

# MANEJO DEL PACIENTE CRÍTICO

## COVID-19 EN UCI



Actualización **ENERO 2021**

**Coordinador:** Dr. Roberto Siljeström Gasset

**Autores:**

- Dra. Andrea Albajar Bobes
- Dra. Ana Álvarez Bartolomé
- Dr. Javier García Fernández
- Dra. Angela Herrero Cano
- Dra. Fátima Martínez Jiménez
- Dra. Ana Isabel Peral García
- Dr. Eduardo Rincón Gómez Limón
- Dr. Davor Simic Silva
- Dr. Sergio Sanz Serrano
- Dra. Clara Serrano Zueras
- Dr. Roberto Siljeström Gasset
- Dr. José Alberto Suárez del Arco

**Grupo de Trabajo COVID-19**

**Unidad de Cuidados Críticos Postquirúrgicos**

Servicio de Anestesiología y Cuidados Críticos Postquirúrgicos

**Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid)**

## Coordinador:

### **Dr. Roberto Siljeström Gasset**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor  
Especialista en Medicina Intensiva

## Autores:

### **Dra. Andrea Albajar Bobes**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

### **Dra. Ana Álvarez Bartolomé**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

### **Dra. Cristina Fernández Maqueda**

Especialista en Hematología y Hemoterapia

### **Dr. Javier García Fernández**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor  
Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor  
Presidente de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR)

### **Dra. Angela Herrero Cano**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

### **Dra. Fátima Martínez Jiménez**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

### **Dra. Ana Isabel Peral García**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

### **Dra. Cristina López García-Gallo**

Especialista en Neumología

### **Dr. Eduardo Rincón Gómez Limón**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

### **Dr. Davor Simic Silva**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

### **Dr. Sergio Sanz Serrano**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

### **Dra. Clara Serrano Zueras**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

### **Dr. Roberto Siljeström Gasset**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor  
Especialista en Medicina Intensiva

### **Dr. José Alberto Suárez del Arco**

Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

## INTRODUCCIÓN

Esta actualización del manejo del paciente crítico con infección por el SARS-CoV-2 en Unidades de Cuidados Intensivos tiene como objetivo la puesta al día y formación de todos aquellos médicos que no ejercen su actividad habitual en UCI, pero que poseen una base de conocimientos que les permitiría formar parte del equipo de cuidados críticos, si así fuera requerido por las circunstancias de la pandemia.

Su temario y parte de las recomendaciones están basadas en el *“Protocolo de actuación ante el paciente con infección por SARS-CoV2 en situación crítica de los servicios de Medicina Intensiva de la Comunidad de Madrid”* elaborado por el Grupo Coordinador de los Servicios de Medicina Intensiva de la Comunidad de Madrid y en el *“Protocolo de manejo clínico de los pacientes con COVID-19”* de nuestro centro, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, pero está actualizada con toda la evidencia encontrada a enero de 2021.

El objetivo de cada capítulo es ampliar y adaptar la información existente en los protocolos previos, intentando dar las claves en las primeras páginas y desarrollar posteriormente su justificación basada en la evidencia actual de manera más extensa, permitiendo de esta manera, una vez revisado, poder acceder al mismo para consultar pautas concretas de manera más ágil sin la necesidad de volver a revisar toda la evidencia.

## DEDICATORIA

**Con nuestro más sincero reconocimiento y agradecimiento a todos los médicos que han estado en primera línea de batalla desde que la pandemia por SARS-CoV-2 se declaró.**

**Versión impresa disponible en Amazon**

**ISBN: 9798701210415**

[https://www.amazon.es/MANEJO-DEL-PACIENTE-COVID-19-Actualizaci%C3%83n/dp/B08TZBV34N/ref=sr\\_1\\_1?mk\\_es\\_ES=%C3%85M%C3%85%C5%BD%C3%95%C3%91&dclid=1&keywords=uci+covid&qid=1611951464&sr=8-1](https://www.amazon.es/MANEJO-DEL-PACIENTE-COVID-19-Actualizaci%C3%83n/dp/B08TZBV34N/ref=sr_1_1?mk_es_ES=%C3%85M%C3%85%C5%BD%C3%95%C3%91&dclid=1&keywords=uci+covid&qid=1611951464&sr=8-1)

## ÍNDICE DE TEMAS:

	<u>Página</u>
<b>1.- Sedoanalgesia, bloqueo neuromuscular y delirio en paciente crítico COVID-19</b>	<b>5</b>
<i>Autores:</i> Dra. Clara Serrano, Dr. Davor Simic, Dr. José Alberto Suárez, Dra. Ana. Álvarez.	
<b>2.- Soporte respiratorio en UCI de pacientes con infección por SARS-CoV-2</b>	<b>19</b>
<i>Autores:</i> Dr. Sergio Sanz, Dra. Andrea Albajar, Dra. Ángela Herrero, Dr. J. García Fernández.	
<b>3.- Recomendaciones de la terapia con ECMO en pacientes COVID-19</b>	<b>31</b>
<i>Autores:</i> Dr. José Alberto Suárez, Dr. Davor Simic, Dra. Clara Serrano, Dr. Eduardo Rincón.	
<b>4.- Soporte hemodinámico</b>	<b>44</b>
<i>Autores:</i> Dr. Eduardo Rincón, Ana Álvarez, Dra. Clara Serrano, Dr. Davor Simic.	
<b>5.- Ecografía Pulmonar en paciente COVID-19</b>	<b>51</b>
<i>Autores:</i> Dr. Roberto Siljeström, Dra. Cristina López, Dr. José Alberto Suárez, Dr. Sergio Sanz.	
<b>6.- Tratamiento farmacológico de la infección por SARS-CoV-2</b>	<b>67</b>
<i>Autores:</i> Dra. Ana Álvarez, Dr. Eduardo Rincón, Dra. Fátima Martínez, Dra. Ángela Herrero.	
<b>7.- Tratamiento con corticoides en la infección por SARS-CoV-2</b>	<b>83</b>
<i>Autores:</i> Dra. Ángela Herrero, Dr. Sergio Sanz, Dra. Andrea Albajar, Dra. Clara Serrano.	
<b>8.- Antibioterapia y antifúngicos en la infección por SARS-CoV-2</b>	<b>89</b>
<i>Autores:</i> Dra. Ángela Herrero, Dra. Andrea Albajar, Dr. Davor Simic, Dra. Ana. Álvarez.	
<b>9.- Lesión renal aguda en paciente COVID-19</b>	<b>94</b>
<i>Autores:</i> Dr. Roberto Siljeström, Dr. Sergio Sanz, Dra. Ana Isabel Peral García, Dr. José Alberto Suárez.	
<b>10.- Trastornos de coagulación en paciente COVID-19</b>	<b>104</b>
<i>Autores:</i> Dra. Fátima Martínez, Dra. Ana Isabel Peral, Dra. Cristina Fernández, Dr. Eduardo Rincón.	
<b>11.- Tratamiento médico nutricional en paciente crítico SARS-CoV-2</b>	<b>115</b>
<i>Autores:</i> Dra. Ana Isabel Peral, Dra. Fátima Martínez, Dr. Roberto Siljeström, Dra. Andrea Albajar.	



# SEDOANALGESIA, BLOQUEO NEUROMUSCULAR Y DELIRIO

## EN PACIENTE CRÍTICO COVID-19

**Autores:** Dra. Clara Serrano, Dr. Davor Simic, Dr. José Alberto Suárez, Dra. Ana. Álvarez.

La neumonía asociada a COVID-19 se complica en hasta un 15-40% de los casos desarrollando un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Los pacientes con SDRA, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, pueden necesitar niveles de sedoanalgesia moderada-profunda para optimizar su estado respiratorio, permitiendo una buena adaptación a la ventilación mecánica <sup>1</sup>.

El elevado número de pacientes críticos durante la pandemia asociado con los extraordinariamente altos requerimientos de sedación y analgesia ha dado lugar al desabastecimiento de algunos de estos fármacos, influyendo en la calidad del cuidado y seguridad de estos pacientes.

El objetivo de este documento es hacer una revisión y establecer unas recomendaciones sobre el manejo de los fármacos empleados en la sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular del paciente crítico con síndrome de distrés respiratorio agudo grave secundario a neumonía por COVID-19; incluyendo los casos excepcionales de desabastecimiento de parte de estos fármacos.

### A. RECOMENDACIONES GENERALES:

1. Se intentará mantener el **NIVEL Y TIEMPO MÍNIMO DE SEDOANALGESIA** necesario para el estado clínico del paciente <sup>1-5</sup>.
  - a. En fases iniciales se necesitará un nivel de sedoanalgesia profunda y un bloqueo neuromuscular (puntual o continuo) que permita a los pacientes una correcta adaptación a la ventilación mecánica.
  - b. Conforme los pacientes mejoren, se progresará hacia estados de sedoanalgesia más superficial que permitan al paciente colaborar en los procesos de destete respiratorio.
2. Se utilizarán herramientas para **MONITORIZAR** los correctos niveles de sedoanalgesia y relajación neuromuscular <sup>2</sup>.
  - a. En fases iniciales, de sedoanalgesia profunda:
    - i. *Sedación:*
      - Índice Biespectral (**BIS**) con valores entre 40-60. (*Valorar bolo puntual de relajante neuromuscular si existe actividad en el electromiograma para correcta valoración*)

ii. *Analgesia:*

- Analgesia Nociception Index (**ANI**) con valores entre 50-70
- Nociception Level (**NOL**)

iii. *Bloqueo neuromuscular:*

- Train of Four (**TOF**). (*buscar bloqueo mínimo que permita correcta adaptación a la ventilación mecánica*)

b. En fases posteriores donde se precisa de la cooperación del paciente

i. *Sedación (ver Anexos 1 y 2):*

- Richmond Agitation Sedation Scale (**RASS**) con valores entre -2 y 0.
- Sedation Agitation Scale (**SAS**) con valores entre 3 y 4.

ii. *Analgesia (ver Anexos 3 y 4):*

- Escala Verbal Numérica (**EVN**)
- Behavioral Pain Scale (**BPS**)

Si no se dispusiera de suficiente número de monitores para tener una monitorización continua por paciente, se intentará hacer una medición/valoración por turno <sup>2,3</sup>.

3. Será primordial un correcto control del nivel de analgesia, siendo los **OPIÁCEOS** por vía intravenosa los fármacos más comúnmente utilizados. Se emplearán estrategias de **ANALGESIA MULTIMODAL** para reducir el consumo de opioides <sup>1-4</sup>.
4. Dentro de los hipnóticos, se preferirá el uso de **PROPOFOL Y DEXMEDETOMIDINA** frente a las benzodiacepinas por su metabolismo más rápido y menor acumulación permitiendo así una sedación más cooperativa; y por su menor relación con la aparición de cuadros de agitación y delirio <sup>1,3-5</sup>.
5. Se identificarán **factores de riesgo de DELIRIO** y se intentará trabajar para minimizarlos. Se emplearán herramientas que permitan la detección precoz de delirio (*ver Anexos 5 y 6*) como:
  - Confusion Assessment Method for the ICU (**CAM-ICU**)
  - Intensive Care Delirium Screening Checklist (**ICDSC**) <sup>1,2,4,5</sup>.
6. Se implantarán programas en las unidades para promover la **OPTIMIZACIÓN FUNCIONAL** de los pacientes; soportándose ésta en tres pilares:
  - a. Rehabilitación respiratoria
  - b. Activación cardio-circulatoria
  - c. Mantenimiento de estructuras del aparato-locomotor

**B. TABLA 1: HIPNÓTICOS** empleados en sedación pacientes críticos COVID 19.

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Farmacocinética	Efectos adversos	Consideraciones
<b>PROPOFOL</b>	Agonista Rc GABA	- PC: 5-50 mcg/kg/min	- Inicio acción: 30 seg - t1/2: uso corto 3-12h; y uso prolongado 50 +/- 19h - Duración: 10 min - Vd elevado - Lipofílico	- Depresión respiratoria - Síndrome infusión propofol - <b>Hipertrigliceridemia</b> (aumentado el riesgo en pacientes COVID-19)	- <b>De ELECCIÓN</b>  - Utilizar alternativas si triglicéridos > 800 mg/dl
<b>DEXMEDETOMIDINA</b>	Agonista Rc $\alpha$ 2 adrenérgicos tronco encefálico	- +/- dosis de carga 1 mcg/kg  - PC: 0,2-1,5 mcg/kg/h	- Inicio acción: 5-10 min si dosis de carga; 18-30 min sin ella. - t1/2: 2-3h - Duración: 60-120 min - Acumulación si insuficiencia hepática	- Bradicardia - Disminución gasto cardiaco - Hipotensión arterial - Hipertensión arterial (tras bolo o infusión continua a niveles altos)	- No causa depresión respiratoria  - Efecto <b>ANSIOLÍTICO, ANALGÉSICO y sedante</b> ; pero NO sedación profunda.
<b>MIDAZOLAM</b>	Agonista Rc GABA	- PC: 0,02-0,1 mg/kg/h (1-10 mg/h) - Dosis intermitente: 0,5 – 4 mg (IV) cada 15 min-1h según necesidad	- Inicio acción: 3-5 min - t1/2: 3-11h (más prolongado si obesidad) - Vd elevado - Si insuficiencia renal: acumulación metabolito activo I-hidroxi-midazolam	- Depresión respiratoria	- Acumulación en <i>obesidad e insuficiencia renal</i> - Mayor asociación con <b>DELIRIO y SÍNDROME CONFUSIONAL</b>

<b>KETAMINA</b>	Antagonista no competitivo Rc NMDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PC analgesia o sedación superficial: 0,1-1 mg/kg/h</li> <li>- PC sedación profunda: &gt;1 mg/kg/h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio acción: 30 min</li> <li>- t1/2: 5min-2,5 h (hasta 5h en pacientes críticos)</li> <li>- V x3 en pacientes críticos</li> <li>- Duración: 15 min-1h (aumentado si insuficiencia renal o hepática)</li> <li>- Metabolizado en metabolitos (norketamina: potencia 33% de ketamina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HTA y taquicardia</li> <li>- <b>Hipotensión arterial y disminución gasto cardiaco en pacientes críticos</b></li> <li>- Hipersalivación</li> <li>- Psicosis (psicotomimético)</li> <li>- Necesidad de telemetría (<i>riesgo miocarditis en COVID 19 + disminución gasto cardiaco por ketamina</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preserva reflejos protectores laríngeo y faríngeo</li> <li>- <b>Aumenta complianza pulmonar y disminuye resistencias vía aérea.</b></li> <li>- Utilizado para <b>disminuir el consumo de opioides</b></li> </ul>
<b>CLONIDINA</b>	Agonista Rc $\alpha_2$ adrenérgicos tronco encefálico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis intermitente: 0,3-1,6 mg/día (<b>VO</b>) en 3-4 dosis al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio: 30 min-1h</li> <li>- t1/2: 12h (prolongada hasta 40h si FRA/ERC)</li> <li>- Metabolismo hepático por CYP2D6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bradicardia</li> <li>- Hipotensión arterial</li> <li>- Xerostomía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muy utilizado para destete de sedación con dexmedetomidina</li> <li>- <b>Disminuye consumo opioides</b></li> </ul>
<b>DIAZEPAM</b>	Agonista Rc GABA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis intermitente: 2-10 mg (VO o IV) cada 3-6 h según necesidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio acción: 3 min</li> <li>- t1/2: 40h (hasta 100h para metabolitos)</li> <li>- Múltiples metabolitos activos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depresión respiratoria</li> <li>- Toxicidad por propilenglicol (si IV) → acidosis metabólica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alternativa para SEDACIÓN SUPERFICIAL (utilizado en dosis intermitentes)</li> </ul>
<b>Agentes VOLÁTILES</b>	Rc Nt nicotínicos, acetilcolina, GABA y glutamato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Según CAM (CAM 0,2-0,3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rápido inicio y final de acción</li> <li>- Aclaramiento independiente de función renal y hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertermia maligna</li> <li>- Hipotensión arterial</li> <li>- Vasodilatación cerebral</li> <li>- Náuseas y vómitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay bibliografía de su uso &gt; 54h.</li> <li>- Sólo en casos de desabastecimiento de otros hipnóticos</li> <li>- <b>**SEVOFLUORANE:</b> disminuye resistencias vía aérea y efecto protector miocárdico</li> </ul>

Rc: receptor; Nt: neurotransmisor; GABA: ácido gamma aminobutírico; NMDA: N-metil-D-aspartato; PC: perfusión continua; t1/2: semivida; VO: vía oral; IV: vía intravenosa; CAM: concentración mínima alveolar; Vd: volumen distribución; CYP: citocromo P450.



C. **TABLA 2:** Fármacos utilizados en **ANALGESIA** en pacientes críticos COVID 19.

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Farmacocinética	Efectos adversos	Consideraciones
<b>REMIFENTANILO</b>	Agonista Rc Mu-opioide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis carga: 1,5 mcg/kg</li> <li>- PC: 0,5-15 mcg/kg/h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio acción: 1-3 min</li> <li>- Final acción: 5-10 min</li> <li>- Duración: 3-10 min</li> <li>- Metabolizado por esterasas plasmáticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rigidez caja torácica</li> <li>- Hipotensión arterial</li> <li>- Somnolencia</li> <li>- Náuseas y vómitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vigilar <b>hiperalgesia</b> tras retirada fármaco.</li> <li>- No acumulación en insuficiencia renal ni hepática.</li> <li>- Riesgo de <b>síndrome serotoninérgico</b> si asociado a agentes serotoninérgicos.</li> </ul>
<b>FENTANILO</b>	Agonista Rc Mu-opioide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis intermitente: 0,35-0,5 mcg/kg cada 30 min-1h</li> <li>Parches transdérmicos/72h</li> <li>- PC: 0,7-10 mcg/kg/h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio acción: inmediato</li> <li>- Duración: 30-60 min</li> <li>- t1/2 eliminación: 2-4 h</li> <li>- Vd elevado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rigidez caja torácica</li> <li>- Hipotensión arterial</li> <li>- Somnolencia</li> <li>- Náuseas y vómitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posible duración más allá de interrumpir PC si infusión durante tiempo prolongado</li> <li>- Acumulación en <i>insuficiencia hepática</i>.</li> </ul>
<b>MORFINA</b>	Agonista Rc Mu-opioide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis intermitente: 2-4 mg/ 1 h</li> <li>- PC: 2-30 mg/h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio acción: 5-10 min</li> <li>- Duración: 3-5 h</li> <li>- t1/2 eliminación: 3-4 h</li> <li>- Metabolito activo: morfina-6-glucurónido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión arterial</li> <li>- Bradicardia</li> <li>- Somnolencia</li> <li>- Náuseas y vómitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo de acumulación metabolito activo y sedación prolongada si <i>insuficiencia renal</i></li> <li>- Valorar administración VO también</li> </ul>
<b>HIDROMORFONA</b>	Agonista Rc Mu-opioide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis intermitente: 0,2-0,6 mg/1-2h</li> <li>- PC: 0,5-3 mg/h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio acción: 15-30 min</li> <li>- Duración: 3-4 h</li> <li>- t1/2 eliminación: 2-3h</li> <li>- Metabolito inactivo: hidromorfona-3-glucurónido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión arterial</li> <li>- Somnolencia</li> <li>- Náuseas y vómitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>5-7 veces más potente que morfina</b></li> <li>- Acumulación de hidromorfona-3-glucurónido en <i>insuficiencia renal</i></li> </ul>

<b>OXICODONA</b>	Agonista Rc Mu-opioide	- Dosis intermitente: 5-20 mg/4-6h VO // 2-4 mg/ 4 h IV	- Inicio acción:10-15 min - Duración 3-6 h	- Hipotensión arterial	- Ajustar en <i>insuficiencia renal</i> - Interacción con inhibidores CYP3A4
<b>GABAPENTINA</b>	Modulación canales calcio	- Dosis intermitente: 900-3600 mg/día (cada 6-8h)	- Inicio de acción lento - t1/2: 6 h - Eliminación renal	- Edema periférico - Somnolencia - Náuseas y vómitos	- Ajustar dosis en <i>insuficiencia renal</i> - Dolor neuropático / <b>Reducción consumo opioides</b>
<b>PREGABALINA</b>	Modulación canales calcio	- Dosis intermitente: 150-600 mg/día (cada 6-8h)	- Inicio de acción lento - t1/2: 6 h - Eliminación renal	- Edema periférico - Somnolencia - Náuseas y vómitos	- Ajustar dosis en insuficiencia renal - Dolor neuropático / <b>Reducción consumo opioides</b>
<b>SULFATO DE MAGNESIO</b>	Modulador canales iónicos	- Dosis: 30-50 mg/kg/día.	- Eliminación renal.	- Vasodilatación- HipoTA.	- <b>Analgesia MULTIMODAL: reducción consumo opioides</b> - Ajustar en <i>insuficiencia renal</i> - Vasodilatador, inotrópico positivo, antiarrítmico, broncodilatador.
<b>LIDOCAÍNA</b>	Bloqueados canales sodio	- Dosis carga: 1,5 mg/kg  - PC: 0,5-2,5 mg/kg/h	- Inicio acción: 45-90 seg - t1/2 bifásica (inicial 7-30 min; terminal 1,5-2 h) - Metabolito activo en hígado - Eliminación renal	- Bradicardia - HipoTA/ HTA - Visión borrosa - Temblores - Convulsiones	- Prolongan t1/2: insuficiencia cardiaca congestiva, renal y hepática, shock  - <b>Analgesia MULTIMODAL: reducción consumo opioides</b>
<b>IBUPROFENO</b>	Inhibición reversible de ciclooxigenasa-1	- VO: 400mg /4h (máx 2,6 g/día) - Dosis intermitente: 400-800mg IV /6h (máx 3,2 g/día)	- Inicio acción: 30 min - t1/2: 2-3 h - Eliminación renal	- Insuficiencia renal - Sangrado	- Evitar si insuficiencia renal, sangrado, anomalías plaquetarias - <b>Analgesia MULTIMODAL: reducción consumo opioides</b>

Rc: receptor; PC: perfusión continua; t1/2: semivida; VO: vía oral; IV: vía intravenosa; Vd: volumen distribución; CYP: citocromo P450.

**D. TABLA 3:** Fármacos utilizados en **RELAJACIÓN NEUROMUCULAR** en pacientes críticos COVID 19.

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Farmacocinética	Efectos adversos	Consideraciones
<b>CISATRACURIO</b>	Bloqueante neuromuscular <b>no</b> despolarizante (duración acción intermedia)	- Dosis intermitente: bolo 0,1-0,2 mg/kg  - PC: 1-4 mcg/kg/min	- Inicio acción: 2-3 min  - t1/2: 22-29 min  - Duración: 30-60 min  - Eliminación de Hoffman	- Bradicardia  - Broncoespasmo	- <b>De ELECCIÓN en bloqueo neuromuscular continuo</b> - Bloqueante neuromuscular más estudiado en SDRA - No se ve afectado en insuficiencia renal ni hepática
<b>ROCURONIO</b>	Bloqueante neuromuscular <b>no</b> despolarizante (duración acción intermedia)	- Dosis intermitente: bolo 0,6-1,2 mg/kg  - PC: 8-12 mcg/kg/min	- Inicio acción: 1-2 min - Duración: 25-40 min - Eliminación 33% renal y < 75% hepática	- Bloqueo vagal a dosis altas	<b>**En Inducción de secuencia rápida</b>  - Tiene antídoto: <b>SUGAMMADEX</b>
<b>SUCCINILCOLINA</b>	Bloqueante neuromuscular despolarizante (duración acción corta)	- Bolo 1 mg/kg	- Inicio acción: 1 min - Duración: 6-8 min - Metabolismo colinesterasa plasmática	- Fasciculaciones - Hiperpotasemia - Hiertensión arterial y taquicardia - Hipertermia maligna	<b>**En Inducción de secuencia rápida</b>  - También si posible vía aérea difícil o laringospasmo

## E. INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL:

Se realizará una inducción de secuencia rápida para evitar la dispersión de microgotas. Se recomienda la utilización de los siguientes hipnóticos y bloqueantes neuromusculares<sup>3</sup>:

### 1. HIPNÓTICOS:

- **ETOMIDATO:** Dosis 0,2-0,3 mg/kg. Inicio de acción a los 30 segundos. **De elección si inestabilidad hemodinámica.**
- **PROPOFOL:** Dosis 1-2 mg/kg. Inicio de acción a los 40 segundos. Contraindicado si inestabilidad hemodinámica.
- **KETAMINA:** Dosis 1-2 mg/kg. Inicio de acción a los 30 segundos. Contraindicado si patología coronaria o vascular grave. **Muy útil si broncoespasmo asociado.**
- **TIOPENTAL:** Dosis 5-7 mg/kg. Inicio de acción a los 15 segundos. Utilizar como última opción. Contraindicado si inestabilidad hemodinámica y broncoespasmo.

### 2. BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES:

- **SUCCINILCOLINA:** Dosis 1-1,5 mg/kg. Inicio de acción a los 45 segundos-1 min. Contraindicado si hiperpotasemia.
- **ROCURONIO:** Dosis 1-1,2 mg/kg. Inicio de acción a los 60-75 segundos.

## F. ESQUEMAS SEDOANALGESIA RECOMENDADOS <sup>1,3</sup>:

### 1. Fase SEDACIÓN PROFUNDA:

El hipnótico de elección en sedación profunda es el propofol frente a las benzodiacepinas por su rápido metabolismo, menor acumulación y asociación a agitación y delirio.

- a. **PROPOFOL + REMIFENTANILO / FENTANILO / MORFINA**
- b. **MIDAZOLAM + REMIFENTANILO / FENTANILO / MORFINA**

Valorar si no es sedación suficiente el añadir un segundo hipnótico (al propofol o midazolam), contemplando:

- I. **KETAMINA** (ayudará a reducir dosis del primer hipnótico y de opioides)
- II. **DEXMEDETOMIDINA ó CLONIDINA**

En caso de no poder seguir estas recomendaciones por desabastecimiento de fármacos en situación de crisis, recurrir a la Tabla 1 del documento y elegir entre las opciones mencionadas de fármacos hipnóticos.

### 2. Fase SEDACIÓN SUPERFICIAL y COOPERATIVA:

Recordar que los hipnóticos de elección en la fase de sedación cooperativa son el propofol y la dexmedetomidina.

- a. **PROPOFOL + REMIFENTANILO / FENTANILO / MORFINA**
- b. **DEXMEDETOMIDINA + REMIFENTANILO / FENTANILO / MORFINA**

## G. ANALGESIA MULTIMODAL:

Los fármacos más utilizados para analgesia en pacientes críticos por COVID-19 son los **OPIÁCEOS**. Sin embargo, utilizar estrategias de analgesia multimodal en las que se combine el uso de un opiáceo con analgésicos que modulen vías diferentes del dolor ayudará a una optimización del control analgésico, reducción del consumo de opiáceos y así sus efectos adversos <sup>1,3,4</sup>.

Dentro de estos fármacos encontramos: **paracetamol y AINEs, sulfato de magnesio, ketamina, lidocaína y gabapentina o pregabalina** entre otros.

## H. DELIRIO:

La agitación y el delirio son complicaciones en las unidades de cuidados críticos que dificultan el destete de los pacientes de la ventilación mecánica y prolongan sus estancias en estas unidades, aumentando así sus complicaciones <sup>1,3-5</sup>.

Se identificarán factores de riesgo y se valorará a los pacientes diariamente con escalas objetivas (**CAM-ICU o IC-DSC**) para hacer un diagnóstico precoz de delirio y poder tratarlo y reducir así sus complicaciones.

Es primordial promover conductas en estas unidades que favorezcan la orientación, tranquilidad y así cooperación de estos pacientes <sup>2</sup>:

- Estrategias ICU – Liberation y ABCDEF - Bundle (*ver Anexo 7*)
- Disminución de niveles sedoanalgesia en cuanto sea posible.
- Orientación de los pacientes mediante colocación de relojes en las unidades y comunicación a los pacientes de los momentos del día.
- Promover un adecuado descanso nocturno (disminuyendo contaminación lumínica y acústica)
- Movilización y rehabilitación precoz.
- Contacto familiar (a través de video-llamadas)
- Soporte psicológico.

### Recomendaciones generales en el tratamiento del delirio<sup>5</sup>:

1. **ESTRATEGIAS MULTIMODALES** (prevención, tratamiento no farmacológico y farmacológico) en el manejo de delirium.
2. Los **antipsicóticos** son la piedra angular del tratamiento farmacológico del delirio. La elección del antipsicótico debe basarse en la vía de administración, el tiempo de inicio de acción, posibles efectos secundarios, enfermedad de base y características del delirium que queremos tratar.
3. La **DEXMEDETOMIDINA** es de elección a dosis bajas en pacientes conectados a ventilación mecánica.
4. El **HALOPERIDOL** es el neuroléptico de elección (más utilizado y más conocido)
5. Los **NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS** (Quetiapina, Tiapride, Olanzapina, Risperidona) pueden ser alternativa (aunque hay menos experiencia de uso en pacientes críticos)
6. Las **BENZODIACEPINAS** quedan para el tratamiento del delirio secundario a abstinencia de alcohol/sedantes.
  - Asociadas al haloperidol se pueden emplear para rápido control de agitación.

**TABLA 4:** Fármacos utilizados en el tratamiento del **DELIRIO** en pacientes críticos COVID 19 <sup>4-7</sup>.

Fármaco	Mecanismo acción	Farmacocinética	Dosis	Efectos adversos
<b>HALOPERIDOL</b>	<p><u>Antipsicótico TÍPICO</u></p> <p>Bloqueo Rc DA (<b>DA2 estriado</b>) + <math>\alpha 1</math>, sigma (opioides), Ach M, Histamina, Serotonina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VO:</b> inicio acción 30-60 min y pico 2-4h.</li> <li>• <b>IV:</b> inicio acción 5-20 min y pico 15-45 min.</li> <li>• Metabolismo HEPÁTICO: metabolito inactivo. Eliminación orina.</li> <li>• Vida media: 12-36 h.</li> <li>• <b>Ajuste si INSUFICIENCIA HEPÁTICA;</b> pero NO si insuficiencia renal.</li> </ul>	<p><b>1-20 mg/día</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LEVE: 0,5-2 mg iv.</li> <li>• MODERADA: 2-5 mg iv.</li> <li>• GRAVE: 5-10 mg iv.</li> </ul> <p>Evaluar a los 15-30 min. Si situación no cesa, doblar dosis hasta que cese. Pautar después esa dosis cada 4-8 h.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dosis razonable de mantenimiento:</b> 2-5 mg /6-12h iv</li> </ul> <p>Si agitación MUY GRAVE: valorar añadir dosis puntual de propofol o midazolam.</p> <p>HALOPERIDOL en perfusión si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 8 bolus de 10 mg al día.</li> <li>• &gt; 10 mg/h durante 5 h seguidas.</li> </ul> <p>Perfusión razonable: 2-5 mg/h.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• + frecuentes: reacciones EXTRAPIRAMIDALES (principalmente distonía). <i>Reversión síntomas extrapiramidales con <b>anticolinérgico (Biperideno)</b></i></li> <li>• + grave: SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO. <i>Tratamiento: <b>Bromocriptina y/o Dantroleno.</b></i></li> <li>• Pocos efectos hemodinámicos o respiratorios.</li> <li>• <b>Monitorización ECG. Prolonga QT.</b></li> </ul>
<b>OLANZAPINA</b>	<p><u>Antipsicótico ATÍPICO:</u></p> <p>Bloqueo Rc 5HT2, Ach M, Histamina (y DA2 moderado)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VO: Formulaciones ORALES.</b></li> <li>• Inicio de acción rápido.</li> <li>• Metabolismo HEPÁTICO: metabolito inactivo. Eliminación orina.</li> <li>• <b>Ajuste si INSUFICIENCIA HEPÁTICA;</b> pero NO si insuficiencia renal.</li> </ul>	<p><b>2,5-5mg/día</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis máxima: 15 mg/día (en 1-2 tomas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos síntomas extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.</li> <li>• <b>Sedación.</b></li> <li>• <b>Hiperglucemias graves, cetosis y diabetes.</b> <i>Monitorización estrecha glucemias.</i></li> <li>• <b>Monitorización ECG. Prolonga QT.</b></li> </ul>

<b>RISPERIDONA</b>	<u>Antipsicótico ATÍPICO:</u> Bloqueo Rc 5HT2, alfa 1 Histamina (y DA2 moderado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VO: Formulaciones ORALES.</b></li> <li>• Metabolismo HEPÁTICO: metabolito <b>activo</b>. Eliminación orina y heces.</li> <li>• <b>Ajuste si INSUFICIENCIA HEPÁTICA e I. RENAL.</b></li> </ul>	<b>1,2-2,5mg/día</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos síntomas extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.</li> <li>**Muy útil en <b>DELIRIO HIPOACTIVO</b>.</li> <li>• <b>Monitorización ECG. Prolonga QT.</b></li> </ul>
<b>TIAPRIDE</b>	<u>Antipsicótico ATÍPICO:</u> Antagonista selectivo Rc DA D2 y D3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VO, IV e IM.</b></li> <li>• Pico acción: 20-90 min.</li> <li>• Semivida eliminación: 3-4 horas.</li> <li>• Eliminación RENAL.</li> <li>• <b>Ajuste si I. RENAL.</b></li> </ul>	<p><b>100-300 mg/día (en 2-3 dosis)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis máxima: 800 mg/día.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos síntomas extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.</li> <li>• <b>Monitorización ECG. Prolonga QT.</b></li> </ul>
<b>QUETIAPINA</b>	Derivado de las BENZODIACEPINAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VO: Formulaciones ORALES.</b></li> <li>• Metabolismo HEPÁTICO: metabolitos inactivos. Eliminación orina y heces.</li> <li>• <b>Ajuste si INSUFICIENCIA HEPÁTICA; pero NO si I. Renal.</b></li> </ul>	<p><b>Empezar por 25 mg/día.</b></p> <p>*No exceder 300 mg/día. (en dosis cada 12h)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos síntomas extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.</li> <li>• <b>Síndrome metabólico.</b></li> <li>• <b>Monitorización ECG. Prolonga QT.</b></li> </ul>

Rc: receptor; DA: dopaminérgico; Ach M: colinérgicos muscarínicos; 5HT2: serotoninérgicos (5HT2); VO: vía oral; IV: intravenoso; IM: intramuscular.

