



Protocolo de manejo para la infección por COVID-19

Management protocol for COVID-19

Protocolo de tratamento para a infecção por COVID-19

Orlando Rubén Pérez Nieto,* Eder Iván Zamarrón López,† Manuel Alberto Guerrero Gutiérrez,§ Raúl Soriano Orozco,|| Augusto Flavio Figueroa Uribe,¶ Jorge López Fermín,* Arturo Amílcar Osorio Ruíz,** Silvia Elena Uribe Moya,‡‡ Luis Antonio Morgado Villaseñor,§§ Raymundo Flores Ramírez,¶¶ José David Salmerón,*** José Antonio Gasca Aldama,‡‡‡ Ernesto Deloya Tomas*

RESUMEN

El 31 de diciembre de 2019 se reportaron en Wuhan, China los primeros casos de neumonía de origen desconocido, más tarde identificado como nuevo Coronavirus (2019-nCoV o COVID-19), genéticamente distinto de otros coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV, oficialmente identificado como SARS-CoV-2. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró alerta de pandemia por esta enfermedad, que ha infectado a miles de personas como consecuencia de afección pulmonar por síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), por lo que es prioridad conocer el abordaje de manejo para el COVID-19.

Palabras clave: Coronavirus, COVID-19, SDRA, OMS.

ABSTRACT

On December 31, 2019, the first cases of pneumonia of unknown origin were reported in Wuhan, China, later identified as a new Coronavirus (2019-nCoV or COVID-19), genetically distinct from other coronaviruses such as SARS-CoV and MERS-CoV, officially identified as SARS-CoV-2. In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared a pandemic alert for this disease, which has infected thousands of people, as a consequence of pulmonary affection due to acute respiratory distress syndrome (ARDS), making it a priority to know the management approach for COVID-19.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, ARDS, WHO.

RESUMO

Em 31 de dezembro de 2019, os primeiros casos de pneumonia de origem desconhecida foram relatados em Wuhan, China, posteriormente identificado como um novo Coronavírus (2019-nCoV ou COVID-19), geneticamente diferente de outros coronavírus, como SARS-CoV e MERS-CoV, oficialmente identificado como SARS-CoV-2. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou um alerta de pandemia para esta doença, que infectou milhares de pessoas, como consequência de uma doença pulmonar devido à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), tomando-se uma prioridade conhecer a abordagem de gerenciamento do COVID-19.

Palavras-chave: Coronavírus, COVID-19, SDRA, OMS.

ANTECEDENTES

El 31 de diciembre de 2019 se reportaron en Wuhan, China los primeros casos de neumonía de origen desconocido, más tarde identificado como nuevo coronavirus (2019-nCoV o COVID-19), genéticamente distinto de otros coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV, oficialmente identificado como SARS-CoV-2.

Los informes documentaron que muchos de los pacientes, en un inicio notificados en el conglomerado identificado, tenían como vínculo un mercado de alimentos, principalmente mariscos y otros animales en Wuhan, China; sin embargo, en otros pacientes no se pudo establecer este vínculo, lo que evidenció la posibilidad de propagación ilimitada de una persona a otra.

De acuerdo con datos epidemiológicos, los virus se esparcen de un país a otro de la siguiente manera:^{1,2}

- 1) Es transmitido a pequeños grupos de personas que han estado en contacto con otros individuos infectados en lugares donde el virus ya ha brotado;
- 2) El virus ahora se transmite al núcleo familiar una vez que estas personas contagiadas regresan a su país de residencia;
- 3) Ese núcleo familiar retransmite la enfermedad a otros pequeños grupos de contacto (escuelas, trabajos, transporte público, etcétera);
- 4) El virus ahora puede expandirse en el nuevo país de forma rápida e indiscriminada a partir de iniciar el ciclo de interacciones nuevamente:

Individuo → núcleo familiar → pequeños grupos → individuo

Las autoridades de salud mexicanas han hablado de tres escenarios de dispersión del virus y las medidas que se tomarán en cada caso.

El escenario 1, que comprende los puntos 1 y 2 antes descritos, consiste en aplicar estrategias de focalización para contener el virus; en el escenario 2 y 3 se conforman brigadas de aislamiento por parte de la autoridad para contener lugares de infección con un radio más amplio de dispersión; finalmente, en el escenario 2 y 4 se cierran eventos masivos, escuelas, lugares públicos, etcétera, para contener aún más la expansión del virus, misma que para ese momento ya se habría convertido en una epidemia nacional.

En México, de acuerdo con las autoridades sanitarias, se ha mantenido en el escenario 1 desde el pasado 28 de febrero, aunque las autoridades estiman que en 50 días a partir de esa fecha se podría llegar a un escenario 2; sin embargo, es posible que la evolución

* Hospital General San Juan del Río. Querétaro.

† Hospital General Regional #6, IMSS. Cd. Madero, Tampico.

§ Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México.

|| Hospital de Especialidades, UMAE T1. León, Guanajuato.

¶ Hospital Pediátrico Peralvillo, Secretaría de Salud. Ciudad de México.

** CMN «Adolfo Ruiz Cortines», IMSS. Veracruz.

‡‡ Hospital Ángeles Lindavista. Ciudad de México.

§§ Hospital General de Zona #15, IMSS. Reynosa, Tamaulipas.

¶¶ Hospital de Especialidades «5 de Mayo» del ISSSTE. Puebla, Puebla.

*** Hospital General «Dr. Miguel Silva». Morelia, Michoacán.

‡‡‡ Hospital Star Médica. Ciudad de México.

viral salte al segundo escenario y con el tiempo aparezcan en México muchos casos de personas contagiadas directamente en el escenario 3, estimado por las autoridades entre 600,000 y 1,200,000 infectados, de los cuales 10,500 serían casos graves que podrían ameritar ingreso a sala de urgencias y unidades de cuidados intensivos.

