseoso:

- Aumento de la frecuencia respiratoria
- Aumento de la amplitud ventilatoria
- Uso de musculatura accesorio: músculos esternocleidomastoideos, intercostales, pared abdominal
- Disminución de la saturación por oximetría de pulso; aumento de los requerimientos de O₂ para lograr metas y/o deterioro de PAFI.

Categorización del control por residentes

Se categorizarán los pacientes para el seguimiento y control clínico por *staff* y residentes de turno de acuerdo a la siguiente clasificación de riesgo:

- **Estable:** Paciente que mantiene estabilidad del cuadro de acuerdo a las variables clínicas y de laboratorio evaluadas o que cuya alteración no implica una corrección a realizar en una Unidad de Paciente Crítico.

Color: verde → Paciente continúa en seguimiento por equipo de sala asignado.

Figura 6. Identificando al paciente Covid-19 grave

La evaluación de pacientes debe tener en cuenta que: si se decidió hospitalizar, tiene riesgo de evolución grave.

¿Cómo identificar la gravedad?

CAMBIOS CLÍNICOS

Deterioro general

- Reconocer al paciente que "se ve mal"

Compromiso de conciencia

- Inatención, desorientación o agitación

Dificultad respiratoria

- Dificultad para hablar
- Taquipnea en aumento
- Amplitud torácica aumentada (inspiración)
- Uso musculatura accesoria
- Aumento del requerimiento de oxígeno

Malaprefusión periférica

- Llame capilar lento (>4 segundos)
- Extremidades frías a distal
- Piel moteada o con livideces

SIGNOS VITALES

- SATURACIÓN: <93%
- POLIPNEA: >25 rpm (afebril)
- HIPOTENSIÓN: PAS <90 O PAM <70
- TEMPERATURA >38°
- DIURESIS: <800-1000 cc en 24 hrs

LABORATORIO

- PaO2 <60 mmHg
- PaFI <300
- Lactato >2 momo/L
- Creatinina >2 mg/dL
- Bilirrubina >2 mg/dL
- Plaquetas <150mil
- Coagulopatía INR o TTPA alterado

Desde el inicio de los síntomas a la aparición

(Datos publicados de la evolución clínica)

- DISNEA: 5 - 8 días
- SDRA: 8 - 12 días
- RECAÍDA: asociada a mal pronóstico

MUY IMPORTANTE: reconocer la VARIACIÓN SOSTENIDA de los parámetros antes señalados:

- Un paciente puede estar no grave, pero sufrir cambios que son **SEÑALES DE ALARMA**, por ejemplo:
 - Uso de O2 2L/min (naricera) → que cambia a → requerimientos de O2 4L/m (naricera)
 - Frecuencia respiratoria de 24 rpm → que cambia a → frecuencia respiratoria 28 – 30 rpm (AFEBRIL)
 - Paciente hipertenso → que cambia a → presión arterial normal baja (110/70)
 - Laboratorio límite normal → que cambia a → mayor alteración a valores críticos (dímero D, linfopenia, LDH, etc)
 - Imágenes pulmonares → que cambia a → progresión de infiltrados pulmonares

En caso de reconocer **VARIACIÓN**, solicite **evaluación médica** por *staff* Medicina Interna /R3 / Residente UCI

- **Riesgo:** Paciente que ha presentado cambio de tendencia o variación sostenida de dos o más registros de los signos vitales respecto al basal registrado al ingreso de la unidad. Este paciente debe ser controlado clínicamente para evaluar tendencia y eventual necesidad de mayor soporte para la corrección de la(s) variable(s), requiriendo incluso traslado a una Unidad de Paciente Crítico.

Color: amarillo → Paciente DEBE quedar en control clínico por R3.