## ANEXOS:

### Anexo 1: Escala RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)

- **+ 4:** combativo: violento, representa un riesgo inmediato para el personal.
- **+ 3:** muy agitado: agresivo, se intenta arrancar tubos y catéteres.
- **+ 2:** agitado: se mueve de manera desordenada, lucha con el respirador.
- **+ 1:** inquieto: ansioso, sin movimientos desordenados, agresivos ni violentos.
- **0:** despierto y tranquilo.
- **- 1:** somnolencia: no completamente alerta, se mantiene despierto más de 10 segundos.
- **- 2:** sedación ligera: despierta a la voz y mantiene contacto visual menos de 10 segundos.
- **- 3:** sedación moderada: movimientos o apertura ocular a la voz, no dirige la mirada –
- **- 4:** sedación profunda: se mueve o abre los ojos a la estimulación física, no a la voz.
- **- 5:** no despertable: no responde a la voz ni a la estimulación física.

### Anexo 2: Escala SAS (Sedation Agitation Scale)

- **7:** Agitación peligrosa, peligro de retirada de catéteres, tubos, etc.
- **6:** Muy agitado, muerde el tubo, requiere sujeción mecánica.
- **5:** Agitado, se calma con instrucciones verbales.
- **4:** Tranquilo y colaborador.
- **3:** Sedado, despierta al estímulo auditivo intenso.
- **2:** Muy sedado, despierta ante estímulos físicos, no responde a instrucciones verbales.
- **1:** Excesivamente sedado, sin respuesta a estímulos intensos.

### Anexo 3: Escala Visual Numérica (EVN).

- **0:** No dolor.
- **1-4:** Dolor leve.
- **5-7:** Dolor moderado.
- **8-9:** Dolor intenso.
- **10:** El peor dolor posible.



#### Anexo 4: Behavioral Pain Scale (BPS).

*(Objetivo < 6; Presencia de dolor > 6; Dolor inaceptable > 7)*

a) EXPRESIÓN FACIAL:

- Relajada: 1 punto.
- Parcialmente tensa: 2 puntos.
- Totalmente tensa: 3 puntos.
- Haciendo muecas: 4 puntos.

b) MOVIMIENTOS DE LOS MIEMBROS SUPERIORES:

- Relajados: 1 punto.
- Parcialmente flexionados: 2 puntos.
- Totalmente flexionados: 3 puntos.
- Totalmente contraídos: 4 puntos.

c) VENTILACIÓN MECÁNICA:

- Tolerando movimientos: 1 punto.
- Tosiendo, pero buena tolerancia la mayor parte del tiempo: 2 puntos.
- Luchando contra el ventilados: 3 puntos.
- Imposibilidad de controlar el ventilador: 4 puntos.

#### Anexo 5: Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)

*(CAM – ICU positiva para delirio si: CAM-ICU: 1 + 2 + (3 ó 4))*

1. COMIENZO AGUDO O CURSO FLUCTUANTE

- ¿Hay evidencia de un cambio agudo en su estado mental con respecto a la situación basal?
- ¿Ha cambiado la conducta del enfermo en las últimas 24 horas? (cambio en la puntuación RASS o en la puntuación de Glasgow)

2. DISMINUCIÓN DE LA ATENCIÓN

- ¿Presenta el paciente dificultad para dirigir la atención?
- ¿Presenta el paciente dificultad para mantener y desviar la atención?

3. ALTERACIONES COGNITIVAS

- ¿Es el pensamiento del paciente desorganizado e incoherente?
- ¿Contesta a preguntas y obedece órdenes durante la entrevista?

4. ALTERACIÓN DE CONCIENCIA

- ¿Está el paciente alerta e hipervigilante? (RASS > 0)
- ¿Está el paciente somnoliento o estuporoso? (RASS entre -1 y -3; grados menores de reactividad se consideran coma)

## **Anexo 6: Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)**

*(Normal: 0; Delirio subsindrómico: 1-3; Delirio > 4)*

1. Alteración del nivel de conciencia
2. Inatención
3. Desorientación
4. Alucinaciones
5. Agitación psicomotora
6. Lenguaje inapropiado
7. Alteración ciclo sueño-vigilia
8. Síntomas fluctuantes

## **Anexo 7: The ABCDEF Bundle**

- A.** Assess, Prevent and Manage Pain (*evaluar, prevenir y tratar el dolor*)
- B.** Both spontaneous awaken and breathing trial (*ventanas de sedación y respiración espontánea*)
- C.** Choice of Sedation (*elección sedación*)
- D.** Delirium: Assess, Prevent and Manage (*Delirio: evaluar, prevenir y tratar*)
- E.** Early Mobility and Exercise (*movilización y ejercicio precoz*)
- F.** Family Engagement and Empowerment (*Apoyo y empoderamiento familia*)

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. M.A. Ammar, G.L. Sacha, S.C. Welch, S.N. Bass, S.L. Kane-Gill et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. J Intensive Care Med. 2020; <https://doi.org/10.1177/0885066620951426>.
2. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
3. Protocolo de actuación ante el paciente con Infección por SARS-CoV2 en situación crítica de los Servicios de Medicina Intensiva de la Comunidad de Madrid.
4. E. Celis-Rodríguez, J.C. Díaz Cortés, Y.R. Cárdenas, J.A. Carrizosa González, D-I Pinilla *et al.* Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia y delirium en el paciente adulto críticamente enfermo. Med Intensiva. 2020; 44(3): 171-184.
5. K. Kotfis, S. Williams Roberson, J.E. Wilson, W. Dabrowski, B.T. Pun, E.W. Ely. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. Crit Care. 2020; 24: 176.
6. G. Ostuzzi et al. Pharmacological treatment of hyperactive delirium in people with COVID-19: rethinking conventional approaches. Ther Adv Psychopharmacol. 2020; 10: 2045125320942703.
7. K. Kotfis, A. Marra, EW Ely. ICU delirium – a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. Anaesthesiology Intensive Therapy. 2018; 50 (2): 160-167.

# 2

## SOPORTE RESPIRATORIO EN UCI DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV-2

**Autores:** Dr. Sergio Sanz, Dra. Andrea Albajar, Dra. Ángela Herrero, Dr. J. García Fernández.

### INTRODUCCIÓN

Varios meses tras el inicio de la pandemia por SARS-CoV2 son múltiples las cuestiones sobre soporte respiratorio que se han podido ir resolviendo, no con total certeza, pero sí con un grado de evidencia y de seguridad que nos permiten cambiar ciertas recomendaciones.

A través de este capítulo pretendemos justificar unas recomendaciones generales para el soporte respiratorio en paciente con SARS-CoV-2 en UCI.

El SARS-CoV-2 puede provocar un cuadro neumónico bilateral que se acompaña de Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA). A nivel general, la IRA puede clasificarse como parcial/hipoxémica ( $pO_2 < 60$  mmHg) o global/hipercápnica ( $pO_2 < 60$  mmHg y  $pCO_2 > 45$  mmHg).

En pacientes con IRA global por SARS-CoV-2 la indicación de intubación orotraqueal es clara, sin embargo, en los pacientes con IRA hipoxémica sin criterios de urgencia, puede comenzarse escalando según la evolución, diferentes terapias de soporte respiratorio.

### ESCALADA TERAPÉUTICA EN SARS-CoV-2

La base de la pirámide sería el flujo de O<sub>2</sub> a través de **gafas nasales convencionales** (GN), seguidas de  **mascarillas tipo Venturi** y finalmente el uso de  **mascarillas con reservorio**.

Todo ello consigue aumentar la fracción inspirada de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) del paciente hasta FiO<sub>2</sub> máximas aproximadas del 80% según el dispositivo, sin embargo, la FiO<sub>2</sub> exacta no puede ser conocida ni pautada a través de estos dispositivos. (Figura 1)

Tampoco consiguen la presurización de la vía aérea del paciente ni la reducción del espacio muerto.

En la pirámide de escalada terapéutica pasaríamos a continuación al **Soporte Respiratorio No Invasivo** (SRNI): gafas nasales de alto flujo (**GNAF**) y ventilación mecánica no invasiva (**VMNI**), que aportan como ventaja:

- FiO<sub>2</sub> inspirada constante: podemos pautar la FiO<sub>2</sub> de manera mucho más exacta.
- Presurización de la vía aérea: disminución del espacio muerto y reclutamiento alveolar. (Figura 2).

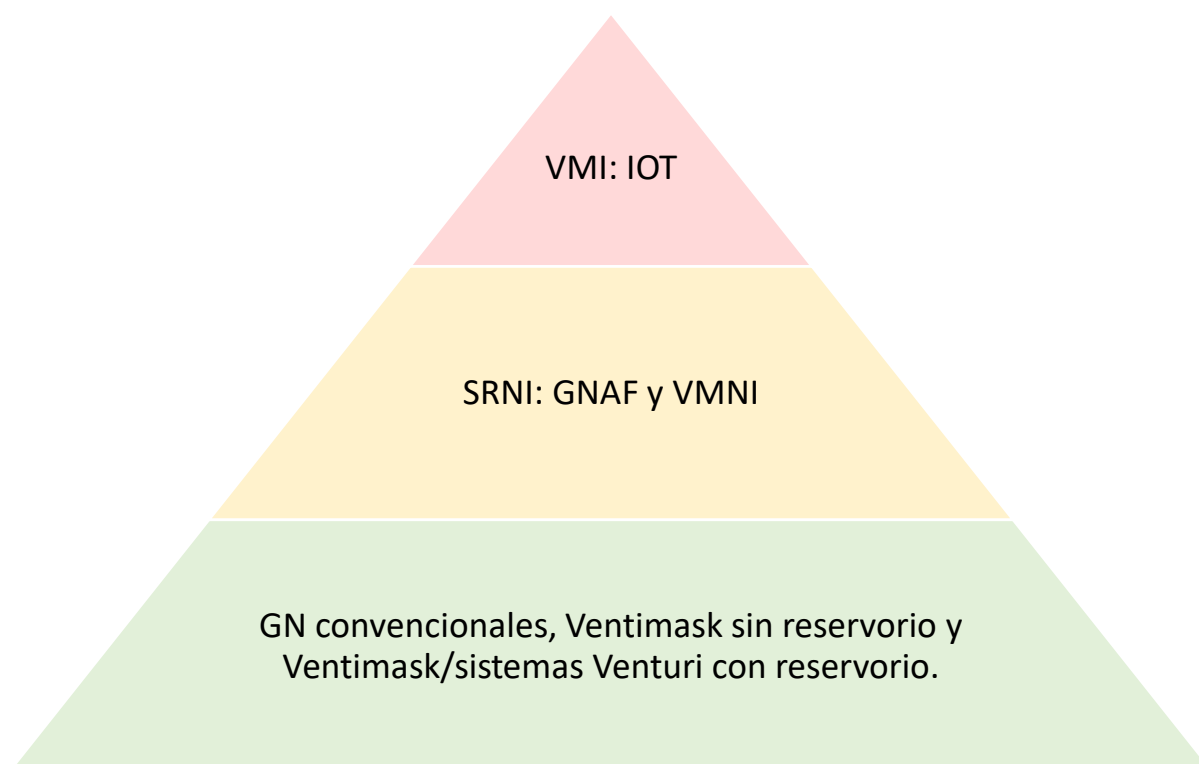
Los pacientes que lleguen a UCI requerirán muy probablemente soporte respiratorio invasivo, sin embargo, existe la posibilidad de emplear el SRNI en pacientes seleccionados y siempre bajo monitorización estrecha, con la premisa de no retrasar la intubación si esta fuese finalmente necesaria.<sup>1,2,3</sup>

**Relación entre el flujo y la FiO<sub>2</sub> de los diferentes sistemas de administración de oxígeno**

SISTEMA	FLUJO O <sub>2</sub> (l/m)	FiO <sub>2</sub> (%)
Máscara tipo Venturi	3	25
	4	26
	5	28
	7	30
	10	35
	12	40
	15	50
Gafas nasales*	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
	6	44
Máscara con reservorio*		
Con reventilación	10-15	60-80
Sin reventilación	10-15	>80

\* En estos casos las correspondencias son aproximadas tal como se explica en el texto.

**Figura 1:** extraída de *La oxigenoterapia en situaciones graves*. R. Bugarín González, J B. Martínez Rodríguez.



**Figura 2:** pirámide de escalada terapéutica respiratoria en pacientes con Insuficiencia Respiratoria por SARS-CoV2.

## CRITERIOS DE ESCALADA EN TERAPIA RESPIRATORIA:<sup>4,5,6</sup>

Si se cumple uno o más de los siguientes, existe **indicación de escalar a SRNI y/o IOT**:

### Criterios clínicos:

- *Disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio* (uso de musculatura accesoria, movimiento abdominal paradójico).
- *Taquipnea >30 rpm.*

### Criterios gasométricos:

- *PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200* (o necesidad de FiO<sub>2</sub> > 0,4 para conseguir una SpO<sub>2</sub> de al menos el 92%).
- *Fallo ventilatorio agudo* (pH < 7,35 con PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg).

\*Si no cumple ninguno de los criterios previos, la indicación será oxigenoterapia convencional: GN, Ventimask y/o Ventimask con reservorio.

La escalada en la terapia respiratoria siempre estará condicionada a realizarse en espacios con monitorización y vigilancia estrecha de los pacientes.

Los estudios observacionales que han analizado el empleo de SRNI en epidemias de gripe previas, no son muy optimistas con respecto al uso de las mismas. Las tasas de fracaso obtenidas en casos de IRA por gripe H1N1 llegaron hasta el 77%.

Los resultados en SDRA, el uso de SRNI ha mostrado resultados dispares:

En el caso del estudio realizado por *Cheung et al* en pacientes con SDRA, el uso de la VMNI parece que fue un factor para reducir las tasas de IOT hasta en el 70% de los pacientes, sin embargo, el empleo de corticoterapia pudo ser un factor de confusión que influyese en la reducción de las tasas de IOT.

El *Estudio FLORALI* del año 2015, obtenía resultados positivos para el empleo de GNAF (no así para VMNI): mejoraba la supervivencia (disminución de mortalidad en UCI a los 90 días) sin embargo, no disminuía las tasas de intubación.

En cuanto a la epidemia de SARS-CoV2, el empleo de SRNI ha sido de gran utilidad, no obstante, tampoco disponemos de estudios con suficiente significación estadística como para poder establecer la recomendación extendida de su uso en todos los pacientes. <sup>2</sup>

Según los datos obtenidos a lo largo de esta pandemia y los datos de epidemias previas, se pueden establecer una serie de recomendaciones generales y de criterios estrictos para el empleo de SRNI.

## **CRITERIOS PARA EMPLEAR SRNI**

Los escenarios clínicos más probables en cuanto a SRNI y los criterios de actuación serían:

### **Paciente sin patología previa con Insuficiencia Respiratoria Hipoxémica:**

Deben cumplir todos los siguientes criterios y bajo monitorización estrecha\*:

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 100 a pesar de oxigenoterapia convencional.
- Ausencia de fallo multiorgánico (APACHE < 20).

\*Presión arterial invasiva y estabilidad hemodinámica y gasometrías arteriales seriadas.

Se comenzará con **GNAF con flujo mínimo de 50 lpm** (si es posible llegar a los 60 lpm) y **FiO<sub>2</sub> 100%**.

Se irá disminuyendo si es posible FiO<sub>2</sub> para conseguir como **objetivo: SatO<sub>2</sub> 92-96%**.

Se procederá a **Intubación Orotraqueal (IOT) precoz** si:

- No cumple todos los criterios previos para empleo de SRNI.
- En la siguiente hora si no existen criterios de mejoría: Índice de ROX/ Índice HACOR (ver apartado "Criterios de IOT").

## **2. Pacientes con orden de NO IOT:**

Muy probablemente estos pacientes no lleguen a nuestra Unidad, dado que no son candidatos inicialmente a medidas invasivas, sin embargo, como concepto general son pacientes candidatos a SRNI:

- *Paciente con IRA hipoxémica:* comenzar por GNAF y escalar si fuese necesario a VMNI.
  - **GNAF:** flujo mínimo de 50 lpm y FiO<sub>2</sub> en 100%:  
titular en descenso si fuese posible para SpO<sub>2</sub> en torno a 95-96%.
  - **VMNI:** PEEP altas y PS bajas (para VT < 9 ml/kg de peso ideal).
- *Paciente con reagudización de broncopatía e IRA hipercápnica:*
  - **VMNI\***: con los criterios previos. \*Alternar con **GNAF** en periodos cortos si precisa.

## **RECOMENDACIONES Y SEGURIDAD PARA EL PERSONAL EN UCPO:**<sup>7,8,9</sup>

Desde el inicio de la pandemia todas las terapias no invasivas han sido muy cuestionadas por la potencial aerosolización de partículas de la vía aérea de pacientes con carga viral.

Según las recomendaciones establecidas desde el Ministerio de Sanidad para la prevención de la transmisión de SARS-CoV-2 (basadas a su vez en las elaboradas por OMS), cualquier UCI en la que se traten pacientes críticos COVID-19, podría ser considerado un área con alto riesgo de aerosoles por lo que se considera obligatorio el empleo de mascarillas de tipo N95, FFP2 o equivalentes en todo el personal que acceda al mismo.

En el Plan Nacional de Cuidados Intensivos de SARS-CoV-2 del Ministerio de Sanidad se recoge que el equipo de protección mínimo recomendado para la atención si no se realizan procedimientos que generen aerosoles, está formado por bata, mascarilla (quirúrgica o FFP2 según el tipo de procedimiento), guantes y protección ocular.

En cuanto a la seguridad de las terapias de SRNI, son varios estudios los que han intentado demostrar el grado de aerosolización de los diferentes sistemas que empleamos a través de simuladores.

### **Recomendaciones de seguridad de GNAF:** <sup>13</sup>

En los estudios experimentales realizados en los últimos meses por *Hui et al* y *Elshof et al*, se puede concluir que el uso de GNAF con flujos 60 lpm, producen aerosoles que **alcanzan menos de 1 metro** de distancia en el plano sagital desde el paciente.

Las cánulas nasales tienen la ventaja de permitir el uso de mascarilla facial en el paciente sobre las mismas, reduciendo aún más la dispersión de partículas respiratorias.

### **Recomendaciones de seguridad de VMNI** <sup>14,15,16</sup>

Todos los estudios de seguridad se han realizado en ambientes con presurización negativa o habitaciones con espacios individualizados. En las pruebas de aerosolización realizadas en algunos de ellos, se detectaron **partículas hasta a 1.25 metros**.

En las unidades que no cuentan con áreas de presurización negativa ni áreas de aislamiento de acuerdo con las recomendaciones de OMS y del Ministerio de Sanidad, se debería evitar el empleo de VMNI de forma rutinaria o como opción habitual para nuestros pacientes.

No obstante, si fuese necesario llegar a tal situación (mantenimiento hasta IOT de un paciente, ausencia inmediata de soporte invasivo de manera puntual o temporal), se podría emplear bajo las siguientes condiciones:

- Sistemas de doble rama: puerto inspiratorio y puerto espiratorio en el que se colocará un filtro de alta eficiencia (si no se dispone de filtro de alta eficiencia, se puede emplear otro tipo de filtro antimicrobiano, pero siempre modificando los parámetros del respirador y aumentando el nivel de soporte).
- Selección adecuada del interfaz:
  - Siempre emplear pantallas panfaciales o en su defecto nasobucales: buscar siempre que el ajuste sea preciso (evitar fugas).
  - La conexión entre el interfaz y la pieza en Y de la doble rama, debe ser sin “válvula anti-asfixia”: se evita la posible fuga y no sería imprescindible teniendo en cuenta que es un sistema de doble rama.

## CRITERIOS DE INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL: <sup>17</sup>

Se procederá al inicio de la Ventilación Mecánica Invasiva cuando se cumplan los criterios clásicos de intubación y siempre que no se cumplan para VMNI o esta fracase. En nuestras unidades de cuidados críticos lo habitual es que estos pacientes sean considerados ya como pacientes con SDRA moderado – severo.

### Se recomienda la IOT precoz:

Paciente con GNAF:

- En la primera hora si no existe mejoría.
- Paciente con **Índice de ROX** ( $[SpO_2/FiO_2]/$  Frecuencia Respiratoria) menores de 3, 3,5 y 4 a las 2, 6 y 12 horas del inicio del tratamiento predicen la necesidad de intubación.

Paciente con VMNI:

- Pacientes con **Índice HACOR** >5 a las 1, 12 y 24 horas de iniciar el tratamiento.

Parámetro	Puntuación HACOR
<b>Frecuencia cardiaca</b>	
≤ 120	0
≥ 120	1
<b>pH</b>	
≥ 7,35	0
7,30-7,34	2
7,25-7,29	3
< 7,25	4
<b>Glasgow Coma Score</b>	
15	0
13-14	2
11-12	5
≤ 10	10
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	
≥ 201 mm Hg	0
176-200 mm Hg	2
151-175 mm Hg	3
126-150 mm Hg	4
101-125 mm Hg	5
≤ 100 mm Hg	6
<b>Frecuencia Respiratoria</b>	
≤ 30 rpm	0
31-35 rpm	1
36-40 rpm	2
41-45 rpm	3
≥ 46 rpm	4

Tabla 1. Escala HACOR de fracaso de ventilación mecánica no invasiva

## PACIENTE BAJO VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA: <sup>17,18,19</sup>

Entre un 5 y un 20 % de los pacientes con síndrome respiratorio agudo secundario a infección por COVID-19 serán admitidos en UCI. En el 88% de estos pacientes fracasarán las medidas no invasivas, requiriendo manejo bajo ventilación mecánica invasiva.

Antes de realizar las recomendaciones para el manejo de estos pacientes revisaremos las diferentes teorías sobre la fisiopatología por la cual esta enfermedad causa insuficiencia respiratoria aguda grave<sup>17</sup>.



Autores como *Gattinoni* proponen dos fenotipos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) en la infección por SARS CoV2:

**Fenotipo L** (*low weight*), posiblemente corresponden a pacientes en las primeras fases de la enfermedad en las que el pulmón se comporta con una **alta complianza**, baja reclutabilidad, gran desbalance en el cociente V/Q con aumento importante del espacio muerto. El cuadro clínico que produce se caracteriza por una hipoxemia grave que en ocasiones no se relaciona con la sintomatología del paciente, fenómeno descrito como "**hipoxemia feliz**" y que relacionan directamente con alteración de la vasculatura, en concreto con el daño en el endotelio vascular que facilita la disregulación de mecanismos compensadores como la vasoconstricción pulmonar hipóxica o la formación de trombos intrapulmonares aumentando la relación V/Q.<sup>18</sup> *Gattinoni* advierte del riesgo que existe en demorar más la toma de medidas invasivas en pacientes con hipoxemia franca pero escasa sintomatología, pudiendo aumentar el daño pulmonar autoproducido por la ventilación espontánea (SILI).

Por otro lado, el **Fenotipo H** (*high lung weight*), se corresponde con el que presentan un cuadro de SDRA convencional, cumpliendo los criterios diagnósticos de la definición de Berlín. El mecanismo fundamental por el que aparece la hipoxia en estos pacientes será el shunt derecha-izquierda por la ocupación alveolar, produciendo una mecánica respiratoria con **bajas complianzas** y que **responde a maniobras de reclutamiento y PEEP alta**<sup>18</sup>.

Secundario a esta hipótesis estos autores sugieren que el tratamiento ofrecido a estos pacientes debe ser diferentes y proponen diferentes manejos ventilatorios dependiendo del fenotipo y el momento de la enfermedad que presente el enfermo.<sup>19,20</sup>

No todos los autores coinciden con el fenotipo binario propuesto por *Gattinoni* ni con el beneficio de la intubación precoz para evitar el daño pulmonar autoproducido.

En un estudio de cohortes realizado en el Hospital General de Massachusetts en colaboración con otros centros analizaron las características de 66 pacientes con diagnóstico confirmado COVID-19 que requirieron intubación orotraqueal el día de ingreso en UCI. Al analizarlos presentaron una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> media de 182, una fracción de espacio muerto 0.45 y una complianza media de 35 ml/cm H<sub>2</sub>O. Estos valores no difieren con los que presentan grandes cohortes de pacientes con SDRA clásicos.<sup>21</sup>

Sin entrar en más debates, y guiándonos por la bibliografía podemos concluir que **la utilización de terapias no invasivas no debe retrasar la IOT y VMI puesto que existen evidencias que apuntan a una mayor mortalidad entre los pacientes en los que se retrasa su instauración.**

Cuando fracasan las medidas no invasivas, los pacientes suelen presentar empeoramiento rápido con hipoxemias graves y escasa reserva funcional por lo que es muy importante la pre-oxigenación previa a la intubación orotraqueal.<sup>21</sup>

Una de las opciones es preoxigenar al paciente con gafas nasales de alto flujo, FiO<sub>2</sub> de 1 y flujo de al menos de 50 lpm sin retirarlas hasta que el paciente este intubado. Otra opción será con ambú o bolsa donde se recomienda la incorporación de un filtro antibacteriano/antivírico de alta eficiencia entre ambú y mascarilla y válvula de PEEP. <sup>21</sup>

### Secuencia de Intubación:

La IOT es una maniobra de alto riesgo de contagio por lo que se deberá realizar con todas las medidas de protección según las recomendaciones de la SEDAR, utilizando el EPI completo (mascarilla FFP3, gafas herméticas o gafas no herméticas más pantalla protectora, capuza, bata impermeable y doble guante).

Material preparado fuera del Box:

- Equipo de vía aérea difícil
- Carro de parada
- Bolsa auto-hinchable Ambú o sistema Mapleson con válvula de PEEP conectado
- Sistema de aspiración con sonda tipo Yankauer
- Tubo endotraqueal con fiador colocado y lubricado
- Laringoscopio pala nº 4. Si está disponible, se recomienda el uso de videolaringoscopio.
- Tubuladuras del ventilador: filtro antibacteriano/antivírico en rama espiratoria (se recomienda cambio de filtros cada 24 horas), intercambiador de calor humedad después de pieza en Y.
- Si se prefiere sistema de humidificación activa

En el momento de la IOT deben estar presentes dos médicos (“idealmente”), enfermera y auxiliar. En el caso de una vía aérea difícil conocida se avisará a un tercer anestesiólogo. La intubación siempre se deberá realizar por el médico con mayor experiencia. <sup>22</sup>

**CORONAVIRUS COVID-19**  
Recomendaciones para el manejo de la vía aérea en pacientes infectados por el CORONAVIRUS

**PREPARACIÓN**

- Protección personal. Avísales para ir al área antes de la intubación.
- Adecuada colocación y retirada del equipo de protección.
- Equipo de protección: Mascarilla (FFP3 o FFP2), Protección ocular de montura integral, Protector facial completo, Guantes, Calzar, Bata impermeable desechable.
- Kit para intubación para dos personas. Localizado y transportado.
- Intubación planificada. Realizar preoxigenación con oxígeno al 100%. Mascarilla facial al menos 5'.

**INTUBACIÓN**

- La realización del profesional más experimentado en el manejo de la vía aérea.
- Evitar si es posible la ventilación manual antes de la intubación.
- Evitar la intubación con paciente despierto si continúa el uso de anestésico local pulverizado a menos que se considere imprescindible. Ante vía aérea difícil, considerar como opción de intubación un videolaringoscopio preferiblemente de pala hiperángulo. Presentar el uso de un guía de intubación.
- Preferencia de inducción de anestesia rápida con controlabilidad con recursos. Conocer cómo sentir la presión cricoidea.
- Valorar el uso de material de laringoscopia / videolaringoscopia desechable.

**POSTINTUBACIÓN**

- Comprobar posición del tubo endotraqueal. Realizar protección del estetoscopio y la impresora cuando sea desechable.
- Filtro hidrofóbico de alta eficacia para conectar el tubo al ventilador o a la bolsa auto-inchable de ventilación manual.
- Equipo y material **Alboreante** continuamente (resolvo Biosanitario Especial del Grupo 3)
- Limpieza del área de intubación con desinfectante adecuado según el protocolo habitual del hospital.

SEDAR

## ESTRATEGIAS SOPORTE VENTILATORIO INVASIVO:

A continuación, mostraremos las pautas de manejo con mayor acuerdo encontrados en la bibliografía y su grado de evidencia <sup>23,24</sup>.

- A la hora de ventilar un paciente con SDRA secundario a COVID-19 se recomienda utilizar ventilación con **volumen corriente (VT) bajo (VT 4-8 ml / kg de peso corporal previsto)** en lugar de VT más altos (VT > 8 ml / kg) (AI).
- El objetivo será mantener **presiones meseta por debajo de <28 cm H<sub>2</sub>O** (AII).
- Se mantendrá **Driving Pressure (DP) < 15 cm H<sub>2</sub>O**.
- **Oxigenación: SatO<sub>2</sub> 88-92%. PaO<sub>2</sub>: 55-85 mmHg.**
- **Ventilación: PaCO<sub>2</sub> 60 mmHg y pH 7,20.**
- Durante la VM se recomienda utilizar una **estrategia de fluidos conservadora** en lugar de una estrategia de fluidos liberal (BII).
- En cuanto al **óxido nítrico inhalado** no se recomienda su uso rutinario (AI). Sin embargo, si se recomienda utilizar un vasodilatador pulmonar inhalado como terapia de rescate; si no se observa una mejora rápida de la oxigenación, el tratamiento debe reducirse gradualmente (CIII).
- Se recomienda utilizar una estrategia de presión positiva al final de la espiración (**PEEP) más alta** en lugar de una estrategia de PEEP más baja (BII). <sup>25,26,27</sup>
- La PEEP es beneficiosa en pacientes con SDRA porque previene el colapso alveolar, mejora la oxigenación y minimiza el atelectrauma. Un metaanálisis donde analizaron los tres ensayos más grandes que compararon niveles más bajos y altos de PEEP encontró tasas más bajas de mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria con PEEP más alta en pacientes SDRA moderado y severo. **El umbral utilizado para diferenciar PEEP altas fue > 10 cm H<sub>2</sub>O.** <sup>26,27</sup>
- Un determinado porcentaje de pacientes que requieren VM no presentan problemas de distensibilidad. En estos pacientes, niveles altos de PEEP puede no tener el efecto beneficioso que buscamos. **La PEEP debe individualizarse según la oxigenación y la distensibilidad.** Esto lo lograremos al realizar maniobras de reclutamiento donde encontraremos valores de **PEEP que nos proporcionen el punto de mayor complianza.** Por tanto, **se recomienda usar maniobras de reclutamientos** (CII). <sup>26,27</sup>
- Será beneficioso realizar **maniobras de reclutamiento (MR)** en la primera hora tras IOT para fijar PEEP óptima. <sup>27</sup>

- I. Antes de MR **asegurase estabilidad HD** (parar si caída del GC o PAM > 30-40% de la basal), correcta **hipnosis** (BIS 40-50) y **RNM** (bolo previo a maniobra) y **FiO2 1** para la maniobra.
- II. Contraindicaciones relativas: inestabilidad HD, Neumotórax, EPOC enfisema buloso.