El Comité de Emergencias de la OMS determinó el 30 de enero de 2020 que el brote en China y los casos confirmados notificados por los países fuera de China, representan una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII), la cual se define como *un evento extraordinario que constituye un riesgo para la salud pública de otros estados a causa de la propagación internacional de una enfermedad, y podría exigir una respuesta internacional coordinada.*

Cuando el virus causante de una pandemia aparece, puede haber varias olas de brotes con un intervalo de tres a nueve meses entre ellas. Esto sugiere que deben implementarse programas de prevención que involucran vacunas o drogas antivirales más extensamente para la segunda ola; sin embargo, las acciones de prevención, la identificación de forma oportuna del brote inicial y el reforzamiento de la vigilancia epidemiológica en los puntos de entrada y salida del país permitirán tener una respuesta oportuna. Aun cuando se considera imposible detener la propagación de un virus pandémico, debe ser necesario minimizar las consecuencias, estando preparados para el desafío con anterioridad.

Esta enfermedad es causante de un aumento en la incidencia de neumonías y enfermedades respiratorias bajas que pueden llegar a ser graves, como se ha observado en los registros hospitalarios, que pueden incrementar de forma súbita el número de hospitalizaciones o muertes. Los ancianos o quienes padecen enfermedades crónicas pulmonares están más expuestos a experimentar complicaciones. Ante una posible pandemia de COVID-19, es necesario que las autoridades sanitarias lleven a cabo acciones permanentes que contribuyan a limitar los daños a la salud de la población y evitar que se supere la capacidad de respuesta.

El impacto de la epidemia por COVID-19 en el sector salud, social, económico y en la estabilidad del estado es muy alto, pudiendo llegar a provocar en corto tiempo una crisis económica de grandes proporciones con las siguientes consecuencias:

1. Servicios de salud superados en su capacidad de respuesta por la gran cantidad de personas conforme vayan pasando los días y aumenten los casos de contagiados y muertes en poco tiempo, provocando también un desorden social.
2. Aumento y pérdidas económicas enormes que superarán la capacidad gubernamental.

3. Estas dos situaciones traerían como consecuencia la escasez de productos de la canasta básica, así como otros.
4. Esto a su vez podría provocar problemas de índole social, tales como descontento y brotes de violencia que aumentarían al paso del tiempo, al igual que escasez de alimentos.
5. Habrá que recordar que los cuerpos de seguridad podrían estar afectados por la infección, lo que mermaría su capacidad de control.
6. Los cuerpos de sanidad deben esperar que a los 10 días inicien también con un periodo de contagio.
7. Con estas pérdidas en la capacidad económica y productiva de la población, los gastos aumentan sin haber recuperación, seguramente la crisis económica se incrementaría debido a la actividad económica nacional e internacional detenida por la falta de personas y países que quieran comerciar.
8. Los tres poderes del gobierno estarán afectados también por la falta de prevención, por lo que se espera una falta de gobernabilidad en corto plazo (dos meses).
9. La falta de protocolos de continuidad gubernamental asertivos provocará una crisis gubernamental.
10. Con todo esto en aproximadamente un mes o dos nos podríamos estar enfrentando a un problema de seguridad nacional.

Las medidas preventivas recomendadas por la Secretaría de Salud al miércoles 18 de marzo de 2020 son de fase 2, incluyen distanciamiento social, higiene de manos, aislamiento en casa en caso de presentar síntomas de catarro común, no acudir a eventos masivos y reprogramación de los mismos, suspensión temporal de actividades no esenciales, etiqueta respiratoria y cuidados de adultos mayores.^{3,4}

Manejo del paciente grave con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos

La gravedad de COVID-19 está estrechamente relacionada con el pronóstico, por ello se deben gestionar estrategias básicas y esenciales para la detección temprana de pacientes con alto riesgo y tener una respuesta médica temprana.

Con los datos generados en poblados de China ante COVID-19 se implementaron intervenciones médicas con el objetivo de prevenir la progresión de la enfermedad, se describieron intervenciones con evidencia para limitar la insuficiencia respiratoria y evitar la intubación endotraqueal (*Figura 1*).

Se reportaron tres principales intervenciones para el manejo de neumonía por COVID-19:⁵

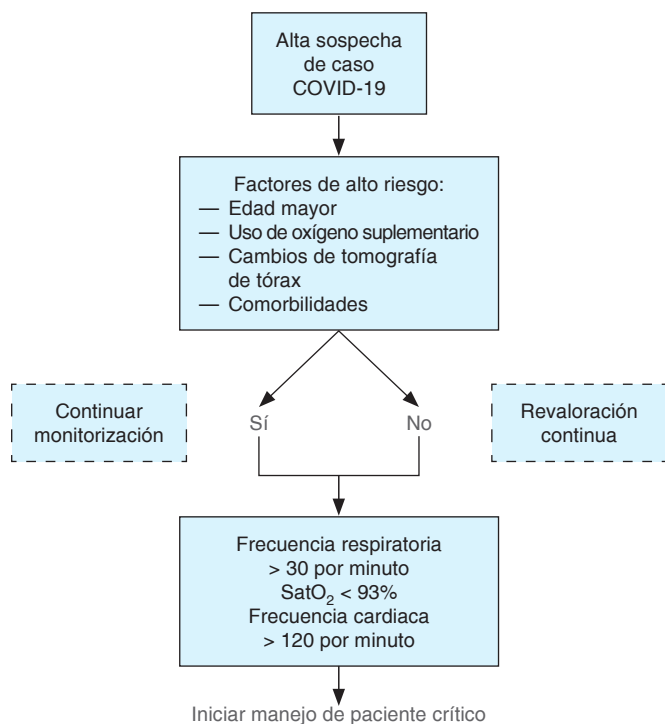


Figura 1: Esquema para el inicio de manejo en el paciente crítico. Adaptado de: Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):33.⁵

1. Ante la presencia de datos compatibles con SDRA se debe iniciar ventilación mecánica invasiva protectora.
2. Restricción de líquidos intravenosos.
3. Ventilación en posición prona.