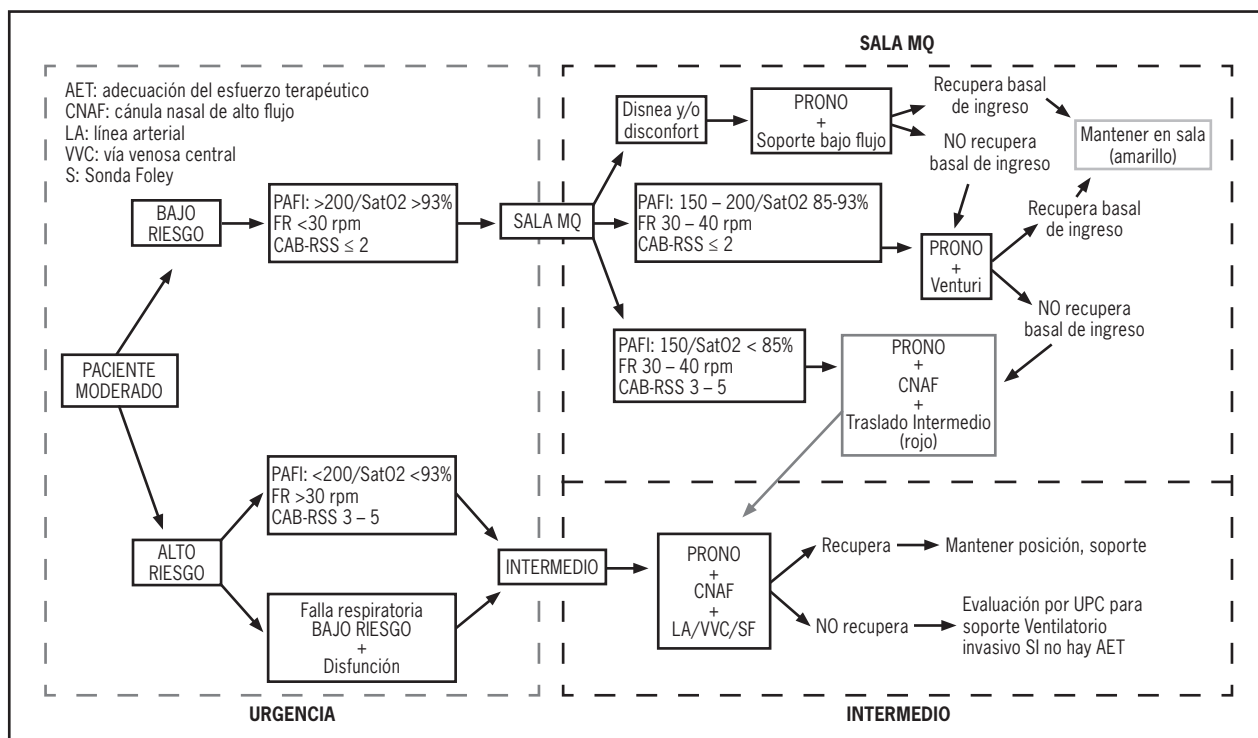
- **Grave:** Paciente cuya evolución clínica al deterioro establece un potencial riesgo vital durante

las siguientes horas y cuya necesidad de soporte no puede realizarse en sala médico-quirúrgica, por lo que debe ser trasladado a Unidad de Paciente Crítico en las próximas horas.

Color: rojo → Paciente DEBE ser evaluado por *staff* de medicina interna en horario hábil, quien se encargará de gestionar el traslado a una unidad de paciente crítico. Durante el horario no hábil, recurrir al residente de UCI para evaluación del paciente y traslado a unidad.

- **Alta:** Color azul.

Figura 7. Flujo de hospitalización y manejo del paciente categorizado como moderado



Adicionalmente, se definen 3 perfiles de pacientes de acuerdo a la proporcionalidad de las intervenciones diagnóstico-terapéuticas.

- Sin proporcionalidad terapéutica: Paciente que por directrices anticipadas y condición clínica basal con reserva funcional conservada, será intervenido con todos los procedimientos diagnóstico terapéuticos disponibles en el hospital.
- Adecuación del esfuerzo terapéutico (AET): Paciente en el que por directrices anticipadas o condición clínica basal con reserva funcional disminuida asociada a dependencia para actividades habituales de la vida diaria, se hará un esfuerzo terapéutico sin considerar la ventilación mecánica invasiva y la reanimación cardiopulmonar. Código: (X)
Todo paciente con AET debe ser evaluado por Unidad de Cuidados Paliativos.

- Cuidados de fin de vida (CFV): Paciente que evoluciona con deterioro progresivo de su condición pese a intervenciones terapéuticas optimizadas previamente acordadas, y que requiere de cuidados para el bien morir. Código: (XX)
Todo paciente en CFV debe ser evaluado y quedar en seguimiento por Unidad de Cuidados Paliativos.

Consideraciones:

- TODO paciente, independiente de su proporcionalidad terapéutica, que presenta variación clínica o de laboratorio que no cumple al momento de la evaluación criterios para un soporte avanzado en Unidad de Paciente Crítico, debe programarse para control clínico por residente de turno (R3) (color amarillo).