Fig 3: Maniobra de reclutamiento.

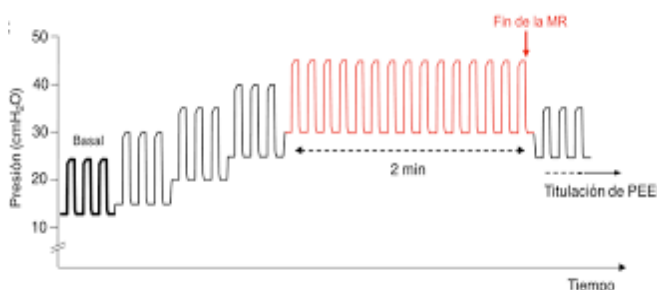
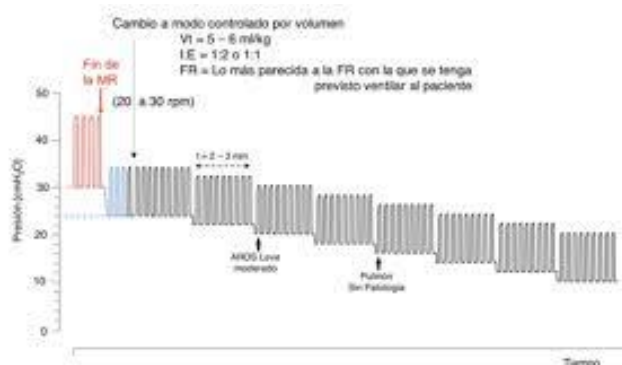


Fig 4: Cálculo PEEP óptima



## DECÚBITO PRONO <sup>27</sup>:

- Si tras 4 horas no conseguimos mejora de oxigenación y objetivos de protección pulmonar (PAFI >150 con FiO2 < 0,6), se pronará al paciente en tandas de 16-24 horas
- Equipos de prono. 1 médico a la cabecera, 2 enfermeras o 1 enfermera y 1 auxiliar) y 1 celador. Turnos rotatorios diariamente y podrán incorporarse personal de otras especialidades.
- Los días de prono dependerán del enfermo y de que seamos capaces de mantener los objetivos que serán evaluados durante las horas de supino.
- Técnica de pronación:
  - Enlace: [https://www.youtube.com/watch?v=E\\_6jT9R7WJs](https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs)
  - Utilizar check list para asegurar la técnica.

## RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR

Por último, durante la ventilación mecánica según sea necesario, utilizaremos **bolos intermitentes de relajantes neuromusculares (NMBA) o infusión continua de NMBA** para facilitar la ventilación pulmonar protectora (BIII). Será beneficioso en los casos de asincronías persistentes, sedación profunda continua, ventilación en decúbito prono o presiones de meseta persistentemente elevadas. Podremos utilizar una infusión continua de NMBA durante 48 horas siempre que la ansiedad y el dolor del paciente puedan ser monitorizados y controlados adecuadamente (BIII). <sup>25,26</sup>

## DESCONEXIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA: <sup>16,17,24</sup>

Se recomienda un enfoque conservador a la hora de extubación de los pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 debido al alto riesgo de empeoramiento, aumentando el daño pulmonar autoproducido durante la ventilación espontánea y los riesgos de exposición para el personal durante estrategias de oxigenación de rescate urgente y la reintubación.

Las **condiciones clínicas básicas donde nos plantearemos el inicio del destete respiratorio** serán:

- Paciente afebril, consciente y colaborador
- Mejoría radiológica o ausencia de progresión
- Hemodinámicamente estable: TAM >65 mm Hg sin necesidad de vasopresores o necesidad a dosis bajas.
- **SaO<sub>2</sub> ≥ 92 % con FiO<sub>2</sub> ≤ 0,4 y PEEP: 5-8 cm de H<sub>2</sub>O**
- pH: 7,35-7,45.

En los pacientes que cumplan dichos criterios realizaremos pruebas de ventilación espontánea en los que podremos recurrir a válvulas espiratorias para mantener PEEP de 3-7 cm H<sub>2</sub>O o si son mal tolerados recurriremos modos ventilatorios asistidos.

Debemos realizar una evaluación constante del paciente y observar la aparición de **criterios que nos indiquen fracaso en la progresión del destete respiratorio**.

- Taquipnea > 35 rpm
- Mala mecánica respiratoria
- Taquicardia (> 120 lpm o aumento 20% sobre frecuencia cardiaca basal)
- HTAal (TA sistólica > 170 mm Hg)
- Desaturación (SaO<sub>2</sub> < 90%, PaO<sub>2</sub> < 50 mm Hg)
- Cambios en el estado mental (somnolencia, agitación...)

En un porcentaje importante de pacientes la terapia con CPAP o los periodos intermitentes de ventilación espontánea fracasarán y no será suficiente para garantizar la extubación del paciente. En estos casos usaremos modos ventilatorios como NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assit) o PAV (Proportional Assist Ventilation) con el fin de mejorar la sincronía paciente/respirador, facilitar las necesidades respiratorias y disminuir las necesidades de sedación, haciendo posibles destetes respiratorios prolongados o dificultosos.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. S Demiri, A Demoule. Insuficiencia Respiratoria Aguda. EMC Tratado de Medicina. Junio 2020. Volume 24; 2 (1-9).
2. Cinesi Gómez C, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. Med Intensiva. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.005>.
3. R. Bugarín González, J B. Martínez Rodríguez. La oxigenoterapia en situaciones graves. Medicina Integral. Septiembre 2020. Volumen 36, 5 (159-165).
4. National Institutes of Health (NIH) COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/oxygenation-and-ventilation/>
5. Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S, Casero Roig P, Ferrándiz-Sellés A. Non invasive mechanical ventilation in severe pneumonia due to H1N1 virus. Med Intensiva. 2011; 35 (470-77).

6. Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socías L, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: (249-56).
7. Cheung T et al. Effectiveness of Noninvasive Positive Pressure Ventilation in the Treatment of Acute Respiratory Failure in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Chest.* 2004 Sep. 126; 3 (845–50). doi: [10.1378/chest.126.3.845](https://doi.org/10.1378/chest.126.3.845)
8. Frat JP et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *NEJM.* 2015, June. 372; 23 (2185-96). doi: 10.1056/NEJMoa1503326.
9. Ministerio de Sanidad. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/Procedimiento COVID 19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/Procedimiento_COVID_19.pdf).
10. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1802339. [<https://doi.org/10.1183/13993003.02339-2018>].
11. Eishof J, Hebbink RHJ, Duiverman ML, Hagmeijer R. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J.* 2019. doi: 10.1183/13993003.03004-2020].
12. Artacho Ruiz R, Artacho Jurado B, Caballero Güeto F, Cano Yuste A, Predictors of success of high-flow nasal cannula in the treatment of acute hypoxemic respiratory failure. *Med Intensiva.* 2019 Aug 24: S0210-5691(19)3019
13. Jun Duan, Shengyu Wang, Ping Liu, Xiaoli Han. Early prediction of noninvasive ventilation failure in COPD patients: derivation, internal validation, and external validation of a simple risk score *Ann Intensive Care.* 2019; 9: 108.
14. Barrot L, Asfar P, Mauny F, et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(11):999-1008.
15. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865-873.
16. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020
17. Tsolaki V, Siempos I, Magira E, Kokkoris S, Zakyntinos GE, Zakyntinos S. PEEP levels in COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020;24(1):303.
18. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1763-1770.
19. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1560-1564
20. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:41- 8.
21. Wright BJ. Lung-protective Ventilation Strategies and Adjunctive Treatments for the Emergency Medicine Patient with Acute Respiratory Failure. *Emergency Medicine Clinics of North America.* 2014; 32:871-87. 14.
22. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, Maiolo G, Collino F, Romitti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med.* 2017; 5:286-286

23. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators. 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 Oct 10;318(14):1335-1345. 18. Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL,
24. Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO. Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Oct;14(Supplement\_4):S297-S303. 19.
25. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2016 Jan;44(1):32-42. 20.
26. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55.
27. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103. Epub 2013 May 20.



# RECOMENDACIONES DE LA TERAPIA CON ECMO EN PACIENTE COVID-19

**Autores:** Dr. José Alberto Suárez, Dr. Davor Simic, Dra. Clara Serrano Zueras

## 1. INTRODUCCIÓN:

La mayoría de pacientes con infección por SARS-CoV-2 desarrollan síntomas leves o moderados. Algunos pacientes desarrollan síntomas graves, como la insuficiencia respiratoria grave y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). La mortalidad de los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva es elevada, pudiendo beneficiarse aquellos casos más graves del soporte mediante la Oxigenación de Membrana Extracorpórea (ECMO).

La Oxigenación de Membrana Extracorpórea (ECMO) ofrece un soporte vital temporal en pacientes con fallo respiratorio y/o cardíaco reversible que no han respondido al tratamiento convencional.<sup>1</sup> La experiencia con estos dispositivos durante la actual pandemia es limitada, aunque podría ser positiva según los estudios publicados al respecto. El uso de terapias ECMO ha aumentado durante la pandemia, siendo el 95% de las veces un soporte de tipo veno-venoso, es decir, respiratorio.

## 2. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES:

Las indicaciones y contraindicaciones del uso de ECMO en pacientes con COVID-19 no deberían diferir respecto a aquellas en pacientes con SDRA o cualquier otra patología subsidiaria de terapia con ECMO de otra etiología (Figura 1). Sin embargo, los criterios de selección de pacientes serán inherentemente diferentes durante la pandemia debido a las limitaciones de recursos. Por ello, hay que seleccionar los candidatos que más pueden beneficiarse del implante del ECMO, teniendo en cuenta que, a mayor edad y comorbilidades, mayor es la mortalidad.<sup>2</sup>

La terapia ECMO está indicada en aquellos pacientes con un deterioro funcional crítico que no respondan a medidas de soporte optimizadas y cuya previsión de mortalidad estimada sea  $\geq 80\%$ .

La modalidad más empleada en pacientes con SDRA grave es la terapia con ECMO veno-venoso (ECMO V-V). Sin embargo, en pacientes con COVID-19 se han descrito múltiples complicaciones cardiovasculares (lesión miocárdica aguda, arritmias, miocarditis, tromboembolismo pulmonar, etc.), que puede hacer necesaria la utilización de terapias con ECMO veno-arterial (ECMO V-A), ofreciendo asistencia cardio-respiratoria.<sup>3</sup>

### A. Indicaciones de uso de ECMO V-V:<sup>4</sup>

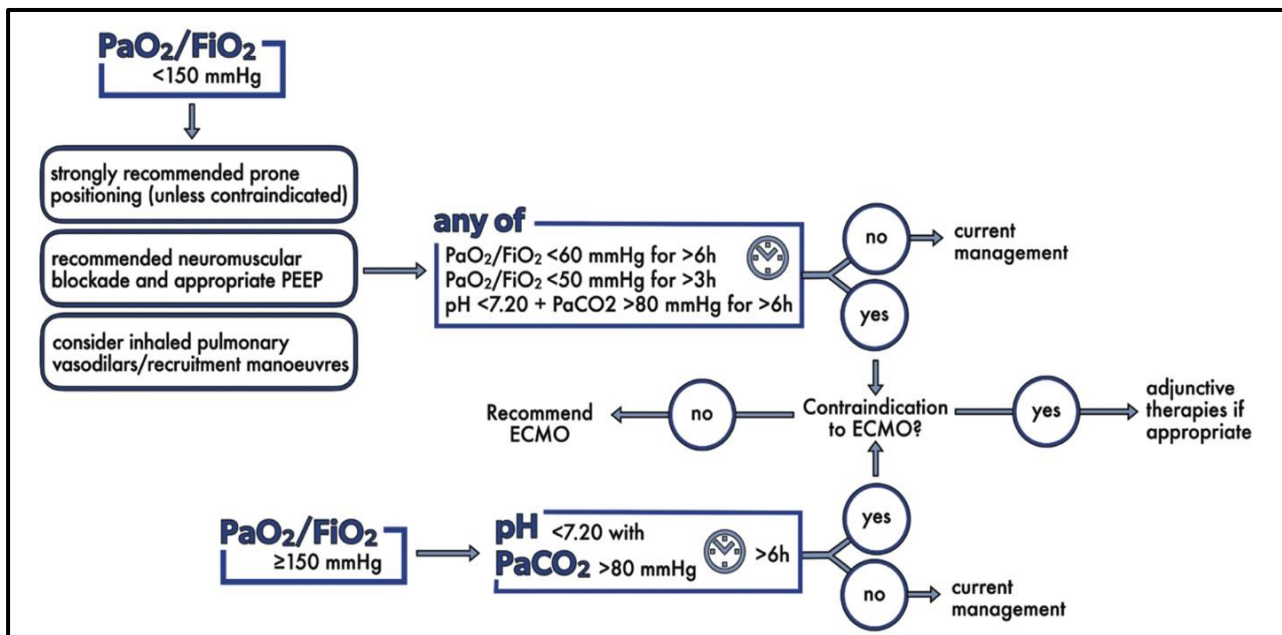
- Insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 80$  durante  $\geq 6\text{h}$ ) a pesar de:
  - Optimización de la VM ( $\text{FiO}_2 1$ , maniobras de reclutamiento, PEEP óptima y  $V_T 6-8$  mL/Kg).
  - Prono (fuertemente recomendado).



- Relajación neuromuscular (recomendado).
  - Vasodilatadores pulmonares (considerar como adyuvante, no es criterio de indicación).
- Insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica ( $\text{PaCO}_2 \geq 80$  y  $\text{pH}_a \leq 7,2$ )\* a pesar de:
    - $\text{FR} \geq 35$ .
    - $V_T$  ajustado a una  $P_{\text{plat}} \leq 30$  cmH<sub>2</sub>O y/o Driving Pressure  $\leq 20$  cmH<sub>2</sub>O.

\* Valorar sistema de eliminación de CO<sub>2</sub> como alternativa a ECMO.

**Figura 1: Conventional VV indications for ARDS.** Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. ASAIO Journal 2020. Available from: <https://www.elseo.org/COVID19.aspx>.



## B. Indicaciones de uso de ECMO V-A:

- Shock cardiogénico refractario, definido como:
  - Hipoperfusión tisular persistente.
  - Presión Arterial Sistólica  $< 90$  mmHg.
  - Índice cardíaco  $< 2,2$  L/min/m<sub>2</sub>, a pesar de Noradrenalina  $> 0,5$  mcg/Kg/min, Dobutamina  $> 20$  mcg/kg/min o equivalente.

## C. Contraindicaciones de la terapia con ECMO:

Las contraindicaciones de las terapias con ECMO en pacientes con COVID-19 se basan en la evidencia disponible sobre el manejo de estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos y en los índices pronósticos previos a la pandemia (tabla 1).<sup>3,4</sup>

**Tabla 1: Contraindications for ECMO in COVID-19 Infected Adults.** Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. ASAIO Journal 2020. Available from: <https://www.else.org/COVID19.aspx>

Relative contraindications	
Age $\geq$ 65 years	
Obesity BMI $\geq$ 40	
Immunocompromised status	
No legal medical decision maker available	
Advanced chronic underlying systolic heart failure	
High dose vasopressor requirement (and not under consideration for VA or V-VA ECMO)	
Absolute contraindications	
Advanced age	
Clinical Frailty Scale category $\geq$ 3	
Mechanical ventilation > 10 days	
Significant underlying comorbidities: CKD $\geq$ III	
Cirrhosis	
Dementia	
Baseline neurologic disease which would preclude rehabilitation potential	
Disseminated malignancy	
Advanced lung disease	
Uncontrolled diabetes with chronic end-organ dysfunction	
Severe deconditioning	
Protein-energy malnutrition	
Severe peripheral vascular disease	
Other preexisting life-limiting medical condition	
Nonambulatory or unable to perform activities	
Severe multiple organ failure	
Severe acute neurologic injury, e.g., anoxic, stroke	
Uncontrolled bleeding	
Contraindications to anticoagulation	
Inability to accept blood products	
Ongoing CPR	
<hr/>	
BMI, body mass index; CHD, chronic kidney disease; COVID-19, coronavirus disease 2019; CPR, cardiopulmonary resuscitation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; VA, venoarterial; V-VA, veno-venous arterial.	

A la hora de instaurar la terapia con ECMO, debe considerarse cada caso de forma individual, considerando los factores asociados a peores resultados con la terapia con ECMO y, por tanto, a menos supervivencia:

- **Ventilación mecánica “agresiva” > 10 días:** La necesidad de ventilación mecánica agresiva durante un tiempo prolongado puede inducir una lesión pulmonar irreversible. Se considera VM “agresiva” como aquella con:
  - $P_{plat} \geq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ ,  $\text{Driving Pressure} \geq 20$  y  $\text{FiO}_2 \geq 0,9$ .
- **Enfermedad pulmonar crónica vascular y/o parenquimatosa avanzada:** La terapia con ECMO estaría indicada en casos de reagudización reversible de una patología pulmonar o como puente a trasplante pulmonar, si este estaba indicado previamente. En todo caso, habrá que tener en cuenta el estadio de la enfermedad, su progresión, el grado funcional del paciente y el pronóstico de la enfermedad.
- **Fracaso multiorgánico  $\geq$  2 órganos extrapulmonares** (SOFA > 13).
- **Hemorragia grave activa o reciente, o contraindicación para la anticoagulación.**
- **Afectación neurológica severa.**
- **Inmunosupresión.**
- **Edad avanzada:** No se ha fijado una edad como contraindicación absoluta de implante de ECMO, pero la edad está directamente relacionada con peores resultados y mayor mortalidad.

### 3. TIPOS DE ECMO:<sup>5</sup>

#### A. ECMO VV:

- Aporta asistencia respiratoria.
- Se recomienda la canulación femoro-femoral o femoro-yugular, evitando las cánulas de doble lumen por mayor riesgo de complicaciones.

#### B. ECMO VA:

- Aporta asistencia cardíaca y respiratoria.
- Se recomienda la canulación femoro-femoral.
- La colocación de un catéter de perfusión distal al punto de implante de la cánula arterial es recomendable para reducir el riesgo de isquemia del miembro.
- En caso de pacientes que precisen asistencia respiratoria mediante ECMO, pero no presenten disfunción cardíaca, o esta sea tratable médicamente, se aconseja la modalidad veno-venosa.

### 4. MANEJO VENTILATORIO DEL PACIENTE CON ECMO.

Se recomiendan **estrategias de ventilación de protección pulmonar**, con los siguientes **objetivos**:<sup>2</sup>

- **P<sub>plat</sub> < 25 cmH<sub>2</sub>O.**
- Frecuencia respiratoria (FR) 4-10 rpm.
- PEEP 10-15 cmH<sub>2</sub>O.
- Maniobras de reclutamiento alveolar (MRA) para establecer la **PEEP óptima.**
- **DP < 15 cmH<sub>2</sub>O.**
- **FiO<sub>2</sub> < 50%** con **SpO<sub>2</sub> objetivo ≥ 85%.**

### 5. ECMO V-V EN PACIENTES CON SARS-COV2:

La evidencia sobre la utilización de terapias con ECMO en el SDRA en pacientes con COVID-19 es muy limitada, aunque su uso en brotes epidémicos previos que han cursado con SDRA ha mostrado eficacia y seguridad.<sup>3,4,6.</sup>

- La ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) recomienda ofrecer la terapia ECMO a los pacientes con un buen pronóstico con el uso del mismo.
- Los **factores de buen pronóstico** serían: paciente *joven*, *sin comorbilidades* o con mínimas comorbilidades y *sin fallo de otro órgano* asociado.
- La utilización del ECMO en aquellos pacientes con una combinación de **edad avanzada, comorbilidades múltiples o insuficiencia en varios órganos es poco recomendable.**

- El Ministerio de Sanidad ha elaborado un documento técnico con recomendaciones en el manejo de pacientes críticos con COVID-19, en el que se incluye la utilización de terapias con ECMO. En los pacientes con SDRA en los que, a pesar de haber aplicado las medidas de soporte comentadas en apartados anteriores, persiste la insuficiencia respiratoria grave, se aconseja el inicio de asistencia con ECMO (tabla 2). Esta asistencia ha de ofrecerse en centros con experiencia contrastada. La estrategia requerida con más frecuencia será veno-venosa. En algunos casos con shock cardiogénico asociado, se recomendaría asistencia circulatoria con estrategia veno-arterial. Aunque no existen estudios aleatorizados en el SDRA de causa viral se ha observado una supervivencia de hasta el 60% en el SDRA causado por el virus de la gripe.
- Como ya hemos comentado, la experiencia con terapias ECMO en pacientes COVID-19 son muy limitadas, siendo las series procedentes de centros de China las de mayor número de pacientes. La **mortalidad** de los pacientes con ECMO en estas series se sitúa **alrededor del 80%**, lo cual da mayor fuerza a las recomendaciones de indicar este tipo de terapias a casos muy concretos.
- Se ha observado que un **recuento linfocitario bajo se relaciona con la severidad de la enfermedad por COVID-19** y que la recuperación en el número de linfocitos se asocia a una mejoría de la misma. Así mismo, durante las terapias con ECMO en pacientes no COVID se ha observado una disminución en el número y función de ciertas poblaciones de linfocitos. Por ello hay que considerar la monitorización del número de linfocitos en pacientes con ECMO y COVID-19.<sup>7</sup>
- Los niveles de interleucina-6 (IL-6) se han relacionado con la severidad de la enfermedad por COVID-19, siendo mucho mayores en los casos graves. Niveles elevados de esta glucoproteína también aparecen asociadas a daño pulmonar y ECMO veno-venoso en modelos animales.<sup>7</sup>
- Los criterios para considerar el tratamiento con ECMO son: (Tabla 2)

**Tabla 2. Criterios de tratamiento con ECMO.** Adaptado de *Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: unidades de cuidados intensivos 18.06.2020. [Online].; 2020.*<sup>8</sup> Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>

ECMO veno-venoso			
Insuficiencia respiratoria que cumpla los siguientes criterios:	Potencialmente reversible	Grave: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg con FIO<sub>2</sub> &gt; 0.9</b> durante más de 3 horas a pesar de medidas de rescate de hipoxemia refractaria.</li> <li>• <b>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> &lt; 80 mmHg con FIO<sub>2</sub> &gt; 0.9</b> durante más de 6 horas a pesar de medidas de rescate de hipoxemia refractaria.</li> <li>• <b>Hipercapnia descompensada (PaCO<sub>2</sub> &gt; 80 mmHg y pH &lt; 7.25)</b> durante más de 6 horas a pesar de medidas de rescate</li> </ul>	Refractaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoxemia: PaO<sub>2</sub> no mejora más del 20% con decúbito prono.</li> <li>• Hipercapnia: Refractaria a ECLS-Removal CO<sub>2</sub></li> </ul>

ECMO veno-arterial			
Shock que cumpla los siguientes criterios:	Potencialmente reversible	Grave: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Presión arterial sistólica &lt; 90 mmHg durante más de 30 minutos, con índice cardíaco &lt; 2.2 L/min por m<sup>2</sup>.</b></li> </ul>	Refractaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidencia de aporte tisular de oxígeno insuficiente</b> (hiperlactacidemia, oliguria, alteración del nivel de conciencia, congestión pulmonar, SvO<sub>2</sub> &lt; 65%) <b>a pesar de medidas convencionales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Drogas vasoactivas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DBT &gt; 20mcg/Kg/min</li> <li>▪ NA &gt; 0,5mcg/Kg/min.</li> </ul> </li> <li>○ Balón de contrapulsación, en el caso de que esté indicado.</li> </ul> </li> </ul>

## 6. EXPERIENCIA EN PANDEMIA

Ya hemos visto que la OMS recomienda la colocación de ECMO en pacientes seleccionados que cumplen ciertas indicaciones que sufren SDRA asociado a COVID-19. La evidencia de su uso en una pandemia, aunque limitada, está presente desde hace unos años, sobre todo durante la pandemia de 2009 asociada a la gripe A (H1N1) o la del MERS.

El ECMO, por ser un recurso limitado y de precio elevado, durante una situación de pandemia en la que los recursos tanto materiales como personales escasean, su uso debe estar no sólo muy bien indicado, sino además depender de la situación de recursos cambiante durante toda la crisis. Por todo ello, la planificación y puesta en marcha de un programa ECMO en una pandemia se debe realizar en torno a 4 categorías principales:<sup>9</sup>

- **Personal:** Equipo multidisciplinar, entrenado y capacitado para el manejo de ECMO
- **Material:** Número de ECMOS disponibles, localizados, con todo el fungible disponible.
- **Logística:** Centros aptos para manejar pacientes con ECMO, transporte tanto del personal como de los pacientes una vez ya canulados a estos centros de referencia.
- **Sistema:** Coordinación de la asignación de los recursos, planes de contingencia para la situación, así como reporte de resultados y control de calidad de los mismos.

En el momento de escribir este artículo y según los datos registrados en la ELSO, en los últimos 90 días, 2667 pacientes diagnosticados de COVID-19 han iniciado terapia con ECMO. De ellos el 44% ha fallecido en este tiempo y sólo un 22% ha podido ser dado de alta a domicilio o a centros de rehabilitación; lo que da una idea de la gravedad de la enfermedad y el mal pronóstico pese a la terapia con ECMO. Todo esto hace que la evidencia para su uso, incluso 1 año después de la aparición de la enfermedad sea limitada.

Por esta razón, la ELSO, paralelamente a las indicaciones propias de cada paciente, da unas indicaciones cambiantes en función de la situación nacional de una pandemia basada en la disponibilidad de recursos y el colapso asistencial que pueda producirse:

- **Capacidad normal.** Situación de no sobrecarga. Se ofrece soporte VV y VA con ECMO a pacientes tanto COVID-19 como no Covid-19. Criterios habituales.
- **Nivel 1 de sobrecarga.** Priorizar soporte VV y VA en pacientes jóvenes COVID-19 con sólo daño de 1 órgano. Pacientes no Covid-19 indicación siguiendo criterios habituales.
- **Nivel 2 de sobrecarga.** Saturación de las unidades de críticos. Se restringen criterios ECMO en todas las indicaciones. Se priorizarán pacientes no COVID-19 con mayor probabilidad de supervivencia. Limitado ECMO VV sólo para COVID-19 jóvenes y daño en un solo órgano.
- **Capacidad de crisis.** Colapso asistencial. Sobrepasada la capacidad de respuesta de las unidades. No factible el ECMO en ningún tipo de paciente, no camas de UCI para todos los pacientes. Considerar limitar terapias fútiles para poder liberar capacidad del sistema.

Resumiendo, la indicación de someter a un paciente con SDRA en una situación de pandemia mundial (más allá de las indicaciones propias de la enfermedad) debe individualizarse y ponerse en contexto de la carga que el Sistema Sanitario puede estar sufriendo a lo largo de los distintos momentos de la pandemia, puesto que se trata de una medida cara, muy limitada y cuyos beneficios aunque descritos, no presentan suficiente evidencia como para recomendar su uso de forma generalizada.

## 7. ANTICOAGULACIÓN

Según la última evidencia publicada por la ELSO, la anticoagulación de todo paciente sometido a terapia ECMO debe realizarse siguiendo las guías clínicas y protocolos locales de manejo y monitorización. Hay que considerar que los pacientes COVID-19 positivos tienen un estado de hipercoagulabilidad por su patología, por esta razón se debe considerar parámetros de anticoagulación en el rango alto, especialmente si se utilizan flujos bajos (por debajo de 2l). Finalmente, y en relación a la administración de antiagregantes plaquetarios, la evidencia es escasa pero estos pacientes podrían beneficiarse de la administración de estos fármacos (aunque la evidencia es insuficiente para dar una recomendación a favor o en contra).<sup>10,11</sup>

### A. Fármacos

Respecto a los fármacos empleados, la **Heparina No Fraccionada** (HNF) sigue siendo a día de hoy de elección para conseguir los niveles adecuados de anticoagulación que eviten la formación de trombos en ECMO. Otros fármacos como la Bivalirudina o el Argatrobán pueden usarse también en casos de resistencia o contraindicación para la heparina, pero su uso es testimonial.

## B. Monitorización:

- **ACT (Activated clotting time):** Es una forma de medir de forma directa la hemostasia. Clásicamente se buscaban tiempos **de entre 180 y 220 seg**. Hoy en día tiene poco uso en la monitorización de la anticoagulación en pacientes con ECMO ya que la correlación es pobre. Como única ventaja tiene que es rápido, puede hacerse a pie de cama con aparatos poco complejos y relativamente baratos.
- **APTT (Tiempo trombolastina parcial activado):** Es el más frecuentemente utilizado en la UCI. Se utiliza un rango terapéutico en torno **a 1,5 veces el valor normal (entre 50 y 80 seg)**. Dada la hipercoagulabilidad de estos pacientes los valores recomendados suelen estar más cerca del valor superior. El APTT, aunque tiene una correlación con el nivel de anticoagulación mejor que
- 
- el ACT, también puede verse alterado por otros factores no relacionados con los niveles de heparina.
- **ANTI Xa:** Mide el efecto de la propia heparina en el plasma. Es la **prueba más fiable** en la monitorización de la anticoagulación. Los valores que se buscan están en torno **a 0,3 y 0,7 UI/ml**. Tiene como ventaja que no se modifica en estados de coagulopatía.
- **Otros tests:** Aunque no es el propósito de este apartado, no hay que olvidar que los pacientes con COVID-19 grave pueden manifestar otras alteraciones como coagulopatía con déficit de factores y plaquetopenia. La **tromboelastografía**, recuentos plaquetarios y niveles de fibrinógeno deben ser realizados periódicamente para reponerlos en caso que fuera necesario.

Como algoritmo (Figura 2) a la hora de toma de decisiones respecto a la anticoagulación es variable en cada centro, principalmente dependiendo de los test de monitorización disponibles, como ejemplo tenemos el publicado en el protocolo de la Sociedad de Cuidados Intensivos de la Comunidad de Madrid.

## 8. DESTETE DEL ECMO VENO-VENOSO

Dada la historia natural de la neumonía y SDRA posterior que provoca el COVID-19 junto con una duración tan variable en cada paciente, la última revisión de 2020 del Lancet no aclara cuál puede ser el protocolo óptimo y sin embargo deja a la elección de cada centro el desarrollo e implementación de una estrategia de destete y decanulación basada en la propia experiencia, en el consenso multidisciplinar y manteniendo las medidas de protección adecuadas que limiten la exposición al personal sanitario al virus.