Oxigenoterapia

Los pacientes que ingresen a un área crítica con datos de dificultad respiratoria, hipoxemia o inestabilidad hemodinámica deben recibir oxigenoterapia durante la reanimación para mantener la saturación de oxígeno (SatO_2) objetivo $> 94\%$. Se recomienda iniciar con cánulas nasales a 5 L/min y ajustarlas para mantener una saturación meta o el uso de mascarilla facial con bolsa reservorio a 10 L/min. Una vez estabilizado el paciente se debe mantener $\text{SatO}_2 > 90\%$ en adultos. En pacientes embarazadas se recomienda un objetivo de $\text{SatO}_2 > 92-95\%$.⁶

Se debe mantener una monitorización constante de los pacientes con COVID-19 para reconocer de forma temprana la insuficiencia respiratoria o hipoxemia grave y datos que orienten que el paciente no está respondiendo al oxígeno estándar para iniciar soporte ventilatorio avanzado.

En pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápica, inestabilidad hemodinámica, falla orgánica múltiple o deterioro neurológico se debe realizar manejo

avanzado de la vía aérea de forma temprana, un retraso en la intubación y ventilación mecánica invasiva se asocia con peor pronóstico en pacientes con SDRA.

Síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una causa frecuente de insuficiencia respiratoria en el paciente crítico, la etiología viral destaca por su elevada mortalidad cercana al 50% de los casos, este síndrome se caracteriza por edema pulmonar de origen no cardiogénico causante de hipoxemia, que en la mayoría de los casos requerirá apoyo ventilatorio invasivo.

El SDRA se encuentra hasta en 10% de todos los pacientes en unidades de cuidados intensivos en todo el mundo, al día de hoy se han reportado casos de SDRA por COVID-19 en países como China, Italia y España, condicionando una alta mortalidad que predomina en pacientes adultos mayores y con presencia de comorbilidades crónico-degenerativas cardiovasculares y respiratorias y diabetes mellitus. Se estima que 5% de pacientes infectados por COVID-19 ameritarán intubación orotraqueal y manejo ventilatorio invasivo.

La definición actual del SDRA fue establecida en el año 2012 en el panel de expertos de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidado Intensivo, conocida como definición de Berlín, la cual propone un inicio agudo en los primeros siete días, radiográficamente presencia de opacidades bilaterales no explicadas por derrame pleural, atelectasias o nódulos, insuficiencia respiratoria no atribuible a falla cardíaca o sobrecarga hídrica e índice P/F ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) de 300-200 mmHg para SDRA leve, 200-100 mmHg moderado y menor de 100 mmHg severo con PEEP mayor o igual a 5 cmH_2O (Berlín 2012).⁷ Actualmente lo podemos definir de forma simplificada de la siguiente manera (Tabla 1).

Existe una modificación de Kigali desde 2016⁸ que puede utilizarse en situaciones catastróficas o de recursos limitados con incapacidad para obtener estudios gasométricos o radiográficos, la cual menciona que los infiltrados pulmonares bilaterales no deben ser necesariamente evidenciados mediante radiografía (Figura 2) o tomografía pulmonar (Figura 3), sino mediante la presencia del patrón B pulmonar bilateral en el ultrasonido pulmonar (Figura 4).⁹⁻¹¹ La evaluación para descartar edema pulmonar de origen cardíaco se puede realizar

Tabla 1: Criterios de Berlín para el SDRA.⁷

Infiltrados pulmonares bilaterales en estudio de imagen (radiografía de tórax, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar)
Edema pulmonar no justificado principalmente por falla cardíaca (evidenciado de forma objetiva, ej. ecocardiografía)
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ (con PEEP ≥ 5 cmH_2O)
Afección pulmonar de inicio menor de siete días



Figura 2: Radiografía postero-anterior simple de tórax que muestra opacidad bilateral correspondiente a neumonía por COVID-19.

mediante la insonación cardiaca observando una adecuada función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (*Figura 4*);^{12,13} medir el propéptido natriurético cerebral (pro-BNP) podría ser de utilidad para descartar insuficiencia cardiaca.^{14,15} En cuanto a la PaO_2/FiO_2 puede sustituirse por SaO_2/FiO_2 con implicaciones clínicas que se mencionarán posteriormente.

La ventilación mecánica es hasta el día de hoy la piedra angular en el tratamiento, y el impacto en la sobrevida ha sido mediante la estrategia de protección alveolar. El desarrollo de estudios clínicos y experimentales ha permitido el avance en la comprensión de los mecanismos responsables de la patogénesis y la resolución de la lesión, por lo tanto, resumimos en la *Figura 5* un algoritmo de manejo de la VMI; sin embargo, siempre deberá individualizarse en cada paciente con base en su presentación clínica, características demográficas y condiciones hemodinámicas.