- TODO paciente que presenta variación clínica o de laboratorio que requiera eventualmente un soporte propio de la Unidad de Paciente Crítico, solicite la evaluación por *staff* de Medicina Interna en horario hábil, quien se encargará de gestionar el traslado a dicha Unidad de Paciente Crítico, si así corresponde.
Durante el horario no hábil, recurrir al residente de UCI para evaluación del paciente y traslado a unidad (color rojo).
- Los pacientes con AET pueden tener evolución tórpida por lo que también se podrán catalogar como pacientes en riesgo (color amarillo), con el objetivo de recibir optimización del soporte terapéutico previamente acordado o eventualmente iniciar, si el deterioro persiste, los cuidados de fin de vida.
- Todo paciente en CFV por definición es un paciente en riesgo, por lo que debe quedar SIEMPRE en color amarillo para ser controlado por R3 con el fin de ajustar la terapia que promueva su bienestar.

REFERENCIAS

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323:1061–9.
2. Liang T. Compiled According to Clinical Experience. *Handb COVID-19 Prev Treat.* 2020;1–68.
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2020 Mar 23];NEJMoa2002032. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
4. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multi-center study.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* [Internet]. 2020;2019:3-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J, Cai DY, *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 24]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Articles Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020 [cited 2020 Mar 24]; Available from: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
8. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, *et al.* (No Title). [cited 2020 Mar 23]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa310/5810754>
9. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.
10. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 Mar 11;
11. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.
12. 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. *www.thelancet.com* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 23];395:497. Available from: <https://isarc.tghn.org/protocols/>
13. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, *et al.* Articles Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 2020 [cited 2020 Mar 23]; Available from: www.thelancet.com/infection Publishedonline

14. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, *et al.* Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.
15. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, *et al.* Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul 1;191:9-14.
16. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 23];14(1):72-3. Available from: www.biosciencetrends.com
17. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Mar 4 [cited 2020 Mar 23];105932. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145363>
18. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giaratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* [Internet]. 2020 Mar 10 [cited 2020 Mar 23]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907>
19. Wilkinson E. RECOVERY trial: The UK covid-19 study resetting expectations for clinical trials. Vol. 369, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2020.
20. Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
21. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, *et al.* Dexamethasone for COVID-19-Preliminary Report Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19-Preliminary Report RECOVERY Collaborative Group. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jun 22 [cited 2020 Jul 1];2020.06.22.20137273. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
22. Liang T, Liu Z, Wu CC, Jin C, Zhao H, Wang Y, *et al.* Evolution of CT findings in patients with mild COVID-19 pneumonia. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 Jul 1];1-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06823-8>
23. 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* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jul 1];0(0). Available from: www.thelancet.com/infection
24. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Caplan M, *et al.* Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection [Internet]. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020 [cited 2020 Jul 1]. p. 1124-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06057-8>
25. Xie Y, Chen J, Wang X, Zhang S, Liu B, Wu X, *et al.* *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3548771>
26. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* [Internet]. 2009 Sep [cited 2020 Jul 1];23(5):225-9. Available from: [/pmc/articles/PMC2762278/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19111111/)

27. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. 2020 Mar 25 [cited 2020 Jul 1]; Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18340/v1>
28. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 1];1. Available from: [/ pmc/articles/PMC7124128/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/110(7):874-9)
29. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Jul 1];18(5):1094-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14817>
30. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Jul 1];9(1):727-32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1746199>
31. 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* [Internet]. 1999 Sep 9 [cited 2020 Jul 1];341(11):793-800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10477777/>
32. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* [Internet]. 2004 Aug 17 [cited 2020 Jul 1];110(7):874-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15289368/>
33. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, *et al.* Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial. *Br Med J* [Internet]. 2006 Feb 11 [cited 2020 Jul 1];332(7537):325-7. Available from: <http://www.bmj.com/>
34. COVID-19 and VTE-Anticoagulation - Hematology.org [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
35. 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 May 1;46(5):854-87.
36. Clinical management of COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
37. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, *et al.* Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Jul 1];50(1):211-6. Available from: [/ pmc/articles/PMC7246965/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37246965/)
38. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2020 Jul 1]. p. 2329-30. Available from: <https://jamanetwork.com/>

39. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A: Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017,195(4):438-442.
40. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 Mar 24]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
41. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. [cited 2020 Mar 24]; Available from: <https://academic.oup.com/jid/advance-article-abstract/doi/10.1093/infdis/jiaa119/5807958>

CORRESPONDENCIA



Dr. Gonzalo Díaz Vilches
Servicio de Medicina Interna,
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
E-mail: gdiaz@hcuch.cl
Fono: 562 2978 8234