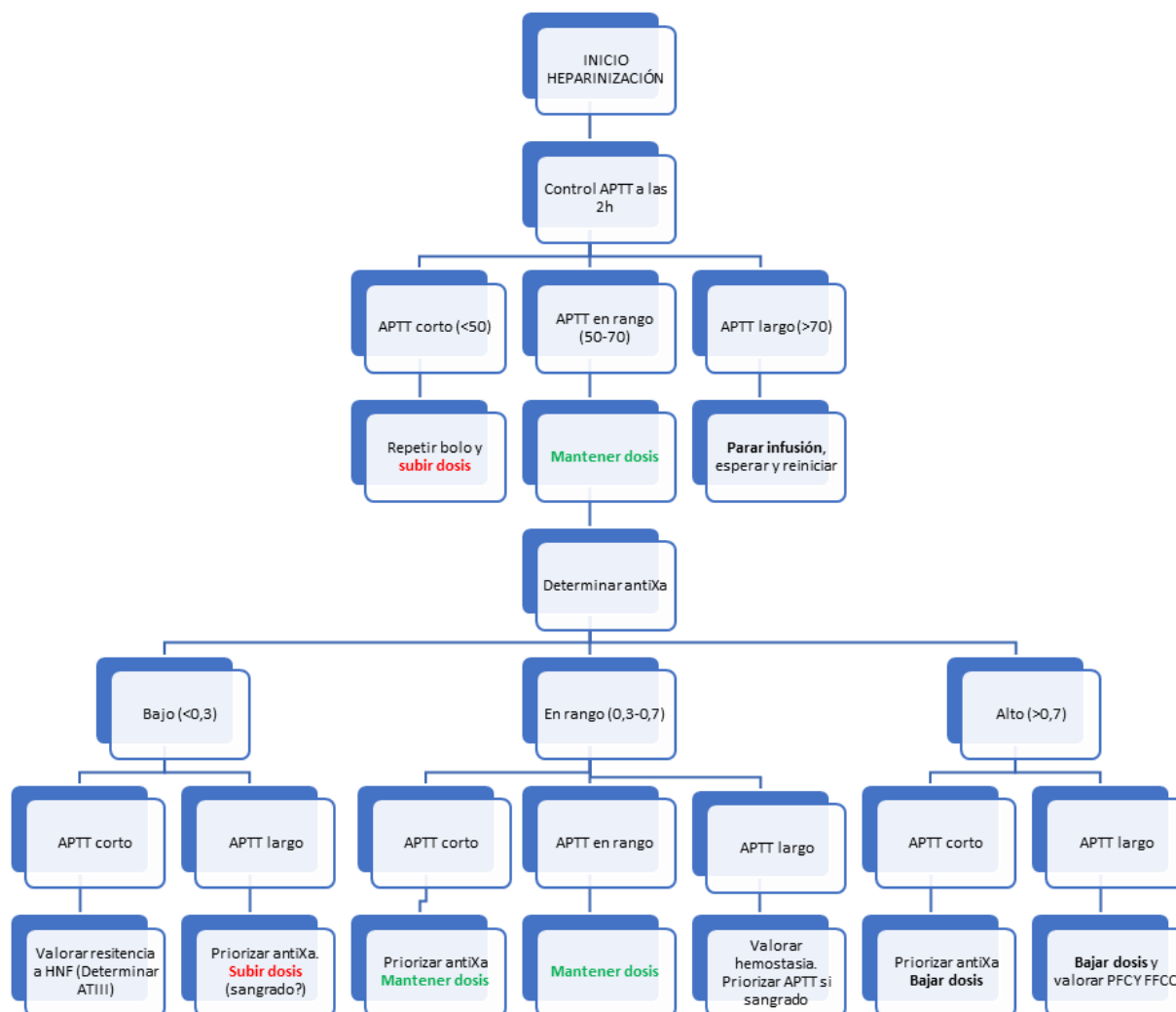
Respecto a cuando iniciar el destete la mayoría de centros defienden una monitorización diaria de parámetros ventilatorios y analíticos. Algunos centros comienzan en el momento en el que el VT del paciente empieza a recuperarse, el aporte de oxígeno deja de ser muy elevado y el aclaramiento del CO<sub>2</sub> del paciente empieza a ser suficiente como para no producir hipercapnias elevadas.

Revisando la literatura, hay publicadas varias revisiones de distintos protocolos de destete en varios centros con amplia experiencia en manejo de ECMO veno-venoso.<sup>12</sup>

- Ventilación mecánica: En algunos centros, se mantiene al paciente en VM hasta que retiran el ECMO, mientras que otros abogan por destetar antes de la misma lo que permite una menor sedación, menor atrofia muscular respiratoria y menor lesión pulmonar asociada a la VM. Hay descritos centros en los que directamente se extuba al paciente o se deja con una CPAP tolerando incluso momentos de apnea mientras está con el ECMO.
- Flujo de sangre: Respecto a esta variable también hay varias estrategias distintas. Algunos centros prefieren dejar flujos altos (>3L/min) que disminuyen la formación de trombos (con el flujo de oxígeno apagado las diferencias en flujo de sangre no afectan). Otros centros prefieren dejar flujos bajos (<1L/min) con el objetivo de reducir el estrés al que se someten a las células sanguíneas que producen su rotura y liberación de mediadores inflamatorios al circular a velocidades altas por las cánulas.
- Estrategias adyuvantes:
  - **Levosimendán** potencia la sensibilidad al Calcio de proteínas contráctiles, mediante la unión a troponina C cardiaca, por mecanismo calcio-dependiente, aumenta la fuerza de contracción, pero sin afectar a la relajación ventricular y abre los canales de K sensibles al ATP en músculo liso vascular. A día de hoy su indicación está limitada a la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, cada vez más estudios han relacionado su administración con el aumento de fuerza de contracción diafragmática, por lo que parece adecuada su administración durante el destete de ECMO en estos pacientes.
  - **Prono**: Pese a la dificultad técnica añadida que implica pronar a un paciente con ECMO VV, hay estudios que muestran que puede reducir los tiempos de destete.
  - Otros fármacos experimentales como el **selenio** y hormonas como la **triyodotironina (T3)**, pueden mejorar el metabolismo e incrementar la contractilidad diafragmática durante el destete.



**Figura 2. Algoritmo de monitorización de la anticoagulación en terapia con ECMO.** Adaptado de: ELSO anticoagulation guidelines. The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Ann Arbor, MI, USA. 2014.<sup>11</sup>



## 9. COMPLICACIONES

Las complicaciones de los pacientes sometidos a ECMO V-V son múltiples y a menudo frecuentes. El éxito de la terapia con el ECMO depende de saber anticiparse a ellas e identificarlas cuando ocurran. Podríamos clasificarlas en las derivadas de la técnica de canulación o si suceden durante la terapia:

a. Durante la canulación o decanulación:

- Perforación vena femoral o yugular, hemorragias que pueden ser masivas.
- En ECMO V-A: isquemia de miembro inferior por obstrucción de la arteria femoral o disección de la misma.
- En ECMO VV: Trombosis venosa profunda o edema de la extremidad inferior por obstrucción al retorno venoso de la cánula femoral.

b. Durante la terapia:

- Relacionadas con el circuito extracorpóreo: Hemólisis y trastornos de la coagulación por interacción de la sangre del paciente con las cánulas y membrana del ECMO.
- Relacionadas con la anticoagulación: Desde hemorragias por exceso de la misma a tromboembolismos por déficit.
- Infecciosas.

## 10. CONTROVERSIA DE LAS TERAPIAS ECMO EN PACIENTES COVID-19:<sup>13</sup>

El primer dilema que puede surgirnos es la ausencia de evidencia clínica relevante de todo el mundo. Aunque las terapias ECMO se han implementado en pacientes críticos con COVID-19, actualmente hay pocos datos disponibles para un análisis e interpretación adecuados. Por tanto, el papel de la ECMO en el tratamiento de la COVID-19 sigue siendo difícil de conocer, siendo necesaria la colaboración de centros con ECMO de todo el mundo para la realización de registros y estudios de calidad.

La segunda cuestión sería conocer el verdadero beneficio de la ECMO en el manejo de COVID-19. Teniendo en cuenta lo aprendido de pandemias anteriores con afectación respiratoria grave, podría extrapolarse que incluso con el uso de ECMO, las tasas de mortalidad de los pacientes críticos con COVID-19 serán muy altas. La ECMO no es la solución para la disfunción multiorgánica comúnmente observada en los pacientes que fallecen por COVID-19, sino que ha demostrado una eficacia limitada. Además, la se asocia con una estancia en la UCI más prolongadas y un aumento del gasto.

Otra cuestión fundamental es conocer si la ECMO es superior a la terapia de ventilación mecánica tradicional para mejorar la supervivencia del paciente con COVID-19. Sin embargo, obtener dicha evidencia de ensayos aleatorizados sigue siendo un desafío, incluso después de las epidemias por otros virus respiratorios.

La cuarta pregunta sería cuándo aplicar la ECMO en COVID-19 y qué indicaciones debemos seguir. Como ya hemos visto, algunas guías recomiendan el uso de ECMO como terapia de rescate cuando fracasa el tratamiento estándar. Algunos autores sugieren una implementación temprana antes de la aparición de disfunción multiorgánica o de una lesión pulmonar grave asociada a la ventilación mecánica (hay estudios que han sugerido que el inicio temprano de la ECMO en el SDRA podría ser beneficioso, especialmente entre los pacientes más jóvenes).

Se ha observado una probabilidad de éxito baja en los pacientes en los que se inicia la ECMO más de 10 días después del inicio de la ventilación mecánica invasiva. La limitación de recursos hace que surjan importantes cuestiones éticas al decidir quién recibe tratamiento con ECMO y quién tiene prioridad.

El quinto problema involucra las complicaciones del uso de la ECMO en pacientes con COVID-19 y cómo prevenir estas complicaciones por adelantado. Como ya hemos comentado, los indicadores inmunológicos como el recuento de linfocitos y la IL-6 deberían monitorizarse de cerca en los pacientes que reciben ECMO. Minimizar el riesgo de infecciones nosocomiales también es fundamental por lo que se deben realizar protocolos estandarizados, organizar equipos de expertos y establecer Unidades de Cuidados Intensivos independientes.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Guías ELSO para centros ECMO. Marzo 2014.
2. ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. [Online]; ASAIO Journal 2020.
3. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. ASAIO Journal 2020.
4. Protocolo de actuación ante el paciente con infección por SARS-CoV-2 en situación crítica de los Servicios de Medicina Intensiva de la Comunidad de Madrid.
5. Protocolo Médico. Oxigenador de Membrana Extracorpórea (ECMO). Unidad de Cuidados Críticos Postquirúrgicos (UCPQ). Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Marzo 2015.
6. Ma X. et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit*, 2020; 26: e925364.
7. Henry, BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med* 2020.
8. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: unidades de cuidados intensivos 18.06.2020. [Online]; 2020. Available from: (<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>)
9. Ramanathan et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 518–26.
10. Kowalewski et al. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation — a narrative review. *Critical Care* (2020) 24:205.
11. ELSO anticoagulation guidelines. The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Ann Arbor, MI, USA. 2014.
12. Lars M. Broman et al. Weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: how I do it. *JThorac Dis* 2018;10(Suppl 5): S692-S697
13. Ñamedys-Silva, S. ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart & Lung* 000 (2020) 1-2.



## SOPORTE HEMODINÁMICO

**Autores:** Dr. Eduardo Rincón, Ana Álvarez, Dra. Clara Serrano, Dr. Davor Simic.

La mayoría de los pacientes ingresan con COVID-19 en UCI lo hacen con una neumonía intersticial bilateral/SDRA con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y fallo monoorgánico. En función del tiempo de evolución de la enfermedad, también pueden presentar inestabilidad hemodinámica que precisa resucitación con volumen y/o drogas vasoactivas una vez realizado el diagnóstico diferencial.

Actualmente no existe suficiente evidencia en la bibliografía acerca de soporte hemodinámico específico en paciente COVID-19, y la mayoría de las recomendaciones son extrapolaciones del manejo habitual del paciente crítico, especialmente de las recomendaciones de la *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*<sup>1</sup>.

### MONITORIZACIÓN

Como todos los pacientes que ingresan en UCI, deberán ser monitorizados, al menos con ECG (continuo y diario de 12 derivaciones), pulsioximetría y PA invasiva. Además, solicitaremos analíticas seriadas completas que incluyan lactato, dímero D y troponinas.

En aquellos pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica es muy recomendable ampliar dicha monitorización con un sistema de **medición del gasto cardiaco (GC)** continuo mínimamente invasivo a través del análisis de la onda de la PA (Ej: Flo-trac/Vigileo®). Además del valor del GC, si la *Presión Venosa Central (PVC)* está disponible, podemos calcular las *Resistencias Vasculares Sistémicas (RVS)*; y nos aporta otros parámetros, como la *Variación del Volumen Sistólico (VVS)*, dato importante de precarga que nos puede orientar hacia si nuestro paciente sería o no respondedor a la administración de volumen, por supuesto, con limitaciones. La amortiguación de la curva arterial y el cero insuficiente, problemas comunes en la práctica clínica, deben de ser evitados para obtener una señal válida para el cálculo del GC. La presencia de arritmias severas y el uso del balón intraaórtico de contrapulsación reducen la precisión en la medición del GC. Además, el análisis de la presión de pulso tendrá una exactitud limitada durante períodos de inestabilidad hemodinámica, como los cambios rápidos en las resistencias vasculares que se producen en pacientes sépticos.

La **ecocardiografía** (ETT en supino, ETE en prono) y la **ecografía pulmonar** (ver capítulo específico) van a ser de gran utilidad para hacer un diagnóstico diferencial de las principales causas de inestabilidad hemodinámica en estos pacientes.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen multitud de causas de inestabilidad hemodinámica en el paciente crítico COVID-19, algunas de ellas son similares a las de cualquier otro paciente crítico, pero otras se presentan con mayor frecuencia en estos pacientes.

Entre ellas encontramos:

- **Depleción de volumen:** en el momento del ingreso en UCI, muchos de los pacientes presentan un estado de depleción de volumen debido al aumento del trabajo respiratorio, la fiebre y a la limitación de la ingesta hídrica durante su estancia en planta condicionada por su situación respiratoria. Encontraremos una elevación de la VVS y de la VPP, con un descenso del GC y la TA. En estos pacientes tendremos que hacer una fluidoterapia guiada por objetivos, ya que un exceso de fluidos puede empeorar su situación respiratoria.
- **Shock séptico y SRIS:** la propia infección por SARS-CoV-2 puede generar un estado de inflamación sistémica, y además de este fenómeno, muchos pacientes presentan coinfecciones, predominantemente bacterianas, que pueden derivar en un shock séptico. En ambos casos veremos una TA baja, con un GC normal o alto y unas resistencias vasculares sistémicas bajas. Para calcular este último parámetro podemos utilizar la siguiente fórmula:

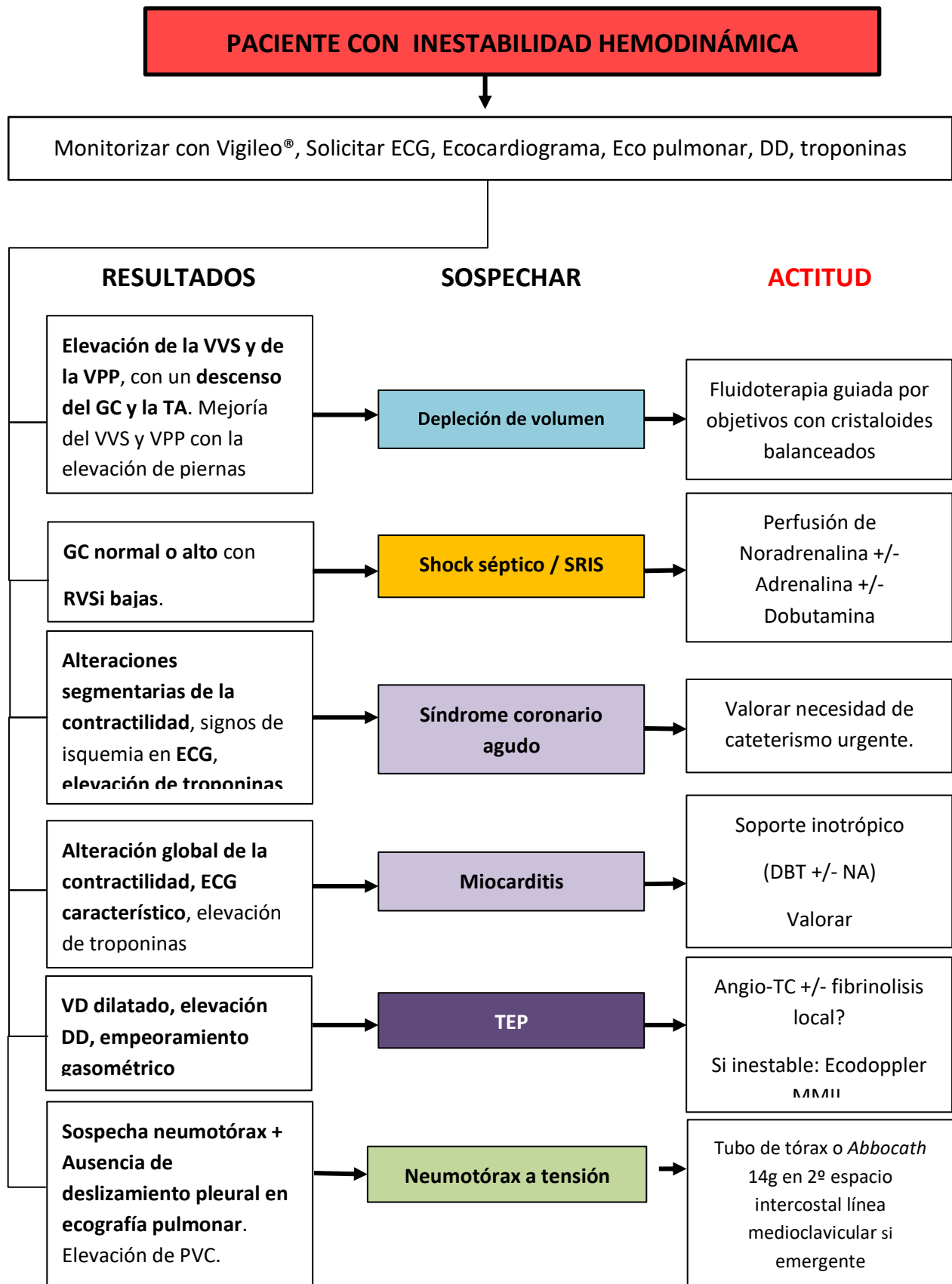
$$RVS_i = (PAM - PVC) \times 80/IC$$

(N: 1.600-2.400 din-seg-m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>)

- **Disfunción miocárdica:** se ha descrito la afectación miocárdica por SARS-CoV-2 en forma de miocarditis, arritmias, síndrome coronario agudo, reagudización de insuficiencia cardiaca y miocarditis fulminante<sup>2</sup>. En estos casos es vital realizar un **ecocardiograma** que permita calcular la contractilidad miocárdica tanto global como segmentaria y evaluar los resultados junto con un ECG reglado y seriación enzimática.
- **TEP:** la infección por SARS-CoV-2 se ha asociado a una prevalencia de eventos tromboembólicos de hasta el 79%<sup>3-4</sup>. Tendremos que descartar un TEP especialmente en pacientes recién ingresados en UCI o en aquellos que sufren un deterioro respiratorio y/o hemodinámico brusco. Importante el papel a pie de cama del **eco-doppler de MMII** para el diagnóstico de TVP, y del **ecocardiograma**, que puede objetivar aumento importante de cavidades derechas y estimar presiones.
- **Neumotórax a tensión:** el neumotórax es considerado por algunos autores como la segunda causa de empeoramiento respiratorio brusco en los pacientes con COVID-19 por detrás del TEP<sup>5</sup>. Aunque la presencia de un neumotórax producirá una afectación más respiratoria que hemodinámica, algunos de estos pacientes pueden presentar neumotórax a tensión con la consiguiente inestabilidad hemodinámica. Es muy útil bajo la sospecha clínica de neumotórax, realizar una **ecografía pulmonar**, pues la simple presencia de deslizamiento pleural o la presencia de líneas B, lo descartaría (Sensibilidad 100%) en el área explorada, y por tanto también el neumotórax a tensión; así como la ausencia de deslizamiento pleural lo sugeriría fuertemente (Especificidad 95%).

Presentamos más adelante un **algoritmo de diagnóstico diferencial (Anexo I)** como guía simplificada de manejo de estos pacientes, con el objetivo de orientar los diagnósticos.

Como en cualquier otro paciente crítico, la causa de la inestabilidad hemodinámica en paciente COVID-19 será con frecuencia multifactorial, por lo que tendremos que actuar a distintos niveles.



**Anexo I. Algoritmo de diagnóstico diferencial en paciente inestable**

## FLUIDOTERAPIA

En el momento del ingreso en UCI, muchos de los pacientes presentan un estado de depleción de volumen debido al aumento del trabajo respiratorio, la fiebre y a la limitación de la ingesta hídrica en el periodo previo. En estos pacientes tendremos que realizar una fluidoterapia guiada por objetivos teniendo muy presente que una sobredosificación de sueros puede empeorar los parámetros respiratorios de nuestro paciente.

Los parámetros en los cuales podemos basar para guiar nuestra fluidoterapia son los siguientes:

- **Clínicos:** relleno capilar y respuesta tensional a la elevación de MMII.
- **Analíticos:** la resucitación guiada por niveles de ácido láctico se ha demostrado superior frente a la guiada por saturación venosa central<sup>6</sup>.
- **Parámetros dinámicos:** el uso de parámetros dinámicos como la VVS y la VPP, tanto en reposo como en respuesta a la elevación de piernas ha demostrado disminuir la mortalidad, la estancia en UCI y el tiempo de ventilación mecánica <sup>7-8</sup>. La valoración de VVS o VPP ante el levantamiento de piernas es un excelente predictor de la respuesta a una carga de volumen.

### Tipo de Fluidoterapia y Dosis de Mantenimiento:

En cuanto al tipo de fluidoterapia, esta debe ser predominantemente con **crystaloides balanceados**, ya que han demostrado disminuir la mortalidad, así como la insuficiencia renal <sup>9-11</sup> y la necesidad de terapias de sustitución renal frente a los crystaloides no balanceados.

Los **coloides** no están recomendados en la resucitación del paciente séptico. Existe cierta controversia en cuanto al uso de *albúmina* en estos pacientes<sup>12-13</sup>, pero en general la mayoría de grupos no recomiendan su utilización de forma sistemática.

En cuanto a la **dosis de mantenimiento ideal**, probablemente se aproxime a los **20-30 ml/kg/24h**, pero requiere ser individualizada según cada caso.

## SOPORTE VASOACTIVO

En este apartado tampoco existen recomendaciones específicas para paciente crítico COVID-19, por lo que de nuevo son similares a las de cualquier otro paciente crítico.

Nuestro objetivo será mantener una **Presión Arterial Media (PAM) entre 65 y 60**.

Para ello utilizaremos los siguientes fármacos:

- **Noradrenalina** a dosis *0.3-0.7 mcg/kg/min*. Es el fármaco vasoactivo de elección, para manejar hipotensiones de cualquier etiología. Aumenta las resistencias vasculares en todos los lechos periféricos, por lo que tendremos que estar atentos ante la posible aparición de fenómenos de isquemia, sobre todo a nivel distal y mesentérico. Tendremos que tener también especial precaución ante un posible empeoramiento de una hipertensión arterial pulmonar previa o secundaria a hipoxia, hipercapnia o tromboembolismos pulmonares, ya que todos estos fenómenos son especialmente frecuentes en estos pacientes.
- **Vasopresina y derivados**: la vasopresina y sus derivados han sido recomendados como fármacos de segunda línea en casos de shock distributivo que no responde a dosis "habituales" de noradrenalina<sup>14</sup>. Frente a aumentar la dosis de catecolaminas, la adición de vasopresina o sus derivados ha demostrado una discreta mejoría de la supervivencia, un importante descenso de la fibrilación auricular y un incremento de la isquemia digital, aunque los estudios no analizaban la severidad ni las secuelas producidas por dicha isquemia. Tampoco existe una dosis concreta de vasopresina o derivados (con un rango de *dosis de 0.68–2.75 U/h para la Vasopresina y 0.054–0.165 mg/h para la Terlipresina*), ni queda claro a partir de qué momento o qué dosis de noradrenalina debemos plantearnos añadir la segunda droga.
- **Adrenalina**: en caso de no disponer de vasopresina ni de sus derivados, la adrenalina puede utilizarse como vasoactivo de rescate para hipotensión mantenida a pesar de tratamiento con noradrenalina. Tendremos que estar pendientes de efectos secundarios como arritmias, alteraciones de la perfusión distal y elevación del láctico.
- **Azul de metileno**: puede ser utilizado como vasoactivo de rescate. Su uso ha demostrado aumentar la presión sistémica y disminuir la necesidad de otras drogas vasoactivas. Sin embargo, no está bien estudiado su efecto sobre la supervivencia de los pacientes, y su administración rápida puede aumentar las resistencias vasculares pulmonares. La **dosis recomendada es de 1.5-2 mg/kg en bolo lento**<sup>16</sup>.
- **Dobutamina**: es el fármaco inotrópico más ampliamente utilizado y estudiado. No debe usarse de rutina en el shock séptico ni hipovolémico, ya que se ha asociado a un peor pronóstico, pero en caso de shock cardiogénico podemos valorar su uso<sup>17</sup>. El uso de dobutamina incrementa el GC y el consumo miocárdico de oxígeno, generando una bajada de la postcarga y precarga ventricular, pudiendo producirse una caída de la tensión arterial, por lo que no debe utilizarse en pacientes con hipovolemia no corregida. Entre sus efectos secundarios más frecuentes se encuentran la aparición de arritmias. Por todo ello, la dobutamina está relativamente contraindicada en pacientes en FA o con una isquemia miocárdica en curso.
- **Dopamina**: la dopamina no está recomendada en pacientes con COVID-19, pues la evidencia disponible en estos pacientes indica que la dopamina presenta una tasa de eventos adversos superior a la Noradrenalina.



La combinación de hidrocortisona, vitamina C y tiamina<sup>18</sup> muestra resultados esperanzadores en el manejo del shock séptico, y podría aplicarse también a pacientes COVID-19:

- **Hidrocortisona:** bolo de 50 mg seguido de perfusión de 200 mg/d. Mantener entre 4 y 7 días y realizar descenso progresivo.
- **Vitamina C:** 1.5g / 6h durante 4 días.
- **Tiamina:** 200 mg/d durante 4 días.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28098591>.
2. Y. Kang, T. Chen, D. Mui, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart.*, (2020)
3. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.*
4. Llitjos J., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J., Ramakers M., Auvray M. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* [Internet] 2020 Apr 22.
5. I-Shokri SD, Ahmed AOE, Saleh AO, AbouKamar M, Ahmed K, Mohamed MFH. Case Report: COVID-19-Related Pneumothorax-Case Series Highlighting a Significant Complication. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Sep;103(3):1166-1169. doi: 10.4269/ajtmh.20-0713. PMID: 32662394; PMCID: PMC7470563.
6. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(8):e14453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30813144>.
7. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, et al. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(9):1538-1545. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817481>.
8. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA.* 2016;316(12):1298-1309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673307>.
9. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N.Engl. J. Med.* 2018;378(9):829-839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485925>.
10. Brown RM, Wang L, Coston TD, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(12):1487-1495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31454263>.
11. Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, et al. Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:CD012247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31334842>.

12. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD000567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30073665>.
13. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39(2):386-391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248514>.
14. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP, (2018) Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 319: 1889-1900
15. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, Bachetoni A, D'Alessandro M, Van Aken H, Pietropaoli P, Westphal M. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care*. 2009;13(4):R130. doi: 10.1186/cc7990. Epub 2009 Aug 10. PMID: 19664253; PMCID: PMC2750187.
16. Kwok ES, Howes D. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Intensive Care Med*. 2006 Nov-Dec;21(6):359-63. doi: 10.1177/0885066606290671. PMID: 17095500.
17. Moller MH, Granholm A, Junntila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Laake JH, Wilkman E, Sverrisson KO, Perner A, (2018) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 62: 420-450
18. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer AV, Marik PE, Sherwin RL, Hou PC, Becker LB, Cocchi MN, Doshi P, Gong J, Sen A, Donnino MW. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*. 2018 Oct 29;22(1):283. doi: 10.1186/s13054-018-2217-4. PMID: 30373647; PMCID: PMC6206928.



## ECOGRAFÍA PULMONAR EN PACIENTE COVID-19

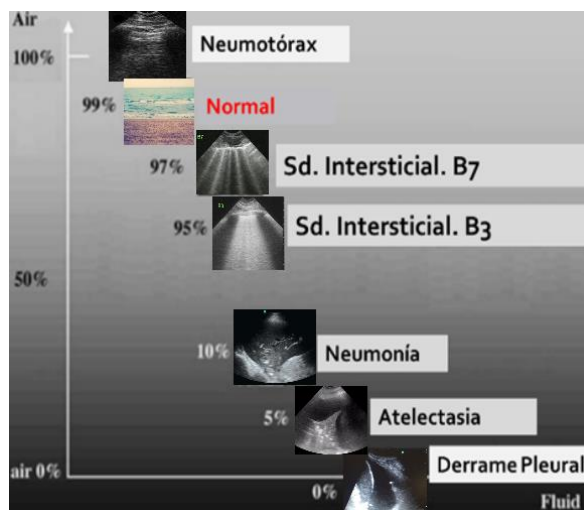
**Autores:** Dr. Roberto Siljeström, Dra. Cristina López, Dr. José Alberto Suárez, Dr. Sergio Sanz.

### INTRODUCCIÓN:

La insuficiencia respiratoria aguda es el principal motivo de ingreso en UCI del paciente con SARS-CoV-2 y la **ecografía pulmonar (EP)** es una herramienta muy valiosa que nos va a permitir hacer una valoración y seguimiento de los principales patrones que encontramos en el paciente con Covid-19.

La EP seriada puede ser de gran utilidad en pacientes con neumonía por COVID-19 ante un empeoramiento clínico (fiebre y/o aumento de síntomas respiratorios, caída de la SpO<sub>2</sub>, etc) o analítico, pues existe un patrón evolutivo característico en estos pacientes, con aumento de líneas B y aparición de consolidaciones cuando la situación clínica del paciente empeora, y además nos permite descartar complicaciones importantes (neumotórax, etc...), así como evitar traslados a radiología para realizar TC, o ahorrar radiografías de tórax diarias.

Cuando un pulmón normal comienza a perder su aireación normal, los artefactos que se producían por los **Ultrasonidos (US)** se van a transformar en otros que nos van a permitir diferenciarlo mucho antes incluso de que se produzcan cambios en una radiografía de tórax. De este modo la pérdida total o casi total de aire que se produce en una *consolidación* dará una imagen típica de tejido sólido (hepatización) y en cambio, el aumento del líquido en relación al aire que se produce en el *edema pulmonar* se traducirá ecográficamente en aumento de líneas B. Lichtenstein<sup>1</sup> para facilitar su comprensión, describe cómo el **derrame pleural** es líquido puro, la **consolidación alveolar** tiene más líquido que aire, el **síndrome intersticial** con más aire que líquido y el **neumotórax** como aire puro. Estos fenómenos ecográficos se convierten en una herramienta muy útil para hacer el diagnóstico diferencial a pie de cama entre los cuadros de insuficiencia respiratoria aguda que se pueden producir en el PC<sup>2</sup>.



**Semiología ecográfica pulmonar según relación Aire-Líquido.** Modificado de Lichtenstein DA. *Lung Ultrasound in the Critically Ill (LUCI) and Critical Ultrasound Development of the Seventh Principle: Acute Disorders Have Superficial, and Extensive, Location.* Springer. 2016 (45-49).