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y cánulas nasales de alto flujo

Los sistemas de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y las cánulas nasales de alto flujo no se recomiendan para tratar un SDRA por COVID-19. Se ha demostrado que su uso en SDRA moderado-grave retrasa la ventilación protectora, además representa un riesgo de contagio para los profesionales de la salud, ya que puede generar gran cantidad de aerosoles y su dispersión a varios metros de distancia.^{6,16-20}

La tasa de mortalidad en la UCI entre quienes se usó ventilación no invasiva fue de 23 (79%) de 29 pacien-

tes y entre quienes requirieron ventilación mecánica invasiva fue de 19 (86%) de 22 pacientes.²¹ El uso de VMNI no ha reducido la mortalidad en los pacientes con COVID-19 y un alto porcentaje (> 85%) requiere intubación orotraqueal,^{22,23} por lo que no existe suficiente evidencia para recomendar VMNI y cánulas nasales de alto flujo en pacientes con insuficiencia respiratoria por COVID-19.²⁴⁻²⁶

Ventilación mecánica invasiva (VMI)

Las recomendaciones de la OMS mencionan que los pacientes con SDRA por COVID-19 se manejen con metas de protección pulmonar siguiendo las guías de manejo internacionales dentro de las que se encuentran.²⁷

Volumen corriente (V_t , volumen tidal) de 4 a 8 mL/kg de peso predicho, este último se obtiene mediante la siguiente fórmula:

Peso predicho = (talla en cm – 152.4) x 0.91 + 50 para hombres y (talla en cm – 152.4) x 0.91 + 45.5 para mujeres.

Se recomienda iniciar con un V_t de 6 mL/kg y realizar una pausa inspiratoria para medir la presión meseta, si ésta rebasa 30 cmH₂O se debe disminuir el V_t hasta que sea menor que dicha cifra. No se recomienda bajar el V_t a cifras menores de 4 mL/kg.

La presión de distensión alveolar (DP, *driving pressure*) se mide fácilmente restando la PEEP a la presión meseta, cifras mayores de 13 cmH₂O se han asociado a mayor mortalidad; sin embargo, hoy en día no existen estudios prospectivos que avalen la DP como una meta de protección alveolar.

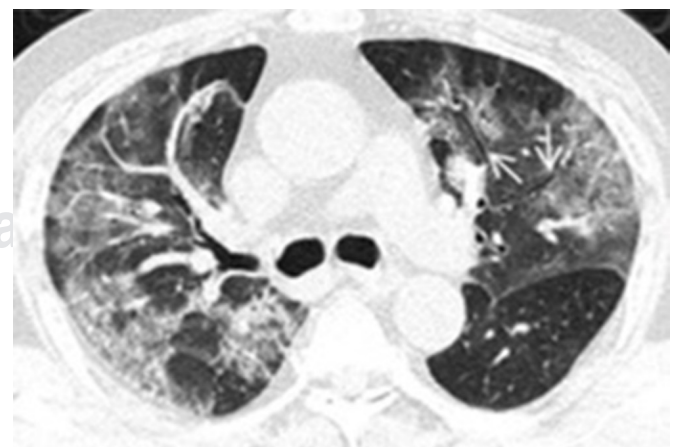


Figura 3: Tomografía axial computarizada de tórax en ventana pulmonar que muestra imagen en vidrio deslustrado bilateral con broncograma aéreo y derrame pleural izquierdo, correspondiente a neumonía por COVID-19.

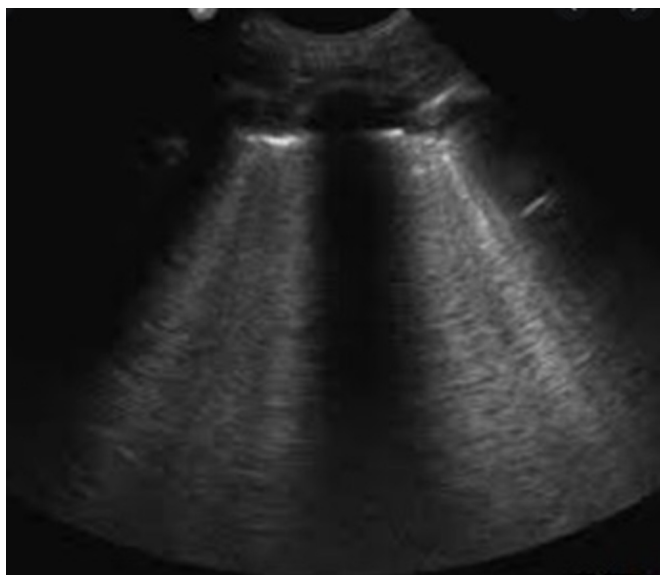


Figura 4: Ultrasonido pulmonar donde se observan líneas B confluentes que ocupan más de 50 a 75% de los campos intercostales, correspondientes a edema pulmonar por COVID-19.

El único modo ventilatorio objetivo que otorga un Vt con mayor exactitud y en el cual pueden monitorearse la presión meseta y la DP es el modo controlado por volumen (CMV), asimismo mediante dicho modo se han manejado los pacientes del estudio ARMA sobre Vt bajo contra Vt alto en SDRA, por lo que se recomienda este modo para ventilar a este tipo de pacientes.

La presión positiva al final de la espiración (PEEP) mínima debe ser de 5 cmH₂O para la mayoría de pacientes bajo VMI, en pacientes con SDRA grave se recomiendan niveles altos hasta 15 cmH₂O de PEEP basados en la tabla de PEEP/FiO₂ del grupo ARDSNet para mantener una SaO₂ meta de 88 a 94% combinándose con la menor FiO₂ necesaria para alcanzar este objetivo.

Las maniobras de reclutamiento alveolar no deben usarse de forma rutinaria, podrían considerarse en el caso de hipoxemia refractaria al manejo ventilatorio convencional; sin embargo, estudios recientes demuestran incremento en la mortalidad al utilizarse en pacientes con SDRA en comparación con la aplicación de la tabla de PEEP/FiO₂ baja de la estrategia ARDSNet.^{28,29}

El modo ventilatorio APRV (ventilación con liberación de presión de la vía aérea), aunque ha demostrado beneficio en los niveles de oxigenación arterial de los pacientes con SDRA, no ha demostrado ser superior al modo CMV en mortalidad, además de presentar mayor complejidad para su programación.³⁰ No se recomienda utilizar este modo ventilatorio junto con bloqueadores neuromusculares, mismos que sí han demostrado disminuir la mortalidad en recientes metaanálisis.³¹⁻³³ No

existe suficiente evidencia para recomendar APRV en SDRA por COVID-19.