# ECOGRAFÍA PULMONAR COVID-19: GUÍA RÁPIDA

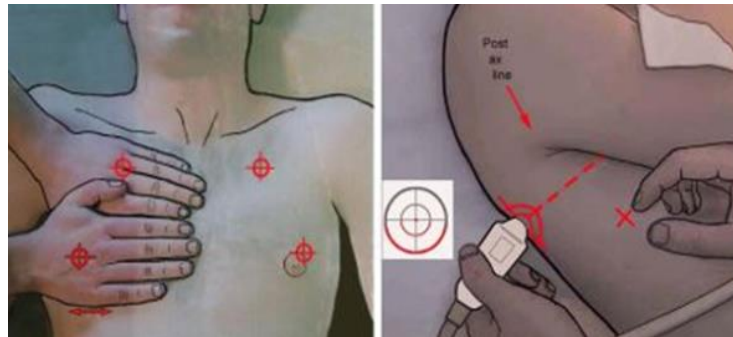


## 1. TIPO DE SONDA ECOGRÁFICA:

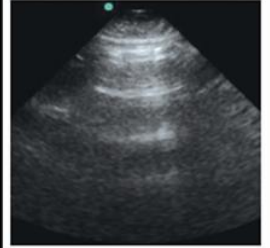
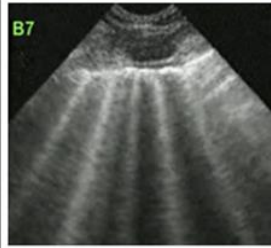
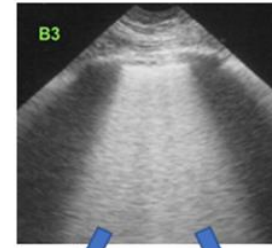


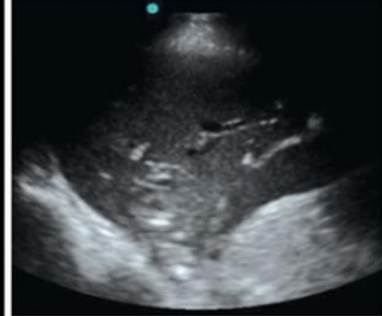

Cualquier paciente

Pacientes delgados

## 2. PUNTOS DE EXPLORACIÓN: (Antero-superior, Antero-inferior y Posterolateral)

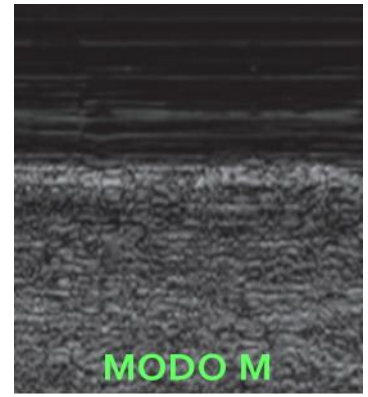
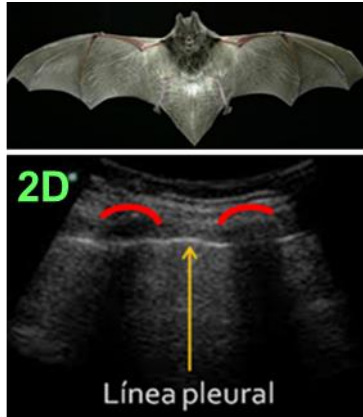


## 3. PATRONES DE EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA PULMONAR

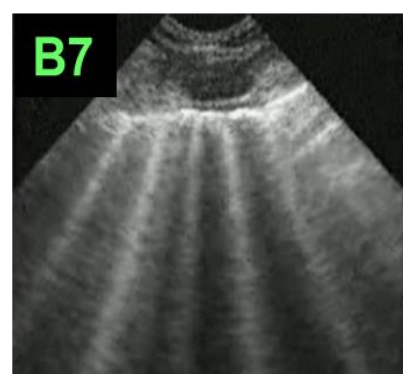
<b>1. LÍNEA "A" DOMINANTE</b> Patrón NORMAL 	<b>2. LÍNEA B DIFUSO.</b> <i>Síndrome Intersticial</i>  <i>Síndrome Alveolointersticial</i> 	
	 EAP Bj difuso Derrame ++	 SDRA Bj anterior Zonas hiperondas Consolidación basal / post Irregularidades línea pleural
<b>3. CONSOLIDACIÓN.</b> 	<b>4. DERRAME PLEURAL</b> 	

Patrones Ecográficos Pulmonares en Paciente Crítico

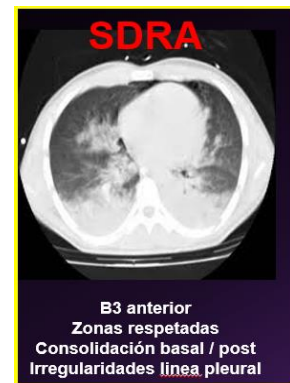
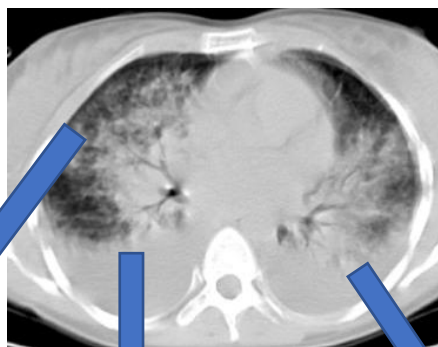
#### 4. PATRÓN NORMAL (en fase muy inicial o en resolución)



#### 5. NEUMONITIS COVID-19: Patrón líneas B7 focal → Confluencia



#### 6. FASE AVANZADA SDRA +/- SOBREENFECCIÓN BACTERIANA

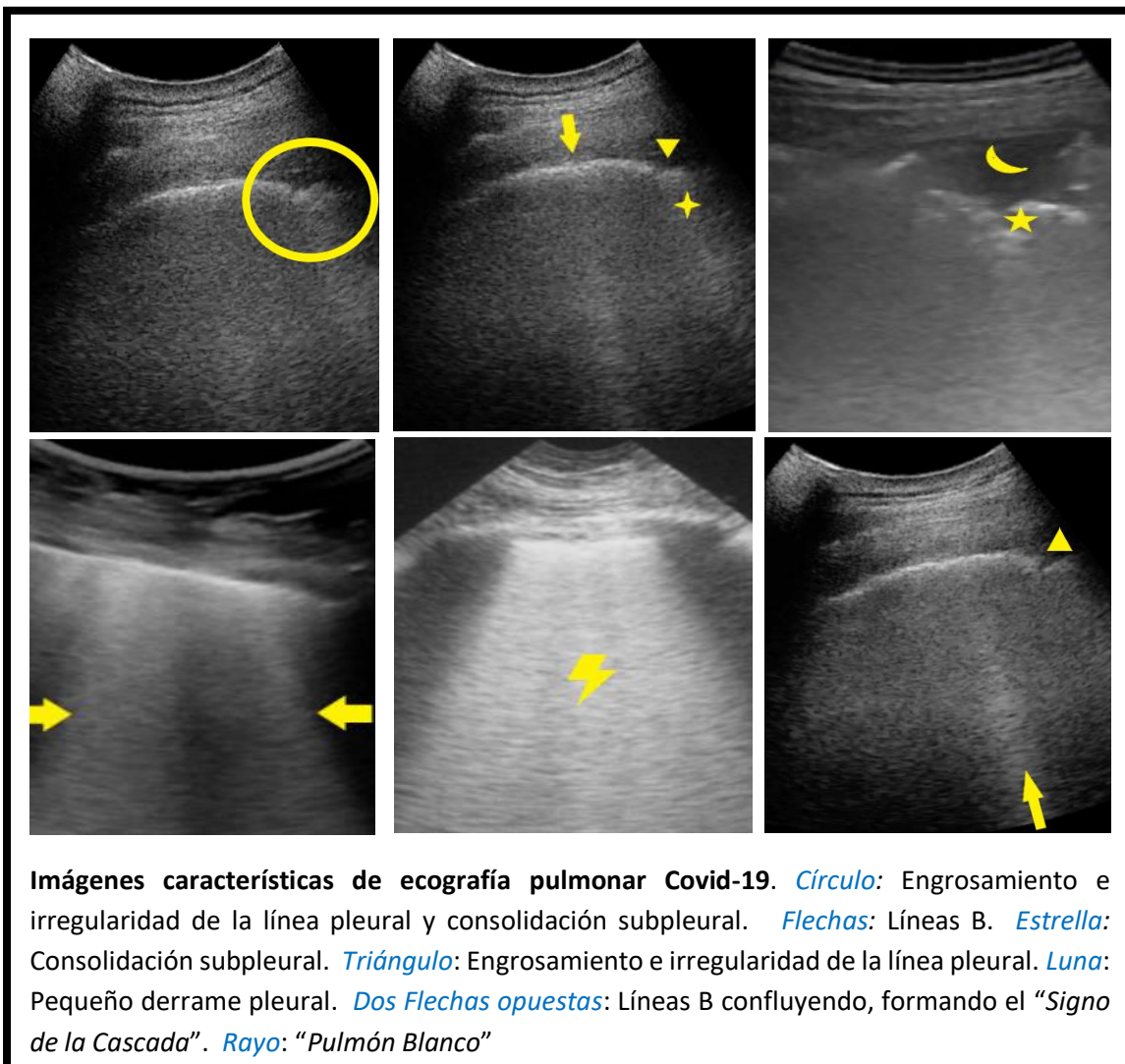




## EXPLORACION ECOGRÁFICA PULMONAR EN PACIENTE COVID-19

### Patrón ecográfico pulmonares característico <sup>2</sup>

- Predominio bilateral y posterobasal.
- **Líneas B no homogéneas** con áreas preservadas que al aumentar en número denotan mayor compromiso y por lo tanto mayor gravedad.
- Cuando confluyen Líneas B forman un **patrón de “pulmón blanco”**.
- **Irregularidad de la línea pleural** (*engrosamiento*).
- **Consolidaciones subpleurales** que pueden estar asociados a derrame pleural localizado.
- **Consolidaciones lobares con broncograma aéreo** estático o dinámico.
- Aparición de líneas A durante la fase de recuperación.



Imágenes cortesía de **Dra. Cristina López García-Gallo**. Servicio de Neumología. Hospital U. Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

## ESTADÍOS DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD <sup>2, 3, 4</sup>

Según los hallazgos ecográficos, podemos clasificar la gravedad de la enfermedad como:

- **Enfermedad leve:** El patrón ecográfico se caracteriza por *líneas B e irregularidad de la línea pleural y consolidaciones subpleurales*, con áreas preservadas yuxtapuestas a áreas de líneas B. Esta etapa correspondería a las opacidades en vidrio deslustrado del TC.
- **Enfermedad moderada:** Conforme la enfermedad progresa, se pueden observar un aumento en el número de líneas B y áreas comprometidas. Las líneas B pueden confluir formando el *“signo de la cascada”*. También se puede observar derrame pleural. Esta etapa correspondería con la confluencia de opacidades en vidrio deslustrado del TC.
- **Enfermedad grave:** Consolidaciones de predominio de áreas postero-basales (hepatización) y aumento de líneas B que confluyen formando un patrón de *“Pulmón Blanco”*.

## ESTADÍOS CRONOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN ZONAS PATOLÓGICAS	ETAPA TEMPRANA (0-4 días)	ETAPA PROGRESIVA (5-8 días)	ETAPA MÁXIMA (9-13 días)	ETAPA ABSORCIÓN (≥ 14 días)
LINEAS A	Escasas Lóbulos superiores (LLSS)	NO	NO	Reaparición progresiva
LINEAS B	Predominante B7 focales	Aumento B3 y B7	B3 fusionadas y difusos	Resolución gradual
CONDENSACION PARENQUIMATOSA	NO	<del>Subpleurales</del>	Aumento	Resolución gradual
LINEA PLEURAL	Engrosamiento difuso	Engrosamiento difuso y/o nodular Discontinuidad	Engrosamiento difuso y/o nodular Discontinuidad	Resolución gradual
DERRAME PLEURAL	NO	RARO	RARO	RARO

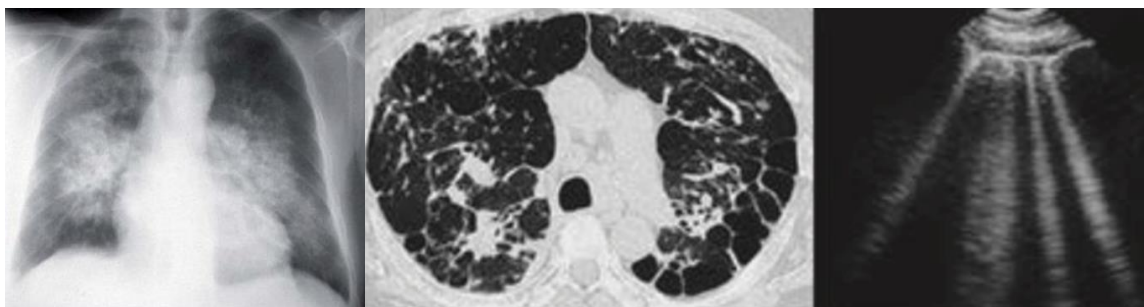
**Tabla 1:** Hallazgos ecográficos pulmonares según cronología de la enfermedad pulmonar COVID-19. (J. Pérez Pallarés et al / Arch. Bronconeumol, 2020)

## PATRONES DE ECOGRAFÍA PULMONAR EN EL PACIENTE CRÍTICO

Una vez sintetizados previamente en una “Guía Rápida” de fácil acceso para el lector, los distintos patrones ecográficos pulmonares que se asocian al COVID-19, pasamos a desarrollar más detenidamente los distintos patrones ecográficos que podemos encontrar en el paciente crítico, para poder comprender y justificar todo lo que presentamos en esta guía.

### A. SÍNDROME ALVEOLOINTERSTICIAL

El síndrome intersticial engloba un grupo de patologías que son generadas por el engrosamiento del espacio intersticial, y se caracterizan a nivel ecográfico por la presencia de **líneas B** más allá de las que se consideran normales (hasta 3 por campo) en campos posteroinferiores, justificadas por el efecto de la gravedad. La presencia de más de 3 líneas B en un espacio intercostal se definen como “**Cohetes Pulmonares**” (“*Lung Rockets*”), y tienen una correlación con los hallazgos en una radiografía de tórax que es del 93 y del 100% cuando se compara con la tomografía<sup>5</sup>.



**Sd. Alveolointersticial.**

Izquierda: Rx. Torax.

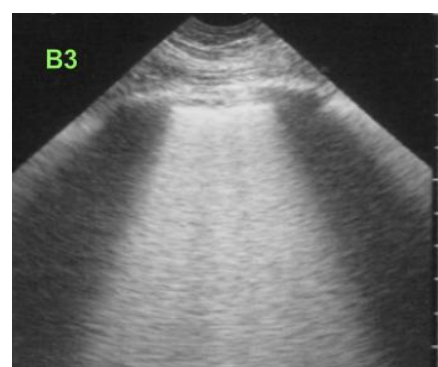
Centro: TAC.

Derecha: Ecografía. Líneas B7.

Según la distancia en la pleura entre las líneas B podemos diferenciar la localización del edema, ya sea intersticial o alveolar. Así, las Líneas B más finas, separadas entre sí alrededor de 7 mm se corresponden con **edema intersticial** (Líneas “B7 o Fibróticas”), y las líneas B más gruesas, separadas por 3 mm, se corresponden con **edema alveolar** (Líneas “B3 o cardiogénicas”). La ecografía en principio no distingue la naturaleza del fluido que se acumula (agua, pus...) o del tejido que prolifera (fibrótico, infiltrativo...), ni la del mecanismo que produce el paso desde el vaso al intersticio (hidrostático o por aumento de la permeabilidad).



Izquierda: Líneas B7



Derecha: Líneas B3.



Se han descrito algunos signos ecográficos que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial <sup>6</sup>. Entre los que se consideran **específicos del edema por aumento de la permeabilidad (LPA o SDRA)** se encuentran las denominadas *zonas parcheadas* (áreas de pulmón normales junto a las patológicas), la *ausencia de deslizamiento pleural*, *irregularidades o engrosamiento (> 2mm) de la línea pleural*, y la presencia de *consolidaciones*. Sin embargo, encontramos **más específico del edema hidrostático (EAP)** un patrón difuso de líneas B3 y derrame pleural.



**Diagnóstico diferencial: Edema "hidrostático" (EAP) /Edema por aumento de permeabilidad (LPA/SDRA)**

Ante una elevación de las presiones de llenado de la aurícula y ventrículo izquierdo se produce una congestión pulmonar que comienza incluso antes de que puedan hallarse manifestaciones clínicas. Objetivar a través de la EP la aparición de líneas B es un método más para detectar la existencia de edema o congestión pulmonar. Algunos autores han tratado de relacionar la intensidad del síndrome alveolointerstitial con la cuantía del edema pulmonar, y han utilizado como referencia la medición del agua extravascular pulmonar (AEVP). Así, *Agricola et al* <sup>7</sup> emplean un sistema de puntuación que consiste en la suma del total de líneas B observadas en el conjunto de zonas escaneadas <sup>7,8</sup>. Esta puntuación se correlaciona moderadamente con el AEVP medida por el método de termodilución transpulmonar. En función de la puntuación obtenida, catalogaríamos el edema como *ausente* (0-5 líneas B), *leve* (de 5–15), *moderado* (de 15–30) o *grave* (más de 30). La utilización de la ecografía puede resultar especialmente útil en aquellos casos sin expresividad radiológica por no haber alcanzado aún el umbral del edema alveolar, que suele producirse con un incremento del 50–75% del valor superior de la normalidad del AEVP. En este escenario, la presencia de un patrón ecográfico intersticial puede revelar la causa de la hipoxemia o poner de manifiesto el edema antes, incluso, de que se produzca un deterioro en el intercambio gaseoso <sup>8,9</sup>.

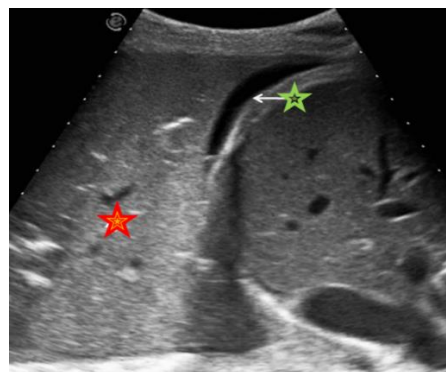
Además, la EP se ha revelado muy útil en la monitorización de la evolución de los pacientes con edema pulmonar y en la respuesta al tratamiento. *Fagenholtz et al* comprobaron en pacientes con edema pulmonar de las alturas cómo la mejoría clínica y en la saturación arterial de oxígeno se correlacionaba con la disminución en el número de líneas B en la EP <sup>8,10</sup>. Por su parte, *Noble et al* <sup>11</sup> estudiaron a un grupo de pacientes sobrecarga hídrica secundaria a insuficiencia renal, antes y después de la realización de ultrafiltración, y encontraron una asociación significativa entre el volumen de líquido retirado y la disminución en el número total de líneas B (2,7 líneas por cada 500 ml).

La ecografía puede ayudar en el **diagnóstico diferencial de la agudización de EPOC con la insuficiencia cardíaca descompensada**. En un estudio realizado en urgencias a pacientes con disnea, se demostraron *líneas B de forma difusa en el 100% de pacientes con edema pulmonar cardiogénico*, mientras que *no existían en el 92% de casos de agudización de EPOC*<sup>12</sup>. Otros trabajos han mostrado una buena correlación entre números de líneas B y niveles de péptidos natriuréticos en la evaluación de la insuficiencia cardíaca<sup>13</sup>.

## B. CONSOLIDACIÓN ALVEOLAR

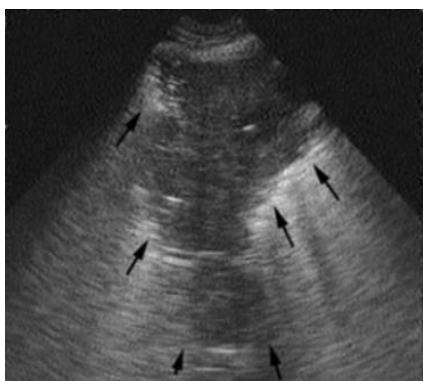


Izquierda: Rx. Tórax.

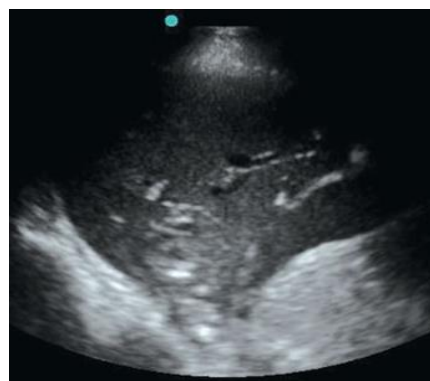


Derecha: Consolidación pulmonar (hepatización)

En una consolidación alveolar nos encontramos con una ocupación por líquido o células inflamatorias dentro del alveolo. La consolidación puede corresponder a una **atelectasia**, una **neumonía**, una **contusión pulmonar** o una **lesión tumoral**, entre otras<sup>14</sup>. La principal característica ecográfica del pulmón consolidado es su similitud al tejido de órgano sólido ("*hepatización*"), por lo tanto, es necesario hacer una evaluación juiciosa de los diferentes sectores de los campos pulmonares<sup>9,15,16</sup> y asegurarse que se encuentra dentro de la caja. El pulmón consolidado es hipoecogénico en comparación con el pulmón aireado y también, generalmente, con respecto al hígado y al bazo por su alto contenido acuoso. Para visualizar un área de consolidación es necesario que exista contacto con la pleura para que los ultrasonidos la "*vean*"<sup>14</sup>. Esta condición se cumple en la inmensa mayoría de las consolidaciones (90%), pero a veces hay que ser exhaustivo en la exploración de todas las áreas, especialmente las dorsales, para que no pasen desapercibidas. Casi todas las consolidaciones intralobares próximas a pulmón aireado tienen bordes irregulares.



Izquierda: Consolidación Intralobar (bordes irregulares).

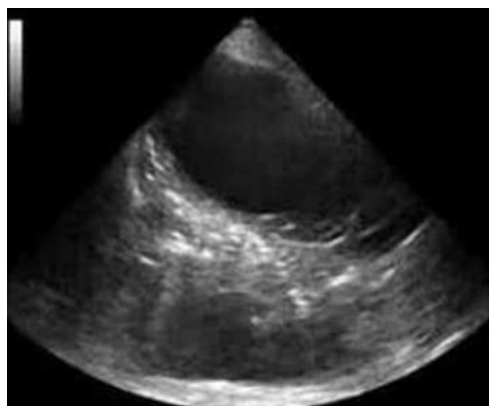


Derecha: Consolidación masiva lobar inferior.

Algunos hallazgos adicionales que pueden ayudar a confirmar este diagnóstico, como es la presencia de **broncograma aéreo**, que se caracteriza por ser una imagen hiperecogénica puntiforme o lineal, en función de que se corte transversal u horizontalmente, que se corresponde con aire atrapado dentro de las vías aéreas del pulmón consolidado.



**Consolidación**



Izquierda: **Broncograma aéreo** (imágenes hiperecogénicas, blancas) Derecha: **Broncograma aéreo**

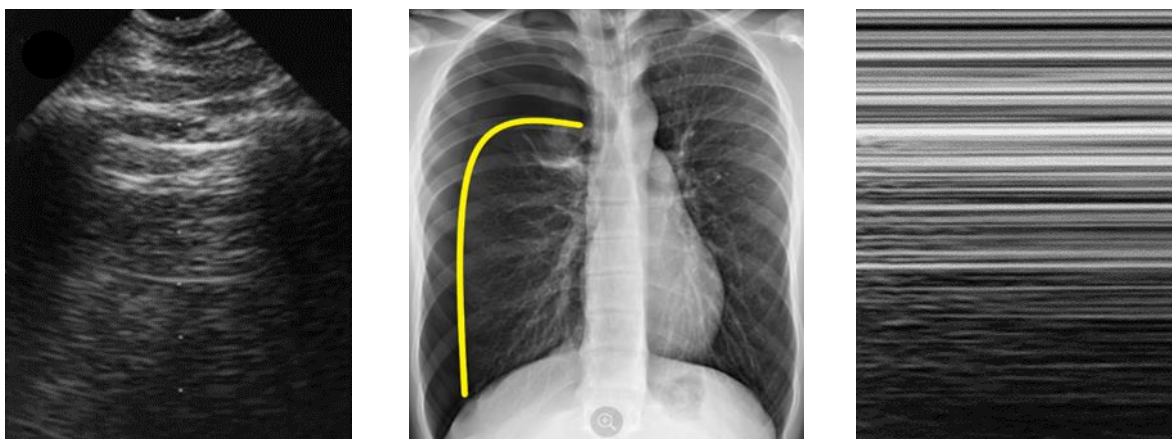
Si es “*Dinámico*”, se moviliza con el ciclo respiratorio y apoya más el diagnóstico de **consolidación neumónica**, sin embargo, si es “*Estático*” es más sugestivo de **atelectasia por reabsorción** <sup>14</sup>.

Las **consolidaciones** pulmonares se caracterizan también por la **ausencia de artefactos (Líneas A y B)**, al reemplazarse el aire por líquido fundamentalmente, lo que impide la formación de los artefactos que dependen de la interacción en la interfase aire/fluido. Si somos capaces de visualizar una línea pulmonar más allá de un derrame pleural seguida de una imagen estructural libre de artefactos, estamos ante una consolidación. Además, en ocasiones nos permiten la visualización de arterias y venas pulmonares intraparenquimatosas.

La **atelectasia pasiva o compresiva** <sup>17</sup> se asocia a derrame pleural generalmente cuantioso y aparece como una consolidación del parénquima pulmonar, de ecoestructura similar a la hepática, con bordes agudos y cóncavos que, de forma típica, se visualiza como una “lengüeta” de pulmón flotando en el seno del derrame. Puede observarse re-aireación parcial con la inspiración o tras la toracocentesis.

En la **atelectasia obstructiva** <sup>17</sup>, el derrame suele ser más escaso, el área de condensación muestra una estructura más heterogénea y los márgenes son variables e irregulares. A veces, se identifica el signo de **broncograma líquido** (bronquio relleno de secreción o exudado) y no se aprecian broncograma aéreo dinámico ni re-aireación con la inspiración.

## C. NEUMOTÓRAX



Izquierda: Líneas A SIN deslizamiento pleural. Centro: Neumotórax. Derecha: Modo M. "Signo de la Estratosfera" por ausencia de deslizamiento pleural.

Para el diagnóstico de un neumotórax lo más importante sigue siendo la **sospecha clínica**, y según la situación clínica del paciente nos permitirá confirmar o no el diagnóstico con Radiografía o TAC. La radiografía de tórax portátil que se realiza habitualmente, a veces no permite diagnosticar adecuadamente un neumotórax. Varios estudios <sup>18-20</sup> han demostrado que, para diagnosticar el neumotórax, **la ecografía pulmonar en la cabecera del paciente es tan eficiente o más que la radiografía convencional realizada con el paciente en decúbito supino**. Además, permite valorar su evolución a pie de cama, lo que en pacientes politraumatizados o inestables que requieran presión positiva como asistencia respiratoria puede desembocar en la necesidad de drenaje pleural y para lo que además puede servir de guía.

La exploración para el paciente crítico suele realizarse con una sonda lineal de alta frecuencia, colocada en posición anterior a nivel del 2º o 3º espacio intercostal, en la línea medio-clavicular, con el paciente en decúbito supino.

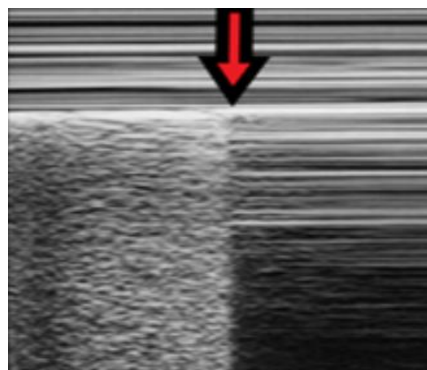
La interposición de aire entre la pleura parietal y la visceral se traduce a nivel de exploración ecográfica pulmonar por la **Ausencia de Deslizamiento Pleural**, que tiene una Especificidad (E) del 95% para el diagnóstico de neumotórax. Es importante destacar que **la ausencia de deslizamiento NO es sinónimo de neumotórax**, pues otras situaciones en las que no existe deslizamiento, desde la apnea, pacientes EPOC hiperinsuflados, adherencias pleurales, neumonía, derrame, neumonía, etc.

Otros signos, como las **líneas B**, o el "**Pulso Pulmón**", que requieren para su aparición la aposición de ambas hojas pleurales, también estarán **ausentes** en presencia de neumotórax en el área que estamos explorando.

Por lo tanto, **neumotórax quedaría descartado en el lugar de exploración si encontramos Deslizamiento Pleural** (S y Valor Predictivo Negativo del 100%), **Líneas B o Pulso Pulmón**, refiriéndonos por supuesto al área que estamos explorando bajo el transductor, pero a nivel clínico también descartaría un neumotórax masivo.

Las **Líneas A** que se encuentran en una exploración ecográfica pulmonar normal, si las encontramos **en ausencia de Deslizamiento Pulmonar** tienen una S del 100% y una E del 96% para el diagnóstico de neumotórax <sup>21</sup>.

Como **signo ecográfico patognomónico de neumotórax** (E 100%) se describe el **“Punto Pulmón”** (*“Lung Point”*), que sería aquel punto en el que se separan la pleura parietal de la visceral por aire interpuesto. En ese punto, en **modo B** existe un área a un lado de la imagen que representa el parénquima normal, con su movimiento habitual, y en el otro lado de la pantalla veremos el patrón de inmovilidad con líneas A; y en **modo M** observaremos la *alternancia del signo de la Orilla de Mar y el de la Estratosfera según nos encontremos en inspiración o espiración* <sup>22</sup>. Este signo, además de confirmar el neumotórax <sup>23,24</sup> puede ser utilizado además para evaluar su importancia, pues en un paciente en decúbito supino, cuanto más lateral e inferior está el punto pulmón en la pared torácica, mayor es su extensión. Un punto pulmonar muy posterior o ausente sugiere un neumotórax masivo con atelectasia completa del pulmón y predice la necesidad de colocar un tubo de drenaje pleural.



Izquierda: **Neumotórax bilateral** en TC. Las flechas señalan las zonas donde se podría visualizar el **“Punto Pulmón”**. Derecha: Modo M con **“Punto Pulmón”** señalado por flecha en la que pasamos de *“Signo de la orilla de mar”* a *“Signo de la estratosfera”*.

En nuestra experiencia clínica personal, para los que nos dedicamos al PC, la ecografía resulta muy útil principalmente para descartar neumotórax importantes que podrían requerir drenaje, ante imágenes radiológicas de mala calidad que a veces nos hacen dudar, pero en las que, si encontramos deslizamiento pleural, líneas B o pulso pulmón podemos asegurar que no existe ni neumotórax en ese punto de exploración, ni por tanto neumotórax a tensión. El **“Punto Pulmón”**, a pesar de ser patognomónico, no va a tener más que un papel anecdótico en nuestras unidades, pues por un lado no lo encontraremos en un neumotórax masivo, y además va a ser más difícil de detectar en el PC, generalmente más difícil de explorar y de interpretar sus imágenes (edematosos, etc), por lo que la trascendencia clínica de este signo en unidades de críticos es menor.

#### **D. DERRAME PLEURAL**

Con US podemos evaluar el volumen y la naturaleza de un derrame pleural mucho mejor que con una radiografía. Además, nos puede marcar el área apropiada para una toracocentesis, e incluso guiar en tiempo real la punción para su correcta evacuación.



La EP es capaz de detectar volúmenes tan pequeños como 5 ml en pleura frente a los 150 ml que necesita la radiología convencional para borrar los senos costofrénicos<sup>22</sup>, y la habilidad para detectarlo se adquiere rápidamente.

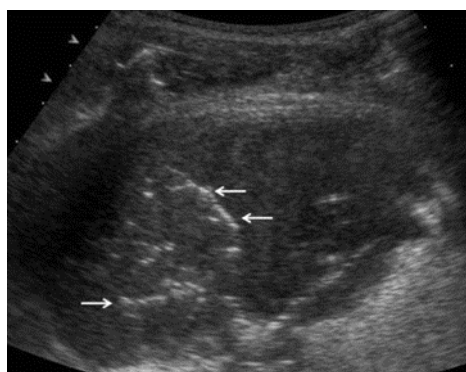
El derrame pleural, si se trata de un líquido libre tiende a ocupar por gravedad la zona más inferior de la cámara, que en un paciente en decúbito supino corresponde a la zona más dorsal desde el vértice hasta la base. Se recomienda levantar el cabecero entre 0-15 grados y de este modo se acumulará más líquido en la base y será más accesible y seguro para su drenaje. Cuando los derrames aparecen loculados están fijos y limitados a un área determinada, por un tabique de fibrina o por adherencias pleurales postinflamatorias.

En general visualizaremos el derrame como una imagen **anecoica** o **hipoecoica**, aunque según el tipo de derrame esta condición puede verse alterada.

### Tipos de Derrame<sup>5</sup>:



*Derrame Pleural*



Izquierda: Derrame con septos de fibrina. Derecha: Derrame paraneumónico y Condensación con broncograma aéreo (flechas).

Simple: totalmente anecoico.

Complejo no tabicado: existe material ecogénico en el seno de un derrame anecoico.

Complejo tabicado: si el material ecogénico tiene forma de filamentos o tabiques.

Ecogénico difuso: por su apariencia con ecogenicidad aumentada homogéneamente, que se corresponde con la presencia de tejido desvitalizado, proteínas, fibrina y sangre.