Manejo ventilatorio en pacientes con obesidad

En México 70% de las personas padece sobrepeso y casi una tercera parte sufre de obesidad, en una pandemia como la actual es prácticamente imposible pensar que no veremos casos graves que requieran ventilación mecánica invasiva, para esto se deberán considerar las alteraciones que sufre la caja torácica con el incremento de la presión transtorácica y la reducción del volumen pulmonar.³⁴⁻³⁶

El concepto de ventilación mecánica protectora históricamente ha excluido a los pacientes obesos, de tal suerte que las metas de protección alveolar «clásicas» NO son aplicables a este subgrupo poblacional tan importante en nuestro país.

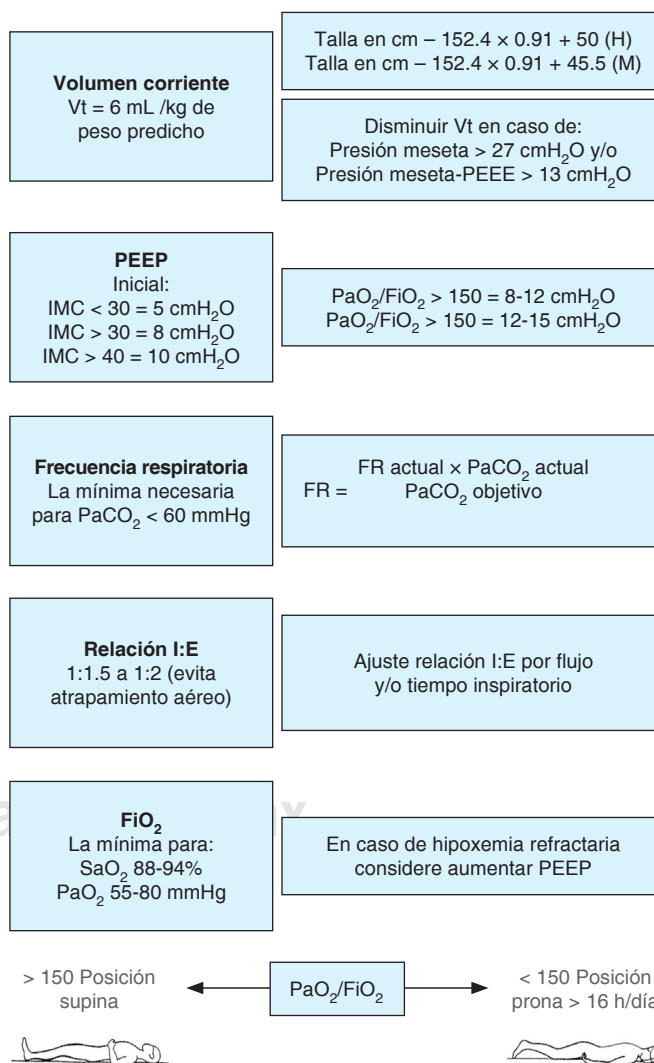


Figura 5: Algoritmo de manejo de la ventilación mecánica invasiva, en el paciente con SDRA por COVID-19.

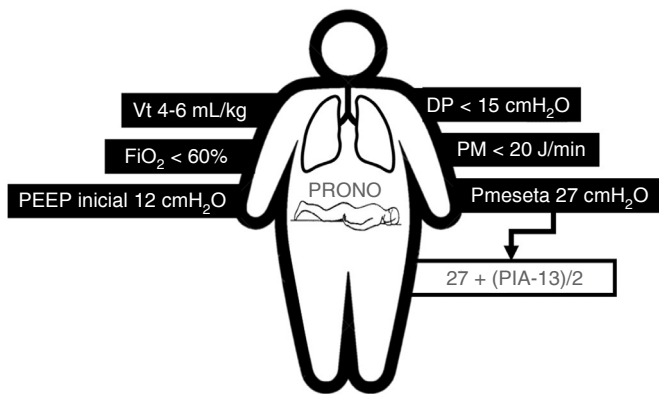


Figura 6: Metas sugeridas de protección pulmonar en paciente obeso con SDRA por COVID 19.

La DP, según estudios, es una meta para reducir la mortalidad sólo en pacientes no obesos³⁷ y realmente existen pocos estudios que analicen el comportamiento de la presión de conducción en los pacientes que sobreviven al ARDS, siendo éste un tópico de particular interés. Trasladando los estudios de Amato y colaboradores,³⁷ optamos por una DP < 15 en pacientes obesos; sin embargo, recomendamos un análisis cuidadoso del resto de las metas de protección pulmonar (Figura 6).

El ajuste de presión meseta objetivo para estos pacientes se recomienda con base en su nivel de presión abdominal según la fórmula siguiente: $27 + (PIA-13) / 2$ recomendada por Ball y Pelosi.³⁸ En esta editorial también se sugiere tratar de mantener un poder mecánico < 20 J/min. En lo que respecta a las controvertidas maniobras de reclutamiento y la PEEP ideal, un estudio reciente retrospectivo en obesos grado 3 fue superior a la Tabla ARDSNet en cuanto a mortalidad, siguiendo una estrategia con equipo de rescate, este equipo se ayuda de la ecografía y el balón esofágico para decidir el nivel de PEEP.³⁹

Posición prona

Se debe considerar la posición prona por al menos 16 horas al día de forma temprana en pacientes que presenten SDRA moderado-severo con una relación PaO₂/FiO₂ < 150. En escenarios de recursos limitados o catastróficos, la PaO₂/FiO₂ puede ser sustituida por SaO₂/FiO₂, tomando el valor de 190 de SaO₂/FiO₂ como equivalente a 150 de PaO₂/FiO₂.⁴⁰⁻⁴³ Después de la maniobra, corroborar si el paciente responde a la posición prona o no, si el paciente persiste con hipoxemia se sugiere activar un Código ECMO, al menos como posible candidato, añadiendo los criterios que comentaremos más adelante.