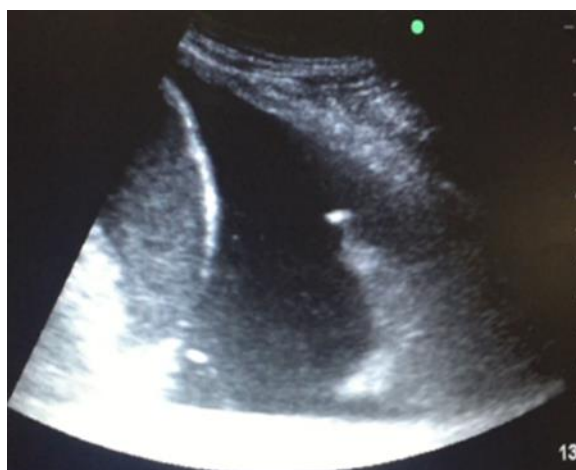
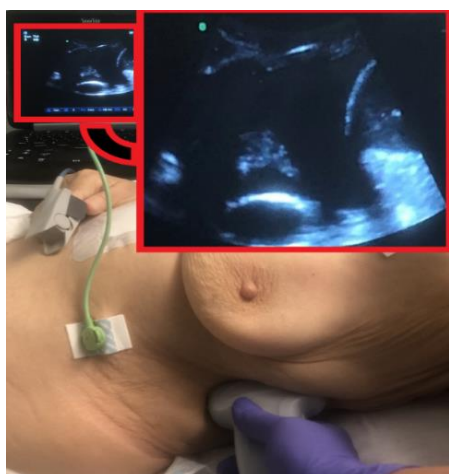
Si los queremos diferenciar como **Trasudados o Exudados** ecográficamente es más difícil, pero hay ciertas características que pueden ayudar: En general, los *Trasudados* son anecoicos, pero un derrame anecoico podría ser también un *Exudado*. Sin embargo, un **derrame complejo (tabicado o no) y uno ecogénico difusamente son siempre Exudados**. Estos últimos se corresponden habitualmente con hemotórax o empiemas, que por lo general siempre requieren drenaje evacuador. En algunos casos se pueden encontrar imágenes como membranas o segmentos irregulares móviles que se conocen como el **“signo del plancton”** el cual está más relacionado con hemotórax o empiemas.

## Sistemática de Exploración:

Para esta aplicación, sería óptima una *sonda microcónvex* de 5 MHz, pero es suficiente *sonda cónvex*, que nos permite profundizar más y visualizar una imagen global situando la sonda en

posición longitudinal, y barriendo la *línea axilar posterior (LAP)* desde abajo hacia arriba, obteniendo inicialmente una imagen que incluya el hemidiafragma, el órgano abdominal yuxtapuesto (hígado o bazo) correspondiente, y posible derrame por encima del diafragma, que luego podríamos afinar con más resolución utilizando una sonda lineal de alta frecuencia en pacientes sin mucho panículo adiposo.

La ecografía puede detectar perfectamente derrames milimétricos, siempre que la sonda se coloque en el lugar correcto. Para Lichtenstein<sup>26</sup>, en un paciente crítico en decúbito supino el punto óptimo para localizar derrame pleural sería el "**PLAPS point**", ("**PLAPS**" es el acrónimo de "*Posterolateral Alveolar and/or Pleural Syndrome*"), que se encuentra situado en la intersección de una línea horizontal que pasa por debajo de la mamila y baja en vertical hasta cruzarse con la línea axilar posterior.



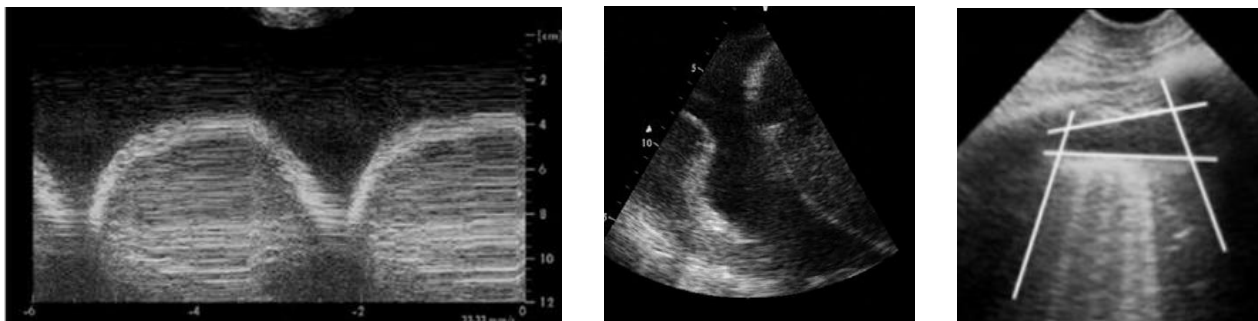
Izquierda: "PLAPS point". Se visualiza de dcha a izq. bazo, diafragma, derrame y consolidación pulmonar).

Derecha: Imagen de derrame con ecos en su interior tomada desde PLAPS point. "**Signo del Plancton**".

## Semiología Ecográfica del Derrame Pleural:

El "**Signo del Cuadrilátero**", en **modo B**, es un signo estático que hace referencia a los cuatro límites que encuadran el derrame: la sombra acústica de las costillas superior e inferior a ambos lados de la pantalla, la pleura parietal como límite superior, y el inferior, paralelo a la línea pleural, la "**Línea Pulmonar**" ("**Lung Line**"), que se corresponde con el pulmón recubierto por la pleural visceral. Si seguimos ascendiendo a niveles intercostales superiores el espacio ocupado por el derrame se irá estrechando hasta poder visualizar como finalmente vuelven a unirse ambas pleuras. Se denomina "**Pleura Desfleada**" aquella en la que ambas hojas se empiezan a separarse, perdiendo la regularidad de la línea pleural, y puede ser un signo indicativo de sobrecarga hídrica que se podría utilizar dentro de la estrategia de reposición hídrica.

El “**Signo del Sinusoide**”, en **modo M**, es un signo dinámico que se corresponde con las variaciones del espacio interpleural con el ciclo respiratorio, que disminuyen con la inspiración (o la insuflación del respirador) que nos sirve para medir la distancia mínima que tenemos de cámara durante la inspiración. La imagen está formada por la pared torácica que aparece como un conjunto de líneas paralelas continuas seguidas en profundidad por un área de ecogenicidad variable en función del tipo de derrame. Más distal aún puede aparecer el parénquima pulmonar como una zona oscilante, que describe un senoide de altura variable en relación a la intensidad de la excursión de los movimientos respiratorios.



Izquierda: “**Signo del Sinusoide**”. Centro: “**Signo de la Medusa**”. Derecha: “**Signo del cuadrilátero**”.  
(Modificadas de M. Colmenero et al<sup>8</sup>)

Habitualmente, en la zona más superficial del parénquima existe una zona más hiperecogénica que corresponde a zonas de atelectasias compresivas que se visualizan en modo B como imágenes móviles de aspecto de medusa o lengua (“**Signo de la Medusa**”). La aparición de este indica que el derrame tiene una baja viscosidad, pudiendo ser drenado más fácilmente y para hacerlo con seguridad, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos, debe de existir al menos 15 mm de distancia en inspiración.

### **Cuantificación del Derrame Pleural**

Para la cuantificación del Derrame Pleural se han descrito multitud de fórmulas<sup>27</sup> que estiman su cálculo, pero en general son bastante inexactas al mismo tiempo que poco útiles desde el punto de vista clínico, pues lo importante es saber si será necesario evacuar o si podemos mantener una actitud expectante.

$$\mathbf{V (ml) = 20 \times Sep (mm)}$$

*Balik. M et al<sup>27</sup>*

“Sep”: Separación máxima en mm entre ambas pleuras, medido en LAP con el paciente incorporado 15 grados.



## BIBLIOGRAFÍA:

1. D.A. Lichtenstein, Lung Ultrasound in the Critically Ill: The BLUE Protocol. Development of the Seventh Principle: Acute Disorders Have Superficial, and Extensive, Location. Springer International Publishing Switzerland 2016 (45-49).
2. Henríquez C. Utilidad de la Ecografía Clínica en neumonía vírica por coronavirus. Evidencias en Ecografía Clínica. Especial COVID19. Abril 2020. (4-11)
3. Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N, Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. Intensive Care Med. 2020 Mar 12.
4. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng C, Zheng Y, et al. A Preliminary Study on the Ultrasonic Manifestations of Peri-pulmonary Lesions of Non-Critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 Feb [cited 2020 Apr 7]. Report No.: ID 3544750. Available from
5. H.F. García-Araque, J.P. Aristizábal-Linares, H.A. Ruíz-Ávila. Semiología pulmonar por ultrasonido – monitorización dinámica disponible junto al paciente rev colomb anesthesiol. 2015; 43(4):290–298.
6. Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: A useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. Cardiovasc Ultrasound. 2008; 6:16–26.
7. Agricola E, Bove T, Oppizi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. “Ultrasound comet-tail images”: A marker of pulmonary edema: A comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. Chest. 2005; 127:1690–5.
8. M. Colmenero et al. Utilidad de la ecografía pulmonar en la unidad de medicina intensiva. Med Intensiva. 2010;34(9):620–628.
9. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, Bevilacqua G, Recchia FA, Picano E. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. Crit Care Med. 2007; 35:2769–74.
10. Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF, Noble VE, Thomas SH, Harris NS. Chest ultrasonography for the diagnosis and monitoring of high-altitude pulmonary edema. Chest. 2007; 131:1013–8.
11. Noble VE, Murray AF, Capp R, Sylvia-Reardon MH, Steele DJ, Liteplo A. Ultrasound assessment for extravascular lung water in patients undergoing hemodialysis. Time course for resolution. Chest. 2009; 135:1433–9.
12. Volpicelli G, Cardinale L, Garofalo G et al. Usefulness of lung ultrasound in the bedside distinction between pulmonary edema and exacerbation of COPD. Emerg Radiol 2008; 15: 145-151.
13. Lobo V, Weingrow D, Perera P et al. Thoracic ultrasonography. Crit Care Clin 2014; 30: 93-117.
14. D.A. Lichtenstein, Lung Ultrasound in the Critically Ill: The BLUE Protocol. PLAPS and Lung Consolidation (Usually Alveolar Syndrome) and the C-profile. Springer International Publishing Switzerland 2016. (117-120).
15. Lichtenstein D. Ultrasound in the management of thoracic disease. Crit Care Med. 2007; 35:5.
16. Via G, Storti E, Gulati G, Neri L, Mojoli F, Braschi A. Lung ultrasound in the ICU: from diagnostic instrument to respiratory monitoring tool. Minerva Anesthesiol. 2012; 78:1282–96.

17. D. del Castillo Otero et al. Ecografía torácica. Rev Esp Patol Torac 2016; 28 (2) Suplemento 1: 15-32.
18. Ding W, Shen Y, Yang J et al. Diagnosis of pneumothorax by radiography and ultrasonography. A meta-analysis. Chest 2011; 140: 859-866.
19. Blaivas M, Lyon M, Duggal S. A prospective comparison of supine chest radiography and bedside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax. Acad Emerg Med. 2005;12: 844-9.
20. Sartori S, Tombesi P, Trevisani L, Nielsen I, Tassinari D, Abbasciano V. Accuracy of transthoracic sonography in detection of pneumothorax after sonographically guided lung biopsy: prospective comparison with chest radiography. AJR Am J Roentgenol. 2007; 188:37-41.
21. Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The comet-tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax. Intensive Care Med. 1999; 25:383---8.
22. F.B. de la Quintana Gordon, B. Nacarino Alcorta. Ecografía pulmonar básica. Parte 1. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2015;62(6):322---336.
23. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. Intensive Care Med. 2000; 26:1434---40.
24. Lichtenstein D, Meziere G, Lascols N, Biderman P, Courret JP, Gepner A, et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. Crit Care Med. 2005; 33:1231---8.
25. Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lorber P, Steckel RJ. Minimal detectable pleural effusions. Radiology. 1972; 105:51---3.
26. D.A. Lichtenstein, Lung Ultrasound in the Critically Ill: The BLUE Protocol. PLAPS and Pleural Effusion. Springer International Publishing Switzerland 2016 (111-116).
27. Balik M, Plasil P, Waldauf P, Pazout J, Fric M, Otahal M, et al. Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. 2006; 32:318–21.



## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.

**Autores:** Dra. Ana Álvarez, Dr. Eduardo Rincón, Dra. Fátima Martínez, Dra. Ángela Herrero.

### INTRODUCCIÓN Y RESUMEN DE LAS PRINCIPALES INDICACIONES

En la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar ningún tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV2, pero hay numerosos ensayos clínicos controlados en desarrollo<sup>1</sup>.

Sólo deberían emplearse fármacos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); y el uso de tratamientos en investigación, sólo en el contexto de investigaciones clínicas aprobadas, o situaciones especiales para el uso de medicamentos, bajo uso compasivo tras la autorización verbal o escrita del paciente o su responsable legal. Independientemente es prioritario incluir si es posible a los pacientes en ensayos clínicos aleatorizados para optimizar la calidad de las recomendaciones y mejorar los protocolos.

En los primeros meses de la pandemia se emplearon como parte del tratamiento estándar distintos fármacos que posteriormente no han demostrado eficacia en ensayos clínicos aleatorizados.

De forma unánime se recomienda **NO UTILIZAR:**

- **Cloroquina o Hidroxicloroquina**, solas o asociadas a **Azitromicina**.
- **Lopinavir-Ritonavir, ni otros antivirales (salvo remdesivir)** fuera del contexto de ensayos clínicos.

Con respecto a los **fármacos inmunomoduladores, SÓLO ESTÁ APROBADO EL USO DE CORTICOIDES**, que se desarrollarán en otro capítulo.

- *Tocilizumab, Sarilumab, Ruxolitinib, Siltuximab, Baricitinib y Anakinra*, sólo se recomiendan en el contexto de **ensayos clínicos**.
- *Tocilizumab, Roxolitinib, Siltuximab y Anakinra*, también como **uso compasivo** en los siguientes casos:
  - Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score=2)
  - Empeoramiento respiratorio rápido que precisa VMNI o VMI (SCORE=3)
  - Presencia de fallo multiorgánico (SOFA>3)
  - Criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave:
    - Niveles elevados de **IL-6 (>40pg/ml)**
    - Niveles elevados de **dímero D (>1500 ng/ml)** o en progresivo aumento.
  - Pacientes que, de acuerdo con su condición basal, sería subsidiario de ingreso en UCI.

**Actualmente**, en los pacientes de **UCI**, con oxigenoterapia, gafas nasales de alto flujo (GNAF), ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva (VM) y ECMO; **sólo existe indicación de utilización de:**

- **Dexametasona:** 6mg/día durante 10 días. (*Corticoides se tratarán en otro capítulo*)
- **Remdesivir:** 200mg el primer día, seguidos de 100mg/día hasta 5 días o 10 días en caso de no haber presentado mejoría (si no se ha empleado previamente en planta).

**Hasta aquí hemos resumido lo más importante de este capítulo**, pues como ya hemos comentado, las indicaciones son muy limitadas.

A continuación, pasamos a desarrollar estos fármacos para explicar su posible indicación en el SARS-CoV-2, profundizando más en los que tienen indicación actual para su uso, pero sin dejar de mencionar aquellos que, en el contexto de ensayos clínicos pueden pasar a estar indicados en los próximos meses, para dejar constancia de su mecanismo de acción, dosis y posibles reacciones adversas.

Una vez finalizada la exposición presentamos el **ANEXO I**, con el *RESUMEN DE LA EVIDENCIA más importante de cada uno de los fármacos* para quien quiera ampliar información.

## **1. ANTIVIRALES EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV2**

Actualmente los antivirales disponibles para el tratamiento del coronavirus SARS-COV 2 y aceptados por la AEMPS son:

1. Remdesivir.
2. Lopinavir / ritonavir.

### **1.1. REMDESIVIR.**

El remdesivir es un antiviral análogo de nucleótido que interviene en la polimerización del ARN del virus. Es un profármaco, que se activa en las células del huésped a su metabolito activo, nucleósido trifosfato<sup>3</sup>. Se desarrolló inicialmente para el tratamiento del virus del Ébola, se encontró evidencia in vitro de actuación frente a otros virus, incluyendo el coronavirus; por lo que se inició la investigación para su empleo como tratamiento de este. Su utilidad clínica en la COVID-19 es discreta, pero viene avalada por ensayos clínicos con baja calidad de la evidencia, que muestran una mejoría clínica más rápida en pacientes con COVID-19 grave (SpO2 94% con aire ambiente que requieren oxígeno suplementario o VM o ECMO), y una menor mortalidad que no alcanzó significación estadística (ver estudio ACTT-1 en anexo 1), sin disminuir la duración de la hospitalización ni la necesidad de VM, y sin que se hayan podido objetivar resultados favorables en el subgrupo de pacientes con soporte ventilatorio (alto flujo, VMNI o VM, ECMO).

### Indicación clínica y dosis:

Es el único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). En España está aprobado en ficha técnica por la **AEMPS para adultos y adolescentes (>12 años y al menos 40kg) hospitalizados con enfermedad grave (SpO<sub>2</sub> 94% con aire ambiente que requieren oxígeno suplementario o VM o ECMO)<sup>3</sup>; y como uso compasivo en embarazadas y niños (<12 años y < 40 Kg) hospitalizados con enfermedad grave<sup>2</sup>.**

En algunos centros, su uso se prioriza por su baja disponibilidad y elevado precio a los pacientes con infección grave que precisan oxigenoterapia para mantener SpO<sub>2</sub> de 94% o mayor, pero que no necesitan cánulas nasales de alto flujo ni VMNI ni VM.

#### *Dosis adultos<sup>2</sup>:*

- VM +/- ECMO: Dosis carga **200 mg** 1º día seguido de **100mg/día** hasta **10 días**.
- Sin VM: Dosis carga **200mg** 1º día seguido de **100mg/día** hasta **5 días**, que podría prolongarse a 10 días si no hay mejoría clínica.

#### *Dosis niños de 3.5 - 40 kg<sup>2</sup>:*

- VM +/- ECMO: Dosis carga de 5mg/kg/1º día, seguido de 2.5mg/día hasta 10 días.
- Sin VM: Dosis carga de 5mg/kg/1º día, seguido de 2.5mg/día hasta 5 días, que podría prolongarse hasta 10 días si no presenta mejoría clínica.

### Reacciones adversas<sup>3</sup>:

- Reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas.
- **Hipotensión durante la infusión.** Por ello **hay que diluirlo en 100-250ml** de suero salino fisiológico y **administrar en 30 min.**
- Náuseas, vómitos, diarreas, estreñimiento, dolor abdominal.
- Elevación de transaminasas. **Se debe determinar la función hepática antes y durante el tratamiento** con remdesivir y suspender el tratamiento cuando los niveles de ALT sean 5 veces superiores al límite superior de la normalidad, o el paciente presente síntomas y signos de insuficiencia hepática, aumento de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina o el INR.
- Cefalea.

### Contraindicaciones<sup>3</sup>:

- **No** se debe emplear en pacientes con un filtrado glomerular (**FG**) **inferior a 30 ml/min** según ficha técnica, porque no se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. En caso de un FG>30ml/min no se debe realizar ajuste de dosis. Uno de los excipientes es bedatex sulfobutileter de sodio, cuya eliminación se produce por vía renal, acumulándose en pacientes con FG <30ml, afectando de forma negativa a la función renal
- **No** se debe emplear en pacientes con **ALT 5 veces mayor al límite superior de la normalidad**, salvo que el posible beneficio supere al posible riesgo.
- No debe administrarse concomitantemente con hidroxiclороquina, ya que in vitro presenta un efecto antagonista sobre la activación metabólica y la actividad clínica del remdesivir.

## 1.2. LOPINAVIR / RITONAVIR (LPV/r).

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa del VIH indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento del VIH en adultos y en población pediátrica desde los 14 días de edad. La combinación con ritonavir prolonga su vida media. Presenta actividad frente al SARS-CoV-1 y MERS-CoV<sup>5</sup>, e in-vitro frente al SARS-CoV-2; pero hay que tener en cuenta que la concentración alcanzada en plasma a las dosis habitualmente usadas, están muy por debajo de los niveles necesarios para inhibir la replicación del SARS-CoV-2.

Actualmente hay estudios en marcha donde se evalúa su eficacia y seguridad. Sólo hay un ensayo clínico randomizado, con una n relativamente amplia, que no muestra mejoría en relación con el tratamiento estándar. Por ello **la AEMPS** recomienda seguir los protocolos de cada hospital, así como priorizar su utilización en ensayos clínicos<sup>2</sup>; y las guías del NIH (National Institutes of Health) tampoco recomiendan su uso excepto en ensayos clínicos<sup>4</sup>.

### **Dosis clínica:**

*Adultos: LPV/r 400mg/100 mg/12h* por vía oral, hasta la desaparición de la fiebre o durante 14 días.

- Se empleará la solución en pacientes intubado que no puedan ingerir los comprimidos. Como la solución tiene alcohol, no se puede emplear con sondas de poliuretano.

### **Reacciones adversas frecuentes:**

- Diarrea, náuseas, vómitos
- Alteraciones de la glucosa, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.
- Ansiedad, cefalea.
- Aumento tensión arterial.
- Hepatitis, pancreatitis.
- Erupciones cutáneas, mialgias.
- Infección del tracto respiratorio superior.
- Discrasias sanguíneas.
- Prolongación del QT

### **Contraindicaciones:**

- No debe emplearse en mujeres embarazadas
- No se debe emplear con fármacos que se metabolizan por el CYP3A- P45, porque ambos fármacos son inhibidores del mismo.

### 1.3. HIDROXICLOROQUINA:

La hidroxicloroquina es un antipalúdico, que ha demostrado actividad in-vitro frente a diversos virus ARN, incluido el SARS-CoV-2, aunque su efecto in vivo sobre el mismo, es desconocido.

Hay un número limitado de ensayos clínicos publicados, aleatorizados, controlados y abiertos, pero con un número limitado de pacientes, limitaciones metodológicas y resultados contradictorios (ver Anexo I) y hasta el momento **no se ha encontrado beneficio clínico, e incluso se asocia con una disminución de la supervivencia en pacientes ingresados y un mayor número de arritmias**. En un estudio en Reino Unido no aumentó la mortalidad, pero sí la **estancia hospitalaria**.

Por todo esto la **AEMPS recomienda usar este medicamento solo en ensayos clínicos y con mucha precaución, para establecer conclusiones y guiar las posibles recomendaciones**<sup>3</sup>. Para su uso hospitalario, fuera de ensayo clínico, se deberá solicitar como medicamento en situaciones especiales<sup>3</sup>. El NIH no recomienda su empleo<sup>4</sup>.

#### Dosis:

Adultos: 400 mg/12h el 1º día seguido de 200 mg/12h hasta 5 días y según la gravedad del paciente se podrá prolongar hasta un máximo de 10 días.

- Se puede emplear en el embarazo.

#### Reacciones adversas:

- **Prolongación del intervalo QT**, arritmias ventriculares, torsades de pointes.
- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Trastornos oculares, que son reversibles si se retira precozmente.
- Psicosis, ideación suicida, pérdida de peso y de apetito, cefalea, sordera, acúfenos.
- Retinopatía.
- Hipoglucemias.
- Discrasias sanguíneas.
- Alteración de la función hepática, fotosensibilidad.

#### Precauciones y contraindicaciones:

- No emplear con otros fármacos que prolonguen el QT. Tener muchas precauciones en pacientes con síndrome de QT largo, cardiopatías o alteraciones hidroelectrolíticas no corregidas.
- Pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, por el riesgo de aparición de anemia hemolítica.
- Podría exacerbar cuadros de porfiria y miastenia gravis. Debe emplearse con precaución en insuficiencia hepática y renal, así como en pacientes con epilepsia.
- Se debe ajustar las dosis de los siguientes fármacos porque potencia su efecto: Hipoglucemiantes, digoxina, betabloqueantes y antipsicóticos.

## 1.4. INTERFERON BETA-1 (INFb)

El INFb tiene actividad antivírica e inmunorreguladora, que presenta actividad in-vitro frente a SARS-CoV-1 Y MERS-CoV.

No existe evidencia clínica de ensayos clínicos controlados actualmente, e incluso el grupo de Ordoñas-Cordobés, in vitro demuestran que el INFb aumenta la expresión del receptor ACE2 en células epiteliales humanas, lo cual favorece la infección<sup>3</sup>. El único ensayo disponible es el de Hung et al. en el que la combinación de INFb con LPV/r y ribavirina presentó un mayor aclaramiento viral y una mejoría clínica, frente a placebo o LPV/r solo. Es por ello que la **AEMPS no recomienda su uso salvo en ensayos clínicos<sup>3</sup>, al igual que el NIH<sup>4</sup>.**

### Dosis:

Adultos en ensayos clínicos: 8.000.000 Unidades SC durante 7d o inhalado 1 vez al día durante 14d.

### Reacciones adversas:

- Cuadro gripal con fiebre, escalofríos, cefalea, artralgia o mialgia.
- Hipoglucemias.
- Diarrea.
- Aumento de transaminasas.
- Anemia o trombocitopenia.
- Depresión e ideación suicida.
- No se han encontrado efectos adversos en embarazadas.

### Precauciones y contraindicaciones:

- Interacciones con fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450.

## 2. INMUNOMODULADORES EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

### 2.1. TOCILIZUMAB

Anticuerpo monoclonal recombinante que se une y bloquea tanto el receptor soluble como el receptor de membrana de la IL-6.

**No existe evidencia clínica disponible para recomendar su utilización en la infección frente al SARS-CoV-2**, aunque existen estudios en desarrollo (ver ANEXO).

La **AEMPS** recomienda administrarlo en las fases en las que es más probable que al frenar la inflamación disminuya la necesidad de ventilación mecánica, siguiendo siempre los protocolos del hospital en la medida de lo posible<sup>3</sup>. EL NIH recomienda sólo emplearlo en el contexto de ensayos clínicos<sup>4</sup>.



Las posibles **indicaciones** serían:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score=2)
- Empeoramiento respiratorio rápido que precisa VMNI o VMI (SCORE=3)
- Presencia de fallo multiorgánico (SOFA>3)
- Criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave:
- Niveles elevados de **IL-6 (>40pg/ml)**
- Niveles elevados de **dímero D (>1500 ng/ml)** o en progresivo aumento.
- Pacientes que, de acuerdo con su condición basal, sería subsidiario de ingreso en UCI.

### **Dosis:**

*Adultos*<sup>3</sup>:

- Peso > 75kg: Dosis única **600mg**.
- Peso < 75Kg: Dosis única **400mg**.
- Se puede evaluar el empleo de una segunda dosis a las 12 horas de la primera, si tras una primera infusión con una respuesta favorable, hay un repunte de los parámetros analíticos; habiendo descartado previamente que ese empeoramiento analítico no se deba a una sobreinfección secundaria<sup>3</sup>.
- **No se recomienda emplear como parámetro los niveles de IL-6**, pues debido a su mecanismo de acción del fármaco, los niveles de IL-6 en sangre pueden aumentar tras la administración de Tocilizumab<sup>3</sup>.

### **Reacciones adversas:**

- Infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis.
- Cefalea.
- Hipertensión.
- Elevación de transaminasas hepáticas.
- Riesgo de sangrado
- Reacciones adversas más graves:
- Infecciones graves
- Complicaciones de diverticulitis.
- Reacciones de hipersensibilidad

### **Precauciones y contraindicaciones:**

- Contraindicado en caso de infecciones graves activas.
- No se recomienda en caso de:
  - Valores de AST/ALT superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad.
  - Neutrófilos < 500 células/mmc.
  - Plaquetas < 50.000 células/mmc;
  - Comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico.
  - Diverticulitis complicada o perforación intestinal.
  - Infección cutánea en curso

## 2.2. SARILUMAB

Sarilumab también es un inhibidor de la IL-6. Actualmente **no existe evidencia científica en el tratamiento de la infección por SARS-COV2**, estando actualmente en marcha ensayos clínicos en todo el mundo.

### Dosis:

*Adultos:* 200 o 400 mg en dosis única.

### Reacciones adversas:

- Infecciones graves.
- Neutropenia.
- ALT elevada.
- Eritema en el lugar de la inyección.

## 2.3. RUXOLITINIB

Ruxolitinib (RXT) es un inhibidor selectivo de las quininas asociadas a Janus (JAK1 y JAK 2), mediadores implicados en la hematopoyesis y la función inmune (transducción de otras citosinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias). Podría disminuir la tormenta de liberación de citocinas inflamatorias, y por tanto disminuir la inflamación sistémica y el daño pulmonar.

Actualmente igual que los fármacos anteriores **no hay ensayos clínicos todavía que evalúen su eficacia y seguridad**.

La **AEMPS recomienda su uso dentro del contexto de un ensayo clínico, o como uso compasivo en caso de neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave**, empeoramiento rápido respiratorio con necesidad de VMNI o VMI, la presencia de fallo multiorgánico, criterios de respuesta inflamatoria grave (Dímero D >1500ng/ml o en progresivo aumento y/o IL-6 > 40 pg/ml) entre las medicaciones disponibles para el tratamiento del SARS-COV 2 en forma de uso compasivo o en el contexto de un ensayo clínico<sup>3</sup>. El NIH tampoco lo recomienda salvo en casos de ensayos clínicos<sup>4</sup>.

### Dosis:

*Adultos:* 5 mg/12h durante 14 días.

### Reacciones adversas:

- Trombocitopenia, neutropenia y anemia.
- Hematomas
- Mareo y cefalea.
- Infecciones graves e infecciones oportunistas.

### **Precauciones y contraindicaciones:**

Debe emplearse con precaución en caso de:

- Neutrófilos < 400 céls/mmc
- Plaquetas < 50.000/mmc
- Hemoglobina <8g/dl
- Sepsis documentada por otros patógenos.
- Tratamiento con fluconazol 200 mg/día
- Embarazo.
- Hipersensibilidad al principio activo.
- Pacientes con intolerancia a la lactosa.
- En pacientes con un FG < 30ml / min se debe disminuir la dosis a la mitad.

### **2.4. SILTUXIMAB (STX)**

Siltuximab es un inmunosupresor inhibidor de la IL-6. Al igual que el en caso del Roxulitinib no hay evidencia disponible procedente de ensayos clínicos y sólo hay algún estudio retrospectivo. Es por ello que **la AEMPS no recomienda su uso para el COVID-19 salvo en caso de ensayos clínicos, o a través de los criterios propuestos para el uso compasivo, que son los siguientes<sup>3</sup>:**

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave.
- Empeoramiento rápido respiratorio que precisa VMNI o VM.
- Presencia de fallo multiorgánico (SOFA >3)
- Paciente que de acuerdo a su condición clínica basal sería subsidiario de ingreso en UCI.

### **Dosis<sup>3</sup>:**

- No existe ninguna dosis recomendada tanto en adultos y no hay datos sobre la seguridad y la eficacia en menores de 18 años.
- 1º dosis 11 mg/kg IV durante una hora.
- 2º dosis 11 mg/kg durante una hora a las 12 horas de la primera.
- 3º dosis 11 mg/kg durante 1 hora, a las 24 horas de la anterior dosis.
- Se debe monitorizar la PCR cada 8h durante el primer día y posteriormente cada 24h. Se suspenderá el tratamiento si la PCR se normaliza, aunque no se hayan administrado las 3 dosis y tras la tercera dosis, aunque no haya habido mejoría.
- No hay datos de su empleo en mujeres embarazadas.

### **Reacciones adversas:**

- Reacciones de hipersensibilidad. Reacción anafiláctica.
- Prurito. Reacciones relacionadas con la perfusión.
- Infección del tracto respiratorio superior. Nasofaringitis.
- Erupción maculopapular, edema localizado.
- Aumento de peso.
- Dolor abdominal.
- Trombocitopenia, neutropenia.

- Insuficiencia renal.
- Hipertrigliceridemia.
- Hipertensión.

#### **Precauciones y contraindicaciones:**

- No se recomienda en caso de:
- Pacientes con VIH, Virus Herpes Humano, Virus de Epstein-Barr, tuberculosis u otra infección respiratoria.
- Neutrófilos  $\leq 1.0 \times 10^9$  /L.
- Plaquetas  $\leq 50 \times 10^9$  /L.
- AST/ALT > a 5 veces el límite superior de la normalidad.
- Bilirrubina total  $\geq 2$  veces el límite superior de la normalidad
- Embarazo y lactancia.

## **2.5. BARICITINIB**

Baricitinib es un inhibidor proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1), reguladora de la endocitosis mediada por claritina a través de la cual entran en la célula la mayoría de los virus. Es además un inhibidor de janus quinasa (JAK 1 y JAK2), por lo que reduce la inhibición.

**La AEMPS recomienda su uso sólo en el caso de ensayos clínicos, igual que el NIH**, ya que no hay suficiente evidencia disponible para su empleo en la infección por el virus SARS-COV2<sup>3,4</sup>. Hay un pequeño ensayo no randomizado que compara baricitinib + LPV/r en el tratamiento de la neumonía por COVID-19 moderada, frente al tratamiento estándar (24 pacientes en total, 12 por grupo). Los pacientes en el grupo de intervención tenían una mejoría clínica y respiratoria más precoz y una disminución mayor de los niveles de proteína C<sup>4</sup>. No se recomienda el empleo del resto de fármacos inhibidores de AAK1, por su mayor frecuencia de efectos secundarios<sup>5</sup>.