Se requiere personal capacitado para realizar la posición prona de un paciente bajo ventilación mecánica, que pueda identificar los riesgos y complicaciones de

la misma. El retraso mayor de tres días a la pronación de un paciente con SDRA no le confiere beneficio, por lo que deberá usarse esta técnica antes de 12 a 72 horas de la VMI, siempre basándose en sus indicaciones (Tabla 2).

Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se reserva para hipoxemia refractaria sin respuesta a la posición prona o con contraindicación de la misma, actualmente hay un debate en cuanto a si el soporte debe ser venoarterial o venovenoso. No se puede emitir una recomendación hasta el día de hoy sobre la terapéutica extracorpórea específica y su beneficio para la supervivencia en este tipo de pacientes.⁴⁴⁻⁴⁶

Falla multiorgánica

La falla circulatoria es común en las infecciones tanto bacterianas como virales, se desconoce la prevalencia de sepsis viral, los mecanismos fisiopatológicos difieren de la clásica fisiopatología mediada por lipopolisacáridos.⁴⁷ La sepsis por coronavirus tiene dos órganos blanco identificados: pulmón (ARDS) y corazón (miocarditis).⁴⁸⁻⁵⁰ La proteína **S (spike)** se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina que están presentes a nivel pulmonar, intestino delgado, colon y tracto biliar, ésta es la explicación fisiopatológica del cuadro clínico inespecífico y las manifestaciones extrapulmonares.

Restricción hídrica y respuesta a volumen intravenoso

Si bien el porcentaje de pacientes en estado de choque es fluctuante, la respuesta a volumen por técnicas invasivas en contexto de alta contagiosidad a personal de salud no debería considerarse en primera instancia, además de que no se ha demostrado que las técnicas de monitoreo hemodinámico invasivo generen beneficio significativo en los pacientes en estado de choque. En su lugar se ha propuesto regresar a lo básico, poniendo especial énfasis en monitorizar las ventanas clínicas de perfusión tisular: estado neurológico, color y temperatura de la piel y uresis). El doctor Glenn Hernández

Tabla 2: Contraindicaciones y complicaciones de ventilación mecánica en posición prona.⁵¹

Absolutas: hipertensión intracraneal

Relativas: inestabilidad vertebral, quemaduras, choque, cirugía traqueal reciente

Complicaciones: desaturación transitoria, retiro de catéteres y tubo orotraqueal, vómitos, edema facial y ocular, neuropatía isquémica y úlceras en cara, rodillas y hombros

demonstró que en ambientes de escasos recursos el llenado capilar es una herramienta adecuada para guiar la terapéutica hemodinámica y lo asoció a una reducción de la mortalidad en el ANDROMEDA-SHOCK trial (RR 0.75, 95% CI 0.55-1.02).^{52,53}

Conociendo las implicaciones de exponerse al contagio por COVID-19 al utilizar técnicas de monitoreo invasivo de forma innecesaria, consideramos de vital importancia el monitoreo clínico rápido, eficaz y de mínima invasión que incluya la vigilancia del índice de choque, la curva pletismográfica y su variabilidad, el llenado capilar y el puntaje de moteado de la piel.⁵⁴

Manejo coadyuvante

Se debe buscar una presión de perfusión orgánica adecuada por datos clínicos: llenado capilar, coloración cutánea, niveles séricos de lactato, uresis, temperatura corporal, etcétera. La presión arterial media objetivo para estos fines deberá ser cercana a 65 mmHg, para lo cual se deben usar vasopresores o inotrópicos en caso necesario.⁵⁵

Se recomienda restricción hídrica para pacientes con SDRA por COVID-19 que no se encuentren en estado de choque. Iniciar antibióticos empíricos de manera temprana ante la sospecha de coinfección bacteriana hasta que se realice el diagnóstico específico, posteriormente guiar la antibióticoterapia por cultivo y antibiograma (Tablas 3 y 4).

Tratamiento farmacológico

Con el surgimiento de la pandemia por COVID-19 se han registrado propuestas farmacológicas que han generado evidencia sobre su uso, dentro de las que se encuentran corticoesteroides, antivirales y antirreumáticos.

Corticoesteroides

El uso sistemático de corticoesteroides en pacientes con neumonía por virus como influenza y MERS-CoV

Tabla 3: Manejo integral del SDRA por COVID-19.⁴⁰

- Monitoreo hemodinámico continuo (TAM > 65 mmHg, uresis > 0.5 mL/kg/h, lactato < 2 mmol/L, llenado capilar, color de la piel, temperatura corporal, etc.)
- Balances neutros a negativos
- Sedoanalgesia óptima
- Aporte nutricional temprano
- Profilaxis de úlceras por presión
- Tromboprolifaxis
- Cabecera central a 40° (en caso de posición supina)
- Evitar variabilidad glucémica, mantener glicemia entre 110 y 180 mg/dL
- Mantener electrolitos séricos en rangos cercanos a normalidad
- Cuidados de los dispositivos invasivos (sondas y catéteres)
- Neumotaponamiento del tubo orotraqueal 20 a 30 cmH₂O
- Prevención de infecciones intrahospitalarias

Tabla 4: Terapias no recomendadas en SDRA por COVID-19.

- Aspirar por rutina
- Aplicar broncodilatadores si no hay broncoespasmo
- Tomar gasometrías rutinarias

se ha asociado con mayor mortalidad, infecciones secundarias y descontrol metabólico (hiperglicemias, hipernatremia). Estudios en los que se han utilizado corticoesteroides en pacientes con COVID-19 y sepsis, se ha observado como desventaja que prolongan la salida del virus de la vía respiratoria. El uso de corticoesteroides no se recomienda en pacientes con neumonía viral, con excepción de exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.^{6,56-59} No se recomienda el uso de corticoesteroides en neumonía asociada a SARS-CoV-2.

Remdesivir

El remdesivir es un antiviral análogo de nucleótidos, el cual inhibe la ARN polimerasa viral evitando la replicación en las células. Se encontró que presenta actividad contra SARS-CoV-2 *in vitro* con los antecedentes de uso en SARS y MERS-CoV,^{55,60} con la evidencia previa de datos *in vitro* y en animales, los cuales otorgaron evidencia que puede respaldar el potencial clínico de remdesivir para infecciones humanas causadas por coronavirus. En Estados Unidos, el primer caso por COVID-2 fue tratado con remdesivir en infusión intravenosa, el cual curiosamente mejoró la condición y sin evidencia de efectos adversos, también se observó disminución de la carga viral a partir del día cuatro de su uso, pero es demasiado pronto para concluir el efecto antiviral directo contra SARS-CoV-2. Un régimen de 10 días de remdesivir con dosis de carga de 200 mg (día uno), seguido de dosis de mantenimiento 100 mg cada 24 horas (nueve días).^{61,62} Sin embargo, hasta el momento se desconoce el impacto clínico del remdesivir en COVID-19, por lo que se requieren más estudios aleatorizados para evaluar la eficacia de remdesivir en COVID-19.^{63,64} El remdesivir ha mostrado mejoría en pacientes con COVID-19; sin embargo, se requieren más estudios para evaluar su eficacia y seguridad.

Hidroxycloroquina/cloroquina

La hidroxycloroquina a diferencia de la cloroquina tiene un grupo hidroxilo, la hidroxycloroquina es menos tóxica que la cloroquina; ambos son fármacos antimaláricos utilizados en patologías autoinmunes, se ha estudiado su potencial acción antiviral que aumenta el pH endosómico requerido para el virus, además interfiere con la glicosilación de células receptoras de SARS-CoV.⁶⁵

En ensayos aleatorizados en fase temprana con cloroquina en pacientes con COVID-19 en China mostraron eficacia significativa en comparación con el grupo control, la recomendación es utilizarlos en pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19 a una dosis de 500 mg vía oral dos veces al día por 10 días. La hidroxicloroquina tiene mejor perfil de seguridad y permite una dosis diaria más alta; estudios preliminares sugieren un efecto sinérgico de la combinación de hidroxicloroquina (200 mg tres veces/día por 10 días) y azitromicina (dosis de carga 500 mg y 250 mg/día por cuatro días), a expensas de ser estudios de muestras pequeñas mostraron una reducción y desaparición de carga viral en pacientes con COVID-19 y su efecto es reforzado por azitromicina. Sin embargo, se requieren más estudios para saber si su combinación es más efectiva en casos severos.

La hidroxicloroquina y la cloroquina carecen aún de evidencia de ser eficaces ante COVID-2.⁶⁶

Debido a la disponibilidad de la cloroquina se cree que puede ser el fármaco de elección para uso a gran escala a un costo relativamente bajo comparado con remdesivir. Hasta el momento, estudios tempranos sugieren el uso de hidroxicloroquina en pacientes con SARS-CoV-2; sin embargo, no se puede emitir una recomendación específica sobre su uso como tratamiento para el COVID-19.

Lopinovir-ritonavir

Es un antiviral inhibidor de la proteasa que se ha encontrado actividad *in vitro* contra SARS-CoV y MERS-CoV. En la actual pandemia de COVID-19 se ha descrito el uso del lopinovir-ritonavir a una dosis de 400 mg y 100 mg, respectivamente dos veces al día por 14 días, sin mostrar ningún beneficio en mejoría clínica ni en mortalidad. Estudios a futuro pueden ayudar a confirmar o excluir la posibilidad de un beneficio.⁶⁷ No se ha demostrado beneficio del uso de lopinovir-ritonavir en pacientes con COVID-19.

Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor celular de la interleucina-6 (IL-6) que impide la transducción de señales, ha sido estudiado en un ensayo clínico; sin embargo, sólo en un pequeño grupo mostró mejoría, pero en otro grupo mostró empeoramiento de los síntomas, progresión de hipoxemia y mortalidad.⁶⁸ No se recomienda el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19.

Interferón

Los interferones son citocinas que median la actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora en res-

puesta a infecciones virales y otros inductores biológicos. Se ha estudiado la aplicación de interferón para infección por COVID-19 sin presentar resultados alentadores en vivo, sin reducción en carga viral ni disminución de mortalidad en comparación con estudios *in vitro*, por lo que no se recomienda su uso para esta patología.⁶⁹

Nota importante: los ensayos clínicos generados desde el inicio de la pandemia por COVID-19 no han presentado significancia estadística suficiente que respalde su uso rutinario; sin embargo, en situaciones de desastre podrían considerarse los resultados clínicos sobre los estadísticos. Siempre debe ponderarse la evidencia científica y aspirar a intervenciones costo-efectivas y seguras.

CONCLUSIÓN

Ante la pandemia generada por COVID-19, el personal que labora en las unidades de cuidados intensivos de México debe estar familiarizado con los puntos clave del manejo médico, ventilatorio y farmacológico, tomando como base los lineamientos internacionales con suficiente evidencia para reproducirlo en la práctica diaria y tener impacto en la supervivencia de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ugarte C. Response to COVID-19 Outbreak In the region of the Americas. Pan American Health Organization/World Health Organization Twenty-third Street, N.W., Washington, D.C. 525. 2020/20037 202-974-3469 ugarteci@paho.org.
2. López-Gatell Ramírez H. Joint Communiqué No. 3 Health and SEP present prevention measures for the national education sector by COVID-19. Secretary of Public Education. Government of Mexico. March 14, 2020. <https://bit.ly/2xw98H1>.
3. Zhao S, Cao P, Gao D, et al. Serial interval in determining the estimation of reproduction number of the novel coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak. *J Travel Med.* 2020. pii: taaa033. doi: 10.1093/jtm/taaa033.
4. Hahn SM. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Focuses on Safety of Regulated Products. While Scaling Back Domestic Inspections Commissioner of food and Drugs –March 18,2020. Administration: Michael.felbertbaum@fda.hhs.gov.
5. Sun Q, Qiu H, Huang M, et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):33.
6. World Health Organization. Clinical management of Severe Acute Respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020.
7. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818-824.
8. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:52-59.
9. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008;134(1):117-125.
10. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care.* 2014;4(1):1.