#### **Dosis:**

*Adultos:* 4mg /día durante 7-14 días.

#### **Reacciones adversas:**

- Infecciones del tracto respiratorio superior.
- Reactivación del virus herpes.
- Náuseas.
- Aumento del colesterol LDL y transaminasas.
- Mielosupresión.
- Perforación intestinal.

#### **Precauciones y contraindicaciones:**

- Linfocitos < 200 células/mmc
- Neutrófilos < 500 células/mmc.
- Plaquetas < 50.000 células/mmc.
- Hemoglobina < 8 g/dL.

- AST/ALT > 5 veces el límite superior de la normalidad.
- Filtrado glomerular < 30 mL/min.
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2.
- Embarazo.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## 2.6. ANAKINRA

Anakinra es un **antagonista del receptor de la IL-1**, inhibiendo competitivamente la unión de IL-1-alfa e IL-1-beta a su receptor. También reduce los niveles de IL-6 e IL-18, así como los niveles de PCR y ferritina. Por tanto, tiene un efecto antiinflamatorio sistémico y a nivel pulmonar, sin que haya demostrado aún su eficacia en ensayos clínicos en el tratamiento del SARS-CoV-2.

**Se recomienda solo su uso siguiendo los protocolos de cada uno de los hospitales** y mejor si es a través de ensayos clínicos que permitan aumentar el conocimiento<sup>3</sup>. **Fuera de ensayos clínicos, se debe solicitar como medicamentos en situaciones especiales<sup>3</sup>**. No hay evidencia suficiente para posicionarse a favor o en contra de su uso en caso de enfermedad por COVID-19. Se ha empleado para el tratamiento de la sepsis por SAMS, mostrando una mejoría en la supervivencia a los 28 días.

### Dosis:

- 100mg/6h IV durante máximo 15 días.
- No se disponen de datos del uso de Anakinra en embarazadas, para valorar su seguridad.

### Reacciones adversas:

- Infecciones sobre todo relacionadas con la vía aérea superior.
- Neutropenia y trombocitopenia.
- Cefalea.
- Reacción en el lugar de la inyección.
- Aumento de los niveles de colesterol.

### Precauciones y contraindicaciones:

No debe emplearse en caso de:

- Neutrófilos <1.5x10<sup>9</sup>L
- ALT/AST >5 del límite superior de la normalidad.

## 3. TRATAMIENTO CON PLASMA DE PACIENTES CONVALECIENTES

**No hay datos suficientes para recomendar o no el empleo de plasma de pacientes convalécientes, en la infección por SARS-COV2.** Fue empleado con éxito en las infecciones por SARS-COV1 y MERS-COV, demostrando una disminución significativa de la mortalidad, al compararlo con placebo<sup>4</sup>. **Por ello sólo se recomienda su uso en el contexto de ensayos clínicos<sup>5</sup>.**

La dosis a emplear no está claramente definida, los pacientes de los estudios publicados recibieron 1 o 2 unidades de plasma de 250ml, incluso dentro del mismo estudio.

#### 4. INMUNOGLOBULINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV2

Las inmunoglobulinas (Ig) pueden ser específicas o no frente al SARS-CoV-2. El NIH no puede hacer ninguna recomendación a favor o en contra de las Ig específicas ya que no hay estudios suficientes, aunque el uso de Ig específicas frente a las infecciones por otros virus han demostrado que son seguras y eficaces<sup>4</sup>. En cambio, **no** recomiendan el uso de Ig inespecíficas<sup>4</sup>. **La AEMPS no recoge ninguna alusión a las mismas.**

#### **ANEXO I. RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE**

##### **REMDESIVIR**<sup>4</sup>:

Los siguientes ensayos clínicos recogen la evidencia científica más relevante con respecto al remdesivir<sup>4</sup>.

*Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1)*: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multinacional, controlado con placebo. Evaluó remdesivir 200 mg/día dosis de carga, seguido de 100 mg/día 9 días más, hasta 10 días de tratamiento en total, en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 con signos de afectación de las vías respiratorias bajas<sup>3,4</sup>. La variable principal fue el tiempo hasta la recuperación en los 28 días siguientes al inicio del tratamiento (alta hospitalaria o retirada del oxígeno suplementario que ya no requerían tanta asistencia).

- No se observó beneficio en pacientes con enfermedad leve o moderada (SpO<sub>2</sub> >94% con oxígeno ambiente sin necesidad de oxigenoterapia domiciliaria).
- En los casos de enfermedad grave el tiempo hasta la recuperación fue de 12 días en el grupo remdesivir y 18 días en el grupo placebo. El beneficio fue más aparente en los pacientes con oxigenoterapia con gafas nasales, que en aquellos que precisaron GNAF, VMNI, VM o ECMO, pero el estudio no estaba diseñado para identificar diferencias entre estos grupos.

*Remdesivir versus placebo en pacientes hospitalizados con Covid-19*: Ensayo clínico randomizado que compara el uso de remdesivir 10 días (n 197) o 5 días (n 199) versus placebo (n 200), en pacientes hospitalizados. Al ser un ensayo no doble ciego los pacientes del grupo placebo recibieron más hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y azitromicina.

- Los pacientes que recibieron remdesivir 5 días tenían mejores resultados que el grupo placebo, pero sin diferencia clínica significativa.

*Ensayo clínico multinacional, randomizado, de las diferentes duraciones del tratamiento con Remdesivir en pacientes hospitalizados*. Ensayo clínico abierto en pacientes hospitalizados, randomizados a recibir 5 o 10 días de tratamiento con Remdesivir.

- El uso de remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID -19 grave, que no precisaron VM o ECMO, tuvo los mismos beneficios clínicos empleándose 5 o 10 días.
- Las limitaciones es que eran un ensayo no doble ciego y estado clínico basal, de los pacientes no eran exactamente iguales en ambos grupos.

### **Conclusiones de la evidencia científica disponible Remdesivir:**

- No se recomienda en pacientes con enfermedad leve o moderada (SpO<sub>2</sub> > 94% con oxígeno ambiente que no requieren oxigenoterapia suplementaria)<sup>3,4</sup>.
- Se recomienda remdesivir dosis carga 200mg/día seguido 100mg/día hasta completar 5 días de tratamiento o 10 días en caso de que no presenten mejoría clínica (IA), en pacientes con enfermedad grave<sup>3,4</sup>.
- Se recomienda la combinación de remdesivir (dosis anteriores) + dexametasona 6mg (IIB), sobre todo en los pacientes con ingreso en UCI que no tenían tratamiento previo con alguno de los dos fármacos<sup>3</sup>. La combinación de ambos no se ha estudiado en ensayos clínicos, sin embargo, hay reacciones teóricas para combinar ambos fármacos<sup>4</sup>. Aunque la dexametasona es un inductor moderado del CYP3A y gp-P, es poco probable que tenga un efecto clínicamente significativo sobre el remdesivir, ya que el remdesivir tiene una tasa de extracción hepática moderada-alta y se usa durante un periodo corto de tiempo en el tratamiento del COVID 19. La dexametasona es un sustrato de CYP3A4, que, aunque es inhibido por remdesivir, es poco probable que este tenga un efecto significativo sobre la exposición a dexametasona, ya que la eliminación de remdesivir es rápida tras su administración IV<sup>3</sup>.

### **LOPINAVIR/RITONAVIR** <sup>4</sup>:

*Ensayo clínico Cao et al:* Ensayo clínico randomizado, con 199, que compara LPV/r con el tratamiento estándar, a las dosis abajo indicadas. No es un ensayo clínico doble ciego.

- LPV/r no encontró un beneficio clínico o en la carga viral en comparación con el tratamiento estándar<sup>4, 5</sup>.

*Ensayo clínico Hung et al.* Es también un ensayo clínico randomizado, con 127, que compara 3 grupos, uno placebo, otro LVP/r, y otro LPV/r + interferón 1-beta + ribavirina.

- Si se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta la negativización de la carga viral y en la mejoría clínica, en el grupo de tratamiento triple, pero no en el grupo LPV/r solo frente a placebo. No encontraron una diferencia de la mortalidad<sup>5</sup>.

### **HIDROXICLOROQUINA** <sup>4</sup>:

*Horbi P, et al. Ensayo clínico RECOVERY:* Ensayo clínico randomizado, abierto, multicéntrico en Reino Unido, con múltiples brazos de tratamiento; uno de los cuales emplea hidroxicloroquina en el tratamiento de los pacientes hospitalizados con COVID-19. Se paralizó la inclusión de pacientes antes de tiempo, ya que un análisis intermedio independiente no observó diferencias, llegándose a un total de 7.513 pacientes, de los cuales 1561 recibieron hidroxicloroquina.

La hidroxicloroquina no aumentó la mortalidad a los 28 días, cuando se comparó con el tratamiento estándar. Lo que sí observaron es el que el grupo de tratamiento tenía una estancia más prolongada y aquellos que se inició el tratamiento cuando sólo tenían oxígeno suplementario eran más propensos a requerir más intubación o morían durante el ingreso<sup>4</sup>.

*Cavalcanti et al.* Ensayo clínico randomizado, abierto, con 504 pacientes hospitalizados con COVID-19 leve–moderado, que comparaba el uso de placebo, hidroxiclороquina e hidroxiclороquina más placebo, con el objetivo primario de mejoría clínica a los 15 días.

- Tanto la hidroxiclороquina solo, como la hidroxiclороquina con azitromicina, no mejoraron la clínica a los 15 días, en pacientes hospitalizados con COVID-19 leve-moderado<sup>4</sup>.

*Mitja O et al.* Ensayo clínico abierto randomizado, realizado en España, que comparaba el uso de hidroxiclороquina frente a placebo, en pacientes no hospitalizados con diagnóstico reciente (menos de 5 días) de infección por SARS-COV2 y enfermedad leve; cuyo objetivo primario era la reducción de la carga viral a los 7 días y como objetivos secundarios la progresión de la enfermedad a los 28 días y el tiempo hasta la resolución completa de los síntomas.

- El uso precoz de hidroxiclороquina en pacientes con diagnóstico reciente de infección por SARS-COV2 y enfermedad leve, no mejoró el aclaramiento viral, no atenuó la progresión de la enfermedad ni mejoró la resolución de los síntomas<sup>4</sup>.

#### TOCILIZUMAB<sup>4</sup>:

No existe evidencia clínica disponible de ensayos clínicos randomizados (excepto uno) para recomendar su utilización en la infección frente al SARS-COV2, aunque están en desarrollo, y sólo se dispone de estudios retrospectivos, con muy pocos pacientes. *Ensayo clínico COVACTA 3*: Incluyó 405 pacientes con neumonía grave por COVID-19 y comparó el uso de tocilizumab frente a placebo; no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejoría clínica, en la mortalidad a las 4 semanas o en los días libres de VM<sup>4</sup>.

#### ANAKINRA<sup>4</sup>:

No se disponen de ensayos clínicos controlados randomizados, pero sí de estudio de casos-controles y estudio de cohortes retrospectivo.

*Estudio casos (52) y controles (44)*. Se administró en pacientes hospitalizados con infección respiratoria grave por COVID-19. El objetivo primario que era la necesidad de VM o muerte, fue menor en el grupo intervención 25% frente al grupo control 73%.

- Se produjeron eventos tromboembólicos en un 11% de los pacientes del grupo control y en un 19% de los del grupo de intervención.
- La interpretación de los datos debe ser cuidadosa por el diseño del estudio y porque la mayoría de los pacientes que ingresaron en UCI o fallecieron en el grupo control, lo hicieron a los dos días del ingreso.

*Estudio retrospectivo* que comparó el uso de Anakinra en 29 pacientes, frente a 16 controles históricos, con COVID 19 moderado-severo con necesidad de VMNI y evidencia de un estado de hiperinflamación. Los pacientes tratados con Anakinra tuvieron un mayor descenso de los niveles de PCR y una mayor supervivencia a los 21 días. Sin embargo, los pacientes tratados con Anakinra eran más jóvenes y tenían menor incidencia de insuficiencia renal.



## PLASMA PACIENTES CONVALECIENTES<sup>4</sup>:

*Li et al:* Estudio aleatorizado con 103 pacientes que recibieron tratamiento estándar con o sin plasma.

- No demostró mejoría clínica a los 28 días ni reducción de la mortalidad. Podría existir un beneficio en el subgrupo de pacientes más graves, en los que el 91% de los pacientes tratados con plasma y un 68% del grupo control, presentaron mejoría a los 28 días.
- La limitación de este estudio es que, al estar realizado en China, la disminución de la incidencia no permitió reclutar los 200 pacientes objetivo.

*Programa de acceso a plasma convaleciente por parte de la Clínica Mayo:* Análisis retrospectivo de los resultados de la administración de plasma convaleciente procedente de la Clínica Mayo, a pacientes con COVID-19 en unidades de críticos de varios hospitales. Analizaron la mortalidad a los 7 y 28 días y los eventos adversos graves. No analizaron los niveles de anticuerpos de los pacientes que donaron el plasma.

Un primer análisis con 20.000 pacientes mostró:

- 13 muertes probablemente relacionadas con la administración de plasma.
- 83 graves eventos adversos no fatales probablemente relacionados con el plasma:
- 37 TACO
- 20 TRALI
- 26 reacciones alérgicas.
- Además, se produjeron 87 eventos tromboembólicos, 406 hipotensiones mantenidas y 643 eventos cardíacos.

La FDA analizó 4330 pacientes, dividiéndolos en si recibieron plasma con un alto o un bajo título de anticuerpos. No hubo diferencias en la mortalidad a los 7 días en ambos grupos, tanto en el total como en el subgrupo de pacientes intubados. Si hubo diferencias en el grupo de no intubados (2/3 de los casos); presentando una mortalidad del 11% los que recibieron plasma con títulos altos, frente al 14% de mortalidad en el grupo con títulos bajos ( $p=0.03$ ). Lo mismo pasó cuando se dividió por edades los grupos, presentando los menores de 80 años un mejor resultado cuando recibieron plasma con títulos altos de anticuerpos.

Este estudio presenta numerosas limitaciones entre ellas que no es un ensayo clínico, no compara con controles que recibiesen tratamiento estándar, la FDA sólo analiza la mortalidad a los 7 días, por lo que no tiene en cuenta pacientes con evoluciones más prolongadas de la enfermedad.

*PLACID trial:* Ensayo clínico abierto, randomizado, multicéntrico, con 464 pacientes con hipoxia, pero con PaFi >200mmHg.

- No hubo diferencias significativas en cuanto a la progresión de la enfermedad y la mortalidad a los 28 días.
- La principal limitación, aparte de ser abierto, es que se desconocía el título de anticuerpos del plasma empleado, por lo que la mayoría de los pacientes pudo recibir plasma de donantes con títulos bajos.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. AEMPS. Documento técnico: Manejo clínico del COVID-19: Atención hospitalaria. [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_ah\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf).
2. AEMPS. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-28-5-2020.pdf?x42633>
3. AEMPS. Ficha técnica Remdesivir. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201459001/FT\\_1201459001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201459001/FT_1201459001.html)
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
5. Díaz E, et al. Tratamiento Farmacológico de la COVID-19: Revisión narrativa de los Grupos De Trabajo De Enfermedades Infecciosas Y Sepsis (GTEIS) Y del Grupo De Trabajo De Transfusiones Hemoderivados (GTTH). Med Intensiva. 2020



# TRATAMIENTO CON CORTICOIDES EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

**Autores:** Dra. Ángela Herrero, Dr. Sergio Sanz, Dra. Andrea Albajar, Dra. Clara Serrano.

## INTRODUCCIÓN

El empleo de corticoides ha sido importante objeto de discusión a lo largo de esta pandemia. Al inicio de la misma no se obtuvieron datos concluyentes en un sentido u otro con respecto a los corticoides. La causa de esta falta de congruencia en la evidencia publicada, es muy probablemente debida a que todos los estudios analizaban dosis y pautas muy dispares, así como momentos de inicio y duración del tratamiento diferentes.

Para la elaboración de este texto se han revisado los estudios más importantes publicados en los últimos meses acerca del empleo de corticoterapia en pacientes afectados por SARS-CoV-2. Todos los ensayos han planteado como hipótesis principal los días libres de ventilación mecánica (VM) y/o la supervivencia en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2.

A pesar de la multitud de publicaciones sobre corticoesteroides que existen a lo largo de los últimos años (infecciones respiratorias por otros virus, SDRA de cualquier otra causa, etc.) sigue siendo complicado encontrar conclusiones claras. Parece que en los estudios más recientes, existe evidencia a favor del empleo de corticoterapia, sin embargo, aún no hay consistencia en qué pauta emplear, o en qué tipo de corticoide parece mejor.<sup>1,2,6,7,8</sup>

El momento óptimo de inicio del tratamiento, así como la duración del mismo, siguen siendo cuestiones por resolver. En estudios como DEXA-ARDS o RECOVERY proponen pautas cortas de corticoterapia que se deben iniciar únicamente en caso de neumonía grave con necesidad de oxigenoterapia, dado que es en este tipo de pacientes en los que se han obtenido resultados favorables sobre morbilidad.<sup>3,4,5</sup>

## PAUTAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTE UCI COVID-19:

Dada la evidencia que existe hasta la fecha de publicación de este capítulo (enero 2021) está recomendado el empleo de corticoides como parte del tratamiento médico de la neumonía por SARS-CoV-2.<sup>3,4,5,6,7,10</sup>

### Inicio y duración del tratamiento:

La recomendación de **iniciar el tratamiento con corticoides en pacientes con neumonía y necesidad de oxigenoterapia** hace que éstos sean pautados en la mayoría de los casos desde las plantas de hospitalización, por lo que con alta probabilidad los pacientes que ingresen en UCI hayan comenzado ya el tratamiento con corticoides (se deberá mantener hasta completar un ciclo de al menos 10 días).<sup>3,4,5,10</sup>

De lo contrario (ingreso desde urgencias, traslado de otro centro...) **se debe comenzar la terapia con corticoides desde su llegada a UCI y mantenerla hasta un mínimo de 10 días.**

### Tipo de corticoide y dosis:

Basándonos en las publicaciones más recientes con evidencia favorable, se recomienda el uso de:

- **Dexametasona 6 mg i.v cada 24 horas** desde el ingreso en UCI.

En caso de desabastecimiento o no disponibilidad de dexametasona pueden emplearse dosis equivalentes de otros glucocorticoides:

- **Hidrocortisona 150 mg i.v cada 24 horas** (o 50 mg i.v / 8h).
- **Metilprednisolona 30-40 mg i.v cada 24 horas.**
- **Prednisona 40 mg vía oral cada 24 horas.**

### Práctica habitual:

En la práctica habitual, y dado que la mayor parte de pacientes que se ingresan en UCI ya han comenzado con el tratamiento con corticoides, **nos encontramos con pautas diferentes a la recomendada por la evidencia, generalmente con dosis superiores.**

El corticoide más empleado clásicamente en el SDRA y neumonías víricas (H1N1, MERS, etc...) es la Metilprednisolona (**MTP**), a dosis variables que suelen ir de *1 a 2 mg/kg/día*. En nuestra experiencia, la mayor parte de pacientes viene con dosis de MTP de 1mg/Kg/d, incluso alguno ha recibido algún ciclo con bolos de MTP. En cualquiera de estos casos **parece razonable no descender la dosis bruscamente al ingreso en UCI**, por lo que intentamos mantener la pauta ya iniciada e ir descendiendo progresivamente hasta conseguir una dosis más próxima a las indicadas previamente, previo a su suspensión mediante pauta de descenso. No hemos encontrado bibliografía que lo justifique.

### Pautas de descenso en paciente con corticoterapia:

Existe evidencia de eventos de supresión del eje hipófiso-adrenal en pacientes con dosis altas de corticoides (mayor si se prescribe cada 12 horas en vez de cada 24) y pautas prolongadas (más de 14 días). En estos pacientes se debe realizar una retirada progresiva de los corticoides.

La **recomendación inicial** es la de **realizar pautas cortas de tratamiento a dosis moderadas**, por lo que el riesgo de insuficiencia adrenal es menor. <sup>3,4,5,6,7,10</sup>

En los estudios revisados no se ha podido demostrar que la pauta de descenso sea necesaria, sin embargo, por lo general se recomienda que **tras cumplir el ciclo inicial de 10 días, se reevalúe de forma individualizada** la situación clínica y evolución de cada paciente crítico con neumonía grave; decidiendo así prolongar la corticoterapia si fuese necesario (pacientes con patología respiratoria de base, evolución clínica tórpida, aumento de las necesidades de soporte respiratorio, ...) **o realizar una pauta de descenso de corticoterapia** (en caso de riesgo o sospecha de insuficiencia adrenal).

### **Efectos secundarios:**

En cualquier paciente en tratamiento con corticoides existe evidencia de que pueden producirse alteraciones tanto de la tensión arterial como de los niveles de glucemia como eventos más frecuentes.

En ambos casos, las cifras basales pueden dispararse por lo que habrá que hacer una evaluación estrecha:

- En el caso de UCI la tensión será probablemente medida de forma invasiva, lo que permitirá regular la necesidad de soporte vasoactivo y/o de hipotensores.
- La glucemia se analizará por protocolo, si es posible, en las gasometrías seriadas de los pacientes, para minimizar la manipulación.
- En caso de hiperglucemia, habrá que valorar el inicio de pautas de Insulina ajustadas a las cifras de cada paciente.
- Protección gástrica obligada en todos aquellos pacientes en los que se haya iniciado corticoterapia.

### **CONCLUSIONES**

Aunque en los meses previos aventurarse a hacer recomendaciones directas sobre el uso de corticoides era complicado, la **conclusión** tras la revisión actual es que **el empleo de corticoides mejora la supervivencia en casos de neumonía con necesidad de oxigenoterapia, demostrando además de forma secundaria, que se reducen los días de VM.** <sup>3,4,5,6,7,10</sup>

Esta conclusión supone un cambio revolucionario en el empleo de los corticoides, ya que previamente se iniciaban de forma empírica y, sin embargo, su uso está avalado en la actualidad. Aun así, sigue existiendo cierta incertidumbre acerca de las dosis óptimas, posología y duración de tratamiento más adecuadas para estos pacientes, dado que no son muchas las publicaciones al respecto en la actualidad.

### **RESUMEN DE ESTUDIOS Y ENSAYOS CON CORTICOTERAPIA:**

*Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Dexamethasone in ARDS network.* <sup>3</sup>

El estudio **DEXA-ARDS** es un ensayo clínico aleatorizado español publicado en 2020 que incluía **277 pacientes con SDRA moderado o grave de diferentes causas**, conectados a VM de protección pulmonar.

Se comparó a aquellos que recibieron **dexametasona: 20 mg i.v/día durante 5 días y 10 mg i.v/día durante los 5 días** siguientes con los que se les administró placebo.

Los resultados comparando el grupo control y el grupo tratado con corticoides, mostraron una reducción de hasta 5 días en la necesidad de VM a los 28 días y un aumento de hasta un 15% en la supervivencia a 60 días. Se produjo también una reducción del SOFA score y una disminución de la mortalidad asociada a fracaso multiorgánico (9% en el grupo con corticoides, frente a 17% en el grupo control).

Con este estudio se abrió la puerta a la posibilidad de que pautas cortas de corticoterapia a dosis moderadas, podían ser eficaces en el tratamiento de pacientes con neumonía grave.

*RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. <sup>4</sup>*

El ensayo clínico aleatorizado **RECOVERY**, diseñado y realizado por el *National Health Service* de UK, incluyó 6.425 pacientes hospitalizados por COVID-19: 2.104 recibieron dexametasona y 4.321 tratamiento habitual.

El 16% recibían ventilación mecánica (VM), el 60% oxigenoterapia convencional y el 24% eran casos que no precisaban soporte respiratorio.

La hipótesis principal fue la mortalidad a los 28 días. Algunos de los resultados secundarios analizados fueron: el tiempo de ingreso, la necesidad de VM (en aquellos que no la recibían al inicio del estudio) y el tiempo de duración de la misma.

Se administró una dosis de dexametasona de **6 mg/día intravenosa u oral durante 10 días**.

La **mortalidad a los 28 días fue significativamente menor** en aquellos pacientes que fueron tratados con corticoterapia. El dato más llamativo fue que la mortalidad disminuía **aún** más en el grupo de dexametasona, **en el caso de pacientes sometidos a VM** (29.3% vs. 41.4%; OR 0.64 (0.51- 0.81) 95% IC).

En este estudio se detectó que el inicio de la corticoterapia ha demostrado su **beneficio más allá de 7 días tras el inicio de síntomas y solo en aquellos pacientes con necesidad de soporte respiratorio** (desde oxigenoterapia hasta VM invasiva).

*The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. <sup>5</sup>*

La OMS formó un grupo de trabajo para analizar la evidencia sobre el empleo de diversas terapias en pacientes con COVID-19, conocido como **REACT**.

En este estudio se seleccionaron 7 ensayos clínicos (incluidos los pacientes con VM del ensayo RECOVERY) en pacientes críticos con COVID-19 y/o SDRA asociado a diferentes causas en tratamiento con varios corticoides. Se analizó la mortalidad (varios a los 21 días, otro a los 28 días y en unos de ellos a los 30 días) en pacientes con neumonía por SARS-CoV2.

La limitación fundamental de este metaanálisis es que reúne información de varios estudios con **pautas de corticoterapia diferentes** (dosis bajas y medias de dexametasona, dosis bajas de hidrocortisona y altas de metilprednisolona). Un hallazgo llamativo es que se obtuvieron mejores resultados en pacientes sin vasoactivos, respecto a aquellos con drogas. Esto puede suponer un sesgo a la hora de analizar e interpretar los resultados, sobre todo las complicaciones analizadas en cada estudio.

Se observó que **el beneficio de los corticoides se obtiene en los pacientes con neumonía por SARS-CoV2 moderada/grave**: en todos los estudios incluidos, los pacientes recibían algún tipo de soporte respiratorio (desde oxigenoterapia a VM invasiva). Demostró que **la mortalidad a los 28 días disminuye en los pacientes críticos sometidos a corticoterapia**. En los resultados obtenidos tras la aleatorización no hubo grandes diferencias entre la dexametasona y las dosis equipotentes de hidrocortisona.

En cuanto al inicio y duración de la corticoterapia en este estudio no se pudo afirmar con seguridad un momento ideal. Sin embargo, si pudieron demostrar que **no existe evidencia de superioridad en el empleo de dosis altas de corticoides** frente a dosis bajas.

*Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis.* <sup>6</sup>

Se trata de un metaanálisis realizado en 2020 y publicado en Septiembre, en el cual se recogen los datos de un total de 28 estudios, en los que se analiza el efecto de los corticoides en SDRA por COVID-19.

En él se analiza fundamentalmente la mortalidad en SDRA por SARS-CoV-2 entre pacientes sometidos a corticoterapia, frente a aquellos que no la recibieron.

Entre los estudios analizados, continúa habiendo gran discrepancia entre el tipo de corticoide, así como las pautas empleadas y la duración del tratamiento. Muchos de ellos no especificaban su pauta. En los que sí que la comunicaron, parece que el corticoide más empleado fue la Metilprednisolona, seguida por Dexametasona.

La conclusión parece ser que **la mortalidad del SDRA por SARS-CoV-2 es similar a la del SDRA por otras causas**. Los datos sugieren que **el empleo de corticoides puede disminuir la mortalidad**, pero si embargo no pudieron afirmarlo con total seguridad.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Ye Z et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020. doi: 10.1503/cmaj.200645
2. Zha L et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020 May;212(9):416-420. doi: 10.5694/mja2.50577.
3. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Dexamethasone in ARDS network. *Lancet Respir Med*. 2020. 8 (267-76). doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
4. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
5. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.
6. Shahzad Hasan S et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. Sept 2020: 1–15. doi: 10.1080/17476348.2020.1804365
7. Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine 2020. Final version DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5
8. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6. 324(13):1317-1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022.
9. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living guidance 2 September 2020.
10. Uptodate: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Critical care and airway management issues. Diciembre 2020.





# ANTIBIOTERAPIA Y ANTIFÚNGICOS EN LA INFECCIÓN POR SARS COV-2

**Autores:** Dra. Ángela Herrero, Dra. Andrea Albajar, Dr. Davor Simic, Dra. Ana. Álvarez.

## INTRODUCCIÓN

Durante la primera oleada de neumonía por SARS-CoV-2 se produjo un alto índice de prescripción de diferentes antibióticos, sobre todo azitromicina y cefalosporinas de tercera generación, seleccionando numerosos microorganismos, algunos de ellos multirresistentes.<sup>3</sup>

Estos datos concuerdan con los obtenidos en los estudios realizados en pandemias previas por virus similares (SARS-CoV-1, MERS...), en los cuales se demostró la selección de multitud de patógenos multirresistentes, así como infecciones fúngicas invasivas en pacientes con historia de antibioterapia de amplio espectro prolongada.<sup>3</sup>

La mayoría de publicaciones coinciden en los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes con COVID-19:

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Streptococcus pneumoniae*

En el caso de los aislamientos de UCI, gran parte presentaban betalactamasas de espectro extendido, carbapenemasas y formas multirresistentes de varios de los microorganismos.<sup>5,9</sup>

Las infecciones más frecuentes fueron las del tracto urinario, seguido por las sobreinfecciones bacterianas respiratorias, y en el caso de la UCI, asociadas a ventilación mecánica y bacteriemias.

A lo largo de estos meses se han publicado multitud de estudios retrospectivos analizando las tasas de infección bacteriana y el uso de antibioterapia, con la intención de arrojar algo de luz acerca de las coinfecciones y sobreinfecciones en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

En el estudio *Surviving Sepsis Campaign*, se estimó que la coinfección bacteriana al diagnóstico por SARS-CoV-2 estaba en torno al 11%. En otro estudio realizado en pacientes con COVID-19, fue de un 5,9% y de un 8,1% en los pacientes críticos.<sup>2,3</sup>

La **conclusión**, en gran parte de ellos, es siempre la misma: las cifras de coinfección bacteriana **en las primeras fases de la neumonía por SARS-CoV2, permiten concluir que no se debe asociar antibioterapia empírica desde el inicio.**<sup>3,4,5,9</sup>

## **Patogenia de la infección bacteriana en neumonía por SARS-CoV-2:**

En el caso de la gripe H1N1 se conoce la patogenia de las sobreinfecciones por bacterias: el epitelio mucociliar dañado por el virus parece no ser capaz de proteger la mucosa de patógenos presentes en la vía aérea, causando así una neumonía bacteriana <sup>3</sup>.

Sin embargo, este mecanismo no se ha podido demostrar en el SARS-CoV-2 <sup>3</sup>.

Se ha detectado que aquellos pacientes con un estado proinflamatorio basal son más susceptibles de desarrollar una infección bacteriana: los pacientes con síndromes metabólicos y patología cardiovascular, presentan un estado proinflamatorio que favorece la disregulación inmunológica, así como el daño sobre los endotelios, lo cual parece favorecer cualquier sobreinfección. <sup>3,9</sup>

## **MANEJO DE ANTIBIOTERAPIA Y/O INFECCIÓN BACTERIANA AL INGRESO EN UCI**

### **ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA:**

Dada la evidencia existente a fecha de publicación de este protocolo, **no se debe emplear de forma rutinaria la antibioterapia de amplio espectro en el momento de ingreso** de los pacientes.

En caso de estar en tratamiento empírico con algún antimicrobiano, se mantendrá reevaluando día a día en función de los resultados microbiológicos extraídos al inicio de la terapia. <sup>1,3,4</sup>

En caso de sospecha de coinfección bacteriana o de sobreinfección respiratoria se extraerán los cultivos pertinentes y se iniciará antibioterapia de amplio espectro (ajustada a las resistencias locales) hasta poder disponer de datos que permitan su desescalada. <sup>1,3,5</sup>

### **ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS AL INGRESO EN UCI:**

Al ingreso en UCI, y dado que muchos pacientes llevan varios días de ingreso hospitalario, se debería extraer una batería de rastreo microbiológico completa: <sup>1,2,3,4</sup>

- Hemocultivos.
- Urocultivo.
- Cultivo de exudado traqueal: esputo en paciente no intubado y aspirado a través de circuito cerrado, nunca emplear métodos de inducción de esputo o broncoscopias con el fin de obtener las muestras.
- Exudado rectal.