11. Zhou Y, Fan Q, Cavus O, Zhang X. Lung ultrasound: Predictor of acute respiratory distress syndrome in intensive care unit patients. *Saudi J Anaesth.* 2018;12(3):457-461.
12. Kaplan A, Mayo PH. Echocardiography performed by the pulmonary/critical care medicine physician. *Chest.* 2009;135(2):529-535.
13. Maury E, Arrivé L, Mayo P. Intensive Care Medicine in 2050: the future of medical imaging. *Intensive Care Med.* 2017;43:1135-1137.
14. Lai CC, Sung MI, Ho CH, Liu HH, Chen CM, Chiang SR, et al. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Rep.* 2017;7: 44784.
15. Determann RM, Royakkers AA, Schaefers J, De Boer AM, Binnekade JM, Van Straalen JP, et al. Serum levels of N-terminal proB-type natriuretic peptide in mechanically ventilated critically ill patients – relation to tidal volume size and development of acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm Med.* 2013;13:42.
16. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50(2). pii: 1602426.
17. Lee MK, Choi J, Park B, et al. High flow nasal canulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J.* 2018;12(6):2046-2056.
18. 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. doi: 10.1097/ALN.0000000000003296.
19. Muñoz-Bono J, Curriel-Balsera E y Gáleas-López JL. Indicaciones en ventilación mecánica no invasiva. ¿Evidencias en la bibliografía médica? *Med Clin (Barc).* 2011;136(3):116-120. doi: 10.1016/j.medcli.2009.10.040.
20. Brewster DJ, Chrimes NC, Do TBT, Fraser K, Groombridge CJ, Higgs A, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. 2020.
21. Yang X, Yu Y, Xu J, 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. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
22. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia Y, 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.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
23. 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. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
24. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med.* 2020. pii: S2213-2600(20)30084-9. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30084-9.
25. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med.* 2020. pii: S2213-2600(20)30110-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30110-7.
26. Namendys-Silva SA, Hernández-Garay M, Rivero-Sigarroa E. Non-invasive ventilation for critically ill patients with pandemic H1N1 2009 influenza A virus infection. *Crit Care.* 2010;14(2):407.
27. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance. Interimguidance 13 March 2020. World Health Organization.
28. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs Low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(14):1335-1345.
29. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, et al. Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(11):1363-1372. doi: 10.1164/rccm.201901-0109OC.
30. Carsetti A, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, Pantanetti S, Falchetta S, et al. Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):44. doi: 10.1186/s13613-019-0518-7.
31. Ihazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2013;17(2):R43.
32. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, Mechat M, Lehingue S, Bourenne J, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):408-418.
33. Moore L, Kramer CJ, Delcoix Lopes S, Modrykamien AM. Comparison of cisatracurium versus atracurium in early ARDS. *Respir Care.* 2017;62(7):947-952.
34. Watson RA, Pride NB. Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. *J Appl Physiol (1985).* 2005;98:512-517.
35. Steier J, Lunt A, Hart N, Polkey MI, Moxham J. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax.* 2014;69:752-759.
36. De Jong A, Cossic J, Verzilli D, Monet C, Carr J, Conseil M, et al. Impact of the driving pressure on mortality in obese and non-obese ARDS patients: a retrospective study of 362 cases. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1106-1114.
37. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372:747-755.
38. Ball L, Pelosi P. How I ventilate an obese patient. *Crit Care.* 2019;23(1):176.
39. Florio G, Ferrari M, Bittner EA, De Santis-Santiago R, Pirrone M, Fumagalli J, et al. A lung rescue team improves survival in obesity with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2020;24(1):4.
40. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-2168.
41. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11):1233-1239.
42. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(18):1977-1984.
43. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guerin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(6):448-454.
44. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1351-1363.
45. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1965-1975.
46. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijesundera DN, Fan E, Juni P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc Bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(21):2251-2259.
47. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2147.
48. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020. doi: 10.1111/1751-2980.12851.

49. 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):507-513.
50. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif*. 2020;1-4. doi: 10.1159/000507039.
51. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130:827-833.
52. Hernández G, Cavalcanti A, Ospina-Tascon, et al. Early goal-directed therapy using a physiological holistic view: The andromeda-shock – a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care*. 2018;8:52. doi: 10.1186/s13613-018-0398-2.
53. Perez-Nieto O, Guerrero-Gutierrez MA, Soriano R, Deloya-Tomas E, Zamarrón-López EI. Hemodynamic monitoring with the clinic: back to basics. *Intensive Care*. 2020.
54. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):801-807.
55. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3633.
56. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate 2020.
57. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*. 2020;22(2):74-79. doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.
58. 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.
59. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767.
60. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396). pii: eaal3653.
61. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105933. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
62. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
63. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101615. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101615.
64. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020;30:269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
65. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov*. 2020;6:16.
66. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe, 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. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
67. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
68. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. Available on chinaXiv website. Accessed online 2020 Mar 19.
69. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):81.

Correspondencia:

Raúl Soriano Orozco

Hospital UMAE Bajío, León, IMSS

E-mail: lacrimozart@hotmail.com