En caso de no haberse realizado aún es obligatoria también la extracción de:

- Serología VIH, VHC y VHB.
- Antígenos en orina de *Legionella* y *Streptococcus pneumoniae*.
- Serología IgM e IgG para *Mycoplasma*.<sup>4</sup>

#### **ESTUDIOS ANALÍTICOS DIARIOS:**

Al ingreso en UCI, así como en las analíticas diarias extraídas en UCI se deben seriar, entre otros, todos aquellos parámetros o reactantes de fase aguda, con el fin de valorar su evolución y ser de utilidad de cara al diagnóstico de una posible infección bacteriana:

- **Hemograma completo:** leucocitos, neutrófilos (índice leucocitos/neutrófilos) y linfocitos.
- Proteína C reactiva (**PCR**), Procalcitonina (**PCT**).

\*Considerar otros parámetros si fuese necesario (a criterio de la sospecha clínica del médico responsable): ferritina, plaquetas y coagulación, etc.

#### **Interpretación de los resultados:**

La PCT empleada clásicamente para el diagnóstico de infecciones bacterianas, no se ha mostrado tan sensible como parámetro en estadios avanzados de la neumonía por SARS-CoV-2.

La **PCT** por si misma presenta un curso asociado a la infección por SARS-CoV-2, con **valores bajos en los primeros días y un aumento posterior** (independientemente de que exista infección bacteriana añadida). **No es un indicador inequívoco de infección bacteriana y no estaría indicado el inicio de antibioterapia de amplio espectro ante un ascenso puntual de la misma o sin otros parámetros sospechosos de infección asociados.**<sup>3,4,5</sup>

En cambio, la evolución y gravedad de la neumonía por SARS-CoV2 se han relacionado de forma directa con los niveles de **PCT**.<sup>1,5</sup>

- Para poder detectar la infección bacteriana de forma temprana se puede considerar significativa: **elevación de leucocitos asociado a neutrofilia, elevación PCT > 0,5, cambios radiológicos y/o cambios clínicos.**<sup>5</sup>
- En caso de mantenerse la **PCT < 0.5 o descenso de un 80% respecto al pico de PCT**, y sin asociar otros datos de infección **podría suspender el tratamiento antibiótico.**<sup>3,5</sup>

## INFECCIONES FÚNGICAS

Las infecciones fúngicas son tremendamente graves en general, de manera más acusada en pacientes críticos por lo que su diagnóstico y tratamiento precoces son de vital importancia, llegando a cambiar el curso clínico y el pronóstico de la enfermedad.

Las publicaciones sobre infecciones fúngicas en pacientes con COVID-19 estiman que la infección fúngica más frecuente es la **aspergilosis invasiva**, alcanzando una tasa en pacientes críticos de 27,7%. Ha demostrado influir en la evolución de la enfermedad y aumentar drásticamente la mortalidad.<sup>6,7,8</sup>

La **aspergilosis** típicamente suele aparecer en torno al 4º día de ingreso. Entre el 2º y 8º día es cuando se detectaron la mayoría de las infecciones en pacientes críticos con SARS-CoV-2, por tanto, son los momentos en los que debemos prestar mayor atención.<sup>6,7,8</sup>

El diagnóstico microbiológico de cualquier invasión fúngica es complicado debido a los tiempos necesarios para el crecimiento o positividad de cualquier cultivo o siembra.

Sin embargo, disponemos de algunos métodos para un diagnóstico temprano de la infección fúngica invasiva.<sup>7,8,9</sup>

- **Galactomanano:** se trata de un polisacárido presente en la pared del *Aspergillus*.
  - **Lavado broncoalveolar:** está desaconsejado en el COVID-19, por lo que se realiza en un aspirado traqueal con circuito cerrado.
  - Sólo en casos seleccionados muy concretos, alta sospecha clínica con muestras de vía aérea superior negativas, se podría valorar realizar una broncoscopia para la obtención de muestras.
  - **Sérico:** su detección en sangre es menos sensible (en casos de *Influenza* se realizó con aceptables resultados).
- **β-D-glucano en sangre:** con esta determinación se podría confirmar la infección tanto por *Aspergillus spp* como por *Candida*.

El tratamiento debe iniciarse ante una confirmación o alta sospecha clínica (datos evolutivos, analíticos, radiológicos, etc) siempre tras la recogida de las muestras microbiológicas previamente descritas.<sup>7,8,9</sup> Incluso si no disponemos de confirmación microbiológica, se debe iniciar la terapia, dado que el tratamiento precoz puede cambiar el pronóstico de la enfermedad.<sup>6,8,9</sup>

Los antifúngicos recomendados son **Isavuconazol** o **Voriconazol** como primeras opciones.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journals Intensive Care Medicine*. 2020. Doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
2. Langford BJ et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis, *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.
3. Goncalves A et al. Bacterial Infections and Patterns of Antibiotic Use in Patients with COVID-19 Running title: Bacterial Infections and Antibiotic Use in COVID-19. *J Med Virol*. Agosto 2020. doi: 10.1002/jmv.26441 .
4. Wu C, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med*. Nov 2020. 87 (11): 659-63.
5. NIH: National Institute of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Oct 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> o
6. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. PREDICO study group. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1065.
7. García Clemente M et al. Influenza, SARS-CoV-2 y aspergilosis pulmonar invasora. *Arch Bronconeumol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.09.012>
8. Hoenigl M. Invasive Fungal Disease Complicating Coronavirus Disease 2019: When It Rains, It Spores. *Clinical Infectious Diseases*. Sep 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1342>.
9. Lansbury L, Limb B, Baskarana V, Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020. 81: 266-75.



# LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTE CRÍTICO COVID-19

**Autores:** Dr. Roberto Siljeström, Dr. Sergio Sanz, Dra. Ana Isabel Peral, Dr. José Alberto Suárez.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por COVID-19 puede cursar con una lesión renal aguda (LRA) como parte de su afectación general <sup>1-5</sup> y su incidencia aumenta hasta el 20-40% en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), según la experiencia en Europa y EE. UU, considerándose por tanto como una complicación común y un factor de mal pronóstico.

Alrededor del 20% de los pacientes ingresados en una UCI con COVID-19 requieren terapia renal sustitutiva (TRS) en una mediana de 15 días desde el inicio de la enfermedad.

En un meta-análisis de aproximadamente 13.000 pacientes hospitalizados en su mayoría, la incidencia de LRA fue del 17%, aunque el rango de incidencia en los estudios incluidos fue amplio (rango de 0,5 a 80%). Aproximadamente el 5% de los pacientes requirió TRS <sup>5</sup>. La incidencia parece variar según la ubicación geográfica y la proporción de pacientes en estado crítico incluidos en cada estudio.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LRA

Encontramos diferentes clasificaciones de LRA. Actualmente una de las más utilizadas es la de la Kidney Disease Improvement Global Outcomes (KDIGO), según la cual se define la LRA si se cumple alguno de los siguientes criterios:

1. Incremento de **Cr > 0,3mg/dL en 48h.**
2. Incremento **Cr > 1,5 veces el basal.**
3. **Diuresis < 0,5 mL/Kg/h x 6 horas.**

La **estratificación de la gravedad** se establece según los siguientes criterios:

Estadio	Creatinina sérica	Diuresis
1	1,5-1,9 veces el valor basal o incremento $\geq 0,3$ mg/dl	< 0,5 ml/kg/h durante 6-12 hs
2	2,0-2,9 veces el valor basal	< 0,5 ml/kg/h $\geq 12$ horas
3	3,0 veces el valor basal o Aumento en Cr. Sérica a $\geq 4,0$ mg/dl o Inicio de TRR o En menores de 18 años disminución del FG < 35 ml/min / 1,73 m <sup>2</sup>	< 0,3 ml/kg/h $\geq 24$ horas o Anuria $\geq 24$ horas

**Tabla 1. Criterios KDIGO de gravedad de la Lesión renal aguda.**

En un gran estudio observacional de 5449 pacientes COVID-19 de Nueva York, LRA fue diagnosticada en 37% <sup>4</sup>. Se observó *LRA leve* (Estadio 1) en un 47%, *LRA moderada* (Estadio 2) en el 22% y *LRA grave* (Estadio 3) en el 31%. Se observó hematuria y proteinuria en 46 y 42% de los pacientes con LRA. Un 15% de todos los pacientes con LRA requirieron TRS, y el 97% de estos pacientes se encontraban en ventilación mecánica. LRA apareció en las primeras 24 horas de ingreso en un tercio de los pacientes, fue casi universal entre los pacientes con ventilación mecánica (90%), pero fue claramente menos frecuente en pacientes que no estaban gravemente enfermos (22%). Estos hallazgos sugieren que la **LRA es una complicación común de COVID-19 y un marcador de gravedad de la enfermedad**.

#### Predictores independientes de LRA:

- edad avanzada
- raza negra
- diabetes
- hipertensión
- enfermedades cardiovasculares
- ventilación mecánica
- nivel más alto de interleucina-6, y el uso de medicamentos vasopresores <sup>4, 7</sup>.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLOGÍA

La enfermedad renal entre los pacientes con COVID-19 puede manifestarse como *LRA*, *hematuria* o *proteinuria*, y predice un mayor riesgo de mortalidad <sup>2, 5</sup>.

La **etiopatogenia** es multifactorial, sin estar claro si la LRA se debe en gran medida a cambios hemodinámicos, a liberación de citoquinas o si el virus también conduce a la citotoxicidad directa. Los cambios hemodinámicos pueden ser secundarios a depleción intravascular (pacientes con fiebre, en ayunas por su situación respiratoria, y en ocasiones con reposición hídrica insuficiente al ingreso en UCI), aunque se barajan otros factores como el fracaso ventricular derecho secundario a neumonía por COVID-19, responsable de congestión renal y LRA; o la disfunción del ventrículo izquierdo, con bajo gasto cardíaco, e hipoperfusión renal.

**Datos de autopsias** <sup>8</sup> indican afectación del endotelio tanto en el pulmón como en el riñón, donde probablemente sea responsable de la proteinuria. Se ha comunicado la presencia de partículas víricas en las células endoteliales renales, sin embargo, no se ha logrado demostrar la presencia del virus completo en el riñón. Además, el COVID-19 podría infectar directamente el epitelio tubular renal y los podocitos a través de una vía dependiente de la enzima convertidora de angiotensina 2 y causar disfunción mitocondrial, necrosis tubular aguda (NTA), formación de vacuolas de reabsorción de proteínas, glomerulopatía colapsante, y pérdida de proteínas en la cápsula de Bowman. Otro mecanismo potencial de LRA implica la disregulación de la respuesta inmune relacionada con el SARS-CoV-2, como lo indica la linfopenia observada y el síndrome de liberación de citocinas. Otros contribuyentes pueden incluir rhabdomiólisis, síndrome de activación de macrófagos y el desarrollo de microembolias y microtrombos en el contexto de hipercoagulabilidad y lesión endotelial.

## TRATAMIENTO CONSERVADOR

La implementación de la guía KDIGO (ej: evitar tóxicos renales, monitorización regular de creatinina sérica y diuresis, monitorización hemodinámica...) en pacientes críticos con compromiso renal probablemente reduzca la ocurrencia y gravedad de la LRA en COVID-19, pero requiere validación.

Es importante la **optimización del equilibrio de líquidos**. La depleción de volumen al ingreso suele ser común en pacientes COVID-19 puesto que generalmente se presentan con fiebre, y rara vez se realiza reanimación con líquidos antes del hospital. Debe corregirse la depleción de volumen para prevenir la LRA, pero evitando por otro lado la hipervolemia, que puede empeorar la situación respiratoria del paciente.

De cara a la **evaluación diagnóstica**, las muestras de orina no se consideran altamente infecciosas, por lo que no es necesario evitar su análisis si se encuentra indicado. Sin embargo, habrá que valorar riesgo/beneficio según infraestructura, disponibilidad de Equipos de Protección Individual (EPIs), posibilidad de contaminación del ecógrafo, etc ... a la hora de solicitar prueba de ultrasonidos.

Si el manejo conservador falla, se debe considerar la TRS en pacientes con sobrecarga de volumen, especialmente aquellos con hipoxemia refractaria. Si el inicio temprano de TRS pueden prevenir la progresión de la gravedad en los pacientes con COVID-19 deberá probarse en ensayos clínicos futuros.

### **Tabla 2. Indicaciones de TRS en Covid-19**

- a. LRA. Situación clínica Estadio 3 KDIGO.
- b. Insuficiencia Renal No Oligúrica, en pacientes altamente catabólicos.
- c. Alteraciones hidroelectrolíticas o medio interno
  - i. Hiperkalemia severa.
  - ii. Acidosis metabólica refractaria.
  - iii. Uremia (según recomendaciones del Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Nefrológicos de la SEMICYUC un valor >120 mg/dl es indicación de TRRC, sin embargo, en la práctica clínica diaria es difícil señalar un valor concreto que obligue a iniciarla y deben valorarse rangos de urea junto con otras alteraciones que pueden ser subsidiarias de corrección con esta terapia).
- d. Oligoanuria

*Tomado del "Protocolo de actuación ante el paciente con infección por SARS-CoV2 en situación crítica de los servicios de Medicina Intensiva de la Comunidad de Madrid" elaborado por el Grupo Coordinador de los Servicios de Medicina Intensiva de la Comunidad de Madrid*



## INDICACIONES DE TRS EN COVID-19

Las indicaciones para la TRS siguen siendo las mismas independientemente del estado COVID-19 <sup>9</sup>, <sup>10</sup>, pero en este capítulo nos referimos a los supuestos en los que se vea afectado el paciente crítico COVID-19 (Tabla 2) omitiendo otras indicaciones recomendadas por organismos nacionales o internacionales fuera de tal patología.

### Aspectos prácticos para prescribir una terapia.

#### 1. Momento idóneo de inicio de la TRS

En general se tiende a retrasar la TRS ante la posibilidad de la recuperación de la función renal con medidas conservadoras, debido a los riesgos e inconvenientes derivados de las técnicas extracorpóreas.

A día de hoy la evidencia **no confirma la ventaja del inicio temprano** de la TRS en ausencia de complicaciones potencialmente mortales o refractarias. El inicio de la TRS demasiado temprano podría exponer innecesariamente a los pacientes a los riesgos potenciales asociados a ella.

Ante la falta de evidencia, podemos tomar en consideración las **recomendaciones KDIGO**:

- 1.- Iniciar la TRS de forma urgente cuando existen cambios en el equilibrio de líquidos, alteraciones electrolíticas y ácido-base con amenaza vital.
- 2.- En el resto de casos, en la decisión de cuándo iniciar una TRS debe considerarse un contexto clínico amplio (condiciones que pueden modificarse con la TRS, tendencia de las pruebas de laboratorio) en lugar de un umbral de urea y creatinina únicos.

#### 2. Accesos vasculares

Disponer de un adecuado acceso vascular es clave para el éxito en la TRS.

##### a. Preferencia de acceso vascular:

- *Primera elección*: **V. Yugular interna derecha**, por ser la que mayor flujo consigue con menos tasas de recirculación. Además, a tener en cuenta en los pacientes COVID-19 que este acceso permite un mejor control en los pronos.
- *Segunda elección*: V. Femoral derecha o izquierda.
- *Tercera elección*: V. Yugular interna izquierda.
- *Última opción*: V. Subclavia.

## b. Características más importantes de los catéteres:

- **Material:** en pacientes agudos suelen utilizarse de poliuretano, por su menor coste. Sin embargo, disponemos de algunos temporales de silicona (que es el material de los permanentes) que son teóricamente superiores.
- **Longitud:** la longitud del catéter influye negativamente en el flujo que se alcanza. Sin embargo, es necesario que la punta de catéter se sitúe en un vaso grande para que pueda drenar adecuadamente.

Las recomendaciones son:

- *V. Yugular derecha:* 15-20 cm
  - *V. Femoral:* 20-25 cm
  - *V. Yugular izquierda:* 20-25 cm.
- 
- **Diámetro:** Es el principal determinante del flujo, pues a más flujo mayor dimensión. En general, se deberían usar catéteres de al menos 13,5 Fr.

## 3. Elección de terapia renal sustitutiva

La *Técnica de Reemplazo Renal Continuo (TRRC)* es la modalidad preferida en pacientes hemodinámicamente inestables con COVID-19, tal y como sucede en el resto de pacientes críticos, pero incluso en los pacientes hemodinámicamente estables, que podrían tolerar la *hemodiálisis intermitente (HDI)*, sería razonable optar por la TRRC o bien por la *Técnica de Reemplazo Renal Intermitente Prolongada (TRRIP)*, dependiendo de la disponibilidad de la máquinas y personal. Esto se debe a que TRRC y TRRIP se pueden manejar sin el apoyo de enfermería de hemodiálisis 1:1, lo que podría ayudar a minimizar el desperdicio de EPIs y limitar la exposición del personal.

Además, si la capacidad de máquinas de TRS está desbordada, estas se pueden utilizar para proporcionar **TRRIP** (por ejemplo, 10 horas en lugar de continuas) con flujos más altos (por ejemplo, 40 a 50 ml/kg/hora) o bien se puede alternar la máquina entre pacientes cada 24 horas o cada vez que el circuito se coagula, de modo que se minimice el desperdicio de fungible.

También se podría considerar la realización de **Diálisis Peritoneal** en casos desesperados de desabastecimiento de máquinas, que requiere relativamente menos equipo, infraestructura y recursos, con resultados y complicaciones al parecer similares, incluso en el paciente crítico en ventilación mecánica, o en prono, puede aumentar la presión intraabdominal e interferir con la mecánica respiratoria, y aun suponiendo un desafío se ha visto factible y seguro<sup>11, 12</sup>.

#### 4. Dosis de terapia

- Dado la diferencia existente entre la *dosis programada* y la *dosis administrada* (diferencia de al menos el 10%) se sugiere comenzar con una dosis de **al menos 30 ml/kg/h**. Asegurar una dosis postfiltro de **25 ml/kg/h**.
- **Fracción de filtración** (fracción de agua plasmática que se elimina de la sangre durante la ultrafiltración) **no superior al 25%**.
- La LRA es un proceso dinámico que precisa una aproximación dinámica, por ello independientemente de la dosis inicialmente elegida, monitorizar y ajustar en consecuencia.

#### 5. Modalidad de TRRC

Para una dosis dada, *hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC)* y *hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC)* son comparables y no existe superioridad de una frente a otra.

El uso de **HDFVVC** únicamente favorece la movilización de moléculas de pequeño tamaño y requiere de grandes volúmenes de baño para alcanzar dosis recomendadas. Por lo tanto, realmente en el paciente crítico como puede ser el paciente por COVID-19 la prescripción de una terapia mixta (HDFVVC) tiene **como única finalidad alargar desde el punto de vista teórico la vida del filtro**. En este último caso hay que tener en cuenta que la dosis de diálisis prescrita podría ser prácticamente despreciable.

La **HFVVC** supone un gran estrés para la membrana, por lo que, según la modalidad anticoagulante elegida, puede ser necesario prescribir parte del líquido de reposición prefiltro, que puede llegar hasta el 75%. Este ajuste, que es recomendado para alargar la vida de la membrana, disminuye mucho la eficacia de la terapia, por lo que, si se opta por hemofiltración con parte de la reposición prefiltro, es necesario **asegurar una dosis postfiltro de al menos 25 mL/Kg/h**, para estar dentro de lo recomendado en las guías.

#### 6. Anticoagulación

La anticoagulación sistémica o regional es fundamental para la eficacia de las técnicas de soporte vital que implican un circuito sanguíneo extracorpóreo, pero implica riesgos hemorrágicos, muchas veces ya incrementados por las características de los pacientes que precisan estas terapias.

Por lo tanto, lograr una adecuada terapia de depuración extrarrenal viene condicionada por una correcta estrategia anticoagulante. Esta estrategia debe ser lo suficientemente segura para que no suponga un gran riesgo hemorrágico, pero que evite que se coagulen los circuitos, porque cada vez que esto ocurre se producen, entre otros, tres efectos deletéreos claros:

1. Interrupción de la terapia, con retraso para lograr los objetivos de depuración.
2. Pérdida sanguínea de unos 200 cc.
3. Elevado coste por la necesidad de un nuevo circuito.

## ***Estrategias anticoagulantes***

Las características de la infección por SARS-CoV-2 hacen que deba valorarse muy cuidadosamente la utilización del tipo de anticoagulación. A menudo se observa un estado de hipercoagulabilidad en pacientes gravemente enfermos con COVID-19. Por lo tanto, aunque el principio general es que la máxima anticoagulación debe lograrse en el circuito extracorpóreo con mínimos efectos sistémicos, los protocolos de anticoagulación deben adaptarse a las necesidades de cada paciente y posiblemente **no es el momento más adecuado para cambiar los protocolos existentes en cada centro.**

**A. En pacientes con alto riesgo de sangrado, pacientes con anticoagulación sistémica, y para algunos autores, la primera opción sería prescindir de cualquier terapia anticoagulante, con un ajuste adecuado de la programación de la terapia que minimice el riesgo de coagulación del filtro:**

- Mantener flujos sanguíneos entre 100-300 ml/min.
- Mantener una *Fracción de Filtración* (fracción de agua plasmática que se elimina de la sangre durante la ultrafiltración) <20-25% (si es mayor se asocia con un aumento de la coagulación del circuito, presumiblemente debido a la hemoconcentración y las interacciones entre las proteínas sanguíneas y la membrana),
- Utilizar terapias mixtas (HDFVVC),
- Infusión de parte del líquido de sustitución “prefiltro” aunque disminuya eficiencia, y por supuesto, asegurando siempre un correcto funcionamiento del acceso vascular, para garantizar un mínimo (por ejemplo, 24h) de vida del filtro.

**B. Para el resto de pacientes, o si con las medidas anteriores resulta insuficiente, a día de hoy existen dos alternativas fundamentales para la anticoagulación:**

***Anticoagulación con Heparina:*** La HNF es eficaz, económica y está ampliamente disponible, sin embargo, existen desventajas asociadas con su uso, incluida una farmacocinética compleja e impredecible que resulta en una variabilidad de la dosis, el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, resistencia a la heparina debido a los niveles bajos de antitrombina del paciente y un mayor riesgo de hemorragia. La incidencia notificada de hemorragia oscila entre el 10-50% y está relacionada con el grado de prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).

### *Pauta de Heparina sódica:*

- *Dosis de carga* de 500 a 1000 UI.
- Infusión de 500 UI/h.
- Ajustar según el TTPA (ej: 1.5 veces el control) siempre que no aparezcan complicaciones.

**Anticoagulación Regional con Citrato (ARC):** Actualmente, en el enfermo crítico general existe una recomendación para utilizar la ARC en ausencia de contraindicación como primera opción por ser más eficaz que otros métodos de anticoagulación en términos de prolongar la vida útil del circuito extracorpóreo y reducir el riesgo de hemorragia<sup>13</sup>. No parece haber un beneficio de supervivencia ni con la heparina ni con la ARC<sup>13, 14</sup>.

Instituciones que no tienen experiencia previa con ARC deben evitar adoptar un nuevo protocolo de citrato durante esta crisis con el fin de minimizar los riesgos de errores de tratamiento que pueden conducir a la toxicidad del citrato.

El citrato de sodio se infunde en la rama de entrada ("arterial") del circuito extracorpóreo, quela el calcio e inhibe la coagulación. La mayor parte del complejo de citrato de calcio se elimina a través del hemofiltro, y el complejo restante se devuelve al paciente y es metabolizado indirectamente a bicarbonato en el hígado, el riñón o en el músculo esquelético. La anticoagulación regional se revierte mediante la dilución del citrato en el compartimento extracelular y su rápida eliminación metabólica.

Además, se requiere una monitorización de los niveles de Ca iónico y una infusión de calcio sistémico para reemplazar el calcio que se pierde en el efluente con el fin de mantener una concentración de calcio sérico iónico normal.

A diferencia de los pacientes que no reciben anticoagulación, no se requieren mayores flujos sanguíneos para prevenir la coagulación, pudiendo utilizarse unos flujos sanguíneos de 80 a 200 ml/min. Flujos sanguíneos más altos son contraproducentes, ya que aumenta la cantidad de citrato requerido.

El uso de citrato regional puede requerir la modificación de la composición del líquido de diálisis o del líquido de sustitución. La concentración de tampones (p. Ej: bicarbonato, lactato) debe reducirse para prevenir la alcalosis. Además, el citrato también puede unirse al magnesio y habrá que tenerlo en cuenta a la hora de elegir el líquido de diálisis o sustitución, optando por el que más Mg proporcione (Ej: 0,75 mmol/L en lugar de 0,5 mmol/L de Mg). Idealmente, el líquido de diálisis o el líquido de sustitución también deberían estar exentos de calcio para evitar la inversión del efecto citrato en el circuito extracorpóreo, aunque esto no es absolutamente necesario. Si se usa líquido de reemplazo que contiene calcio, se requiere más citrato, pero es posible que no se requiera una reinfusión de calcio por separado.

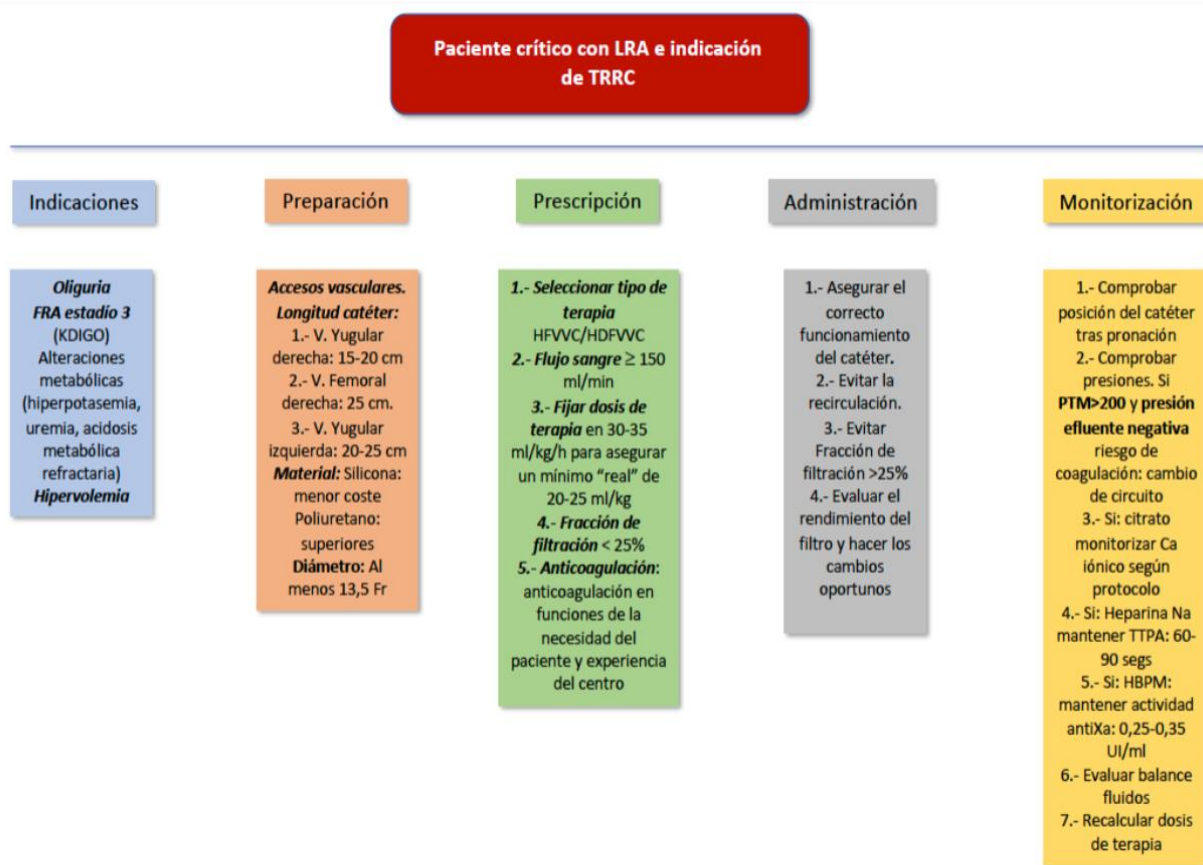
**Se debe detener la ARC si hay acumulación de citrato.** Es difícil predecir qué pacientes desarrollarán acumulación de citrato. Los pacientes con riesgo muy alto son aquellos con insuficiencia hepática (transaminasas > 1000 UI/L) y aquellos con shock cardiogénico y niveles de lactato > 8 mmol/L.

Los principales signos de sospecha de acumulación de citrato son:

- Empeoramiento de la acidosis metabólica con aumento del anion-gap.
- Disminución del Ca iónico que requiere tasas cada vez mayores de reposición.
- Aumento del Ca total, una relación de calcio total / calcio ionizado > 2,5.

**Otras opciones:** La *heparina de bajo peso molecular* (HBPM), los *antagonistas de la trombina* (argatrobán y bivalirudina), la *HNF con reversión de protamina*, los *heparinoides* y los *agentes inhibidores de plaquetas* (epoprostenol) son opciones menos comunes.

Los objetivos existentes en algunas recomendaciones de expertos para el calcio iónico, el TTPA o la actividad anti-factor Xa (Fig 1) son solo indicadores, basados en la experiencia clínica reciente con pacientes con COVID-19 en lugar de la práctica habitual con LRA por lo que los mismos autores recomiendan que se adapten a las necesidades de cada paciente.



**Figura 1.** Aspectos prácticos para el manejo de la LRA que requiere TRRC en pacientes críticos con COVID-19 [Modificado de Ronco C, et al. Lancet Respir Med 2020]

## BIBLIOGRAFÍA:

Para la elaboración de este capítulo hemos tomado como base el *“Protocolo de actuación ante el paciente con infección por SARS-CoV2 en situación crítica de los servicios de Medicina Intensiva de la Comunidad de Madrid”* elaborado por el Grupo Coordinador de los Servicios de Medicina Intensiva de la Comunidad de Madrid.

1. 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; 8:475.
2. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ 2020; 368:m1091.

3. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97:829.
4. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98:209.
5. Ng JJ, Luo Y, Phua K, Choong AMTL. Acute kidney injury in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Infect* 2020; 81:647.
6. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep* 2020; 5:1149.
7. Xia P, Wen Y, Duan Y, et al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31:2205.
8. Santoriello D, Khairallah P, Bombback AS, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31:2158.
9. American Society of Nephrology. Recommendations on the care of hospitalized patients with COVID-19 and kidney failure requiring renal replacement therapy. March 21, 2020. Available at: [https://www.asn-online.org/g/blast/files/AKI\\_COVID-19\\_Recommendations\\_Document\\_03.21.2020.pdf](https://www.asn-online.org/g/blast/files/AKI_COVID-19_Recommendations_Document_03.21.2020.pdf).
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
11. Almeida CP, Ponce D, de Marchi AC, Balbi AL. Effect of peritoneal dialysis on respiratory mechanics in acute kidney injury patients. *Perit Dial Int* 2014; 34:544.
12. Klisnick A, Souweine B, Filaire M, et al. Peritoneal dialysis in a patient receiving mechanical ventilation in prone position. *Perit Dial Int* 1998; 18:536.
13. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1629.
14. Bai M, Zhou M, He L, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive Care Med* 2015; 41:2098.



## TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN EN COVID-19

**Autores:** Dra. Fátima Martínez Jiménez, Dra. Ana Isabel Peral, Dra. Cristina Fernández Maqueda, Dr. Eduardo Rincón.

### INTRODUCCIÓN

Desde la descripción de los primeros casos de SARS-CoV-2 se vio que esta enfermedad no se limitaba a una afectación respiratoria de forma exclusiva, sino que implicaba una respuesta inflamatoria sistémica. Los eventos tromboembólicos (ETE) son una complicación grave que supone un aumento de la morbimortalidad. Es difícil establecer la frecuencia de estos eventos porque los estudios publicados presentan distintos criterios para identificar los eventos tromboembólicos y distintos protocolos de tromboprofilaxis. Aun así se puede afirmar que los pacientes críticos COVID-19 han presentado tasas más altas de ETE a pesar de la tromboprofilaxis que en el resto de pacientes críticos con neumonías víricas <sup>1,2</sup>.

### RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS PARA EL MANEJO DE LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN:

Dada la escasa evidencia científica al respecto en el paciente COVID-19, que será desarrollada más adelante en este capítulo, preferimos empezar presentando las **recomendaciones y sugerencias** para facilitar su consulta rápida al lector. Consideraremos **recomendaciones** los puntos con mayor apoyo bibliográfico, aunque estén basados generalmente en lo descrito en otras patologías; y como **sugerencias** aquellas afirmaciones basadas en documentos de consenso y estudios con series pequeñas.

#### 1.- MONITORIZACIÓN ANALÍTICA:

- Se **recomienda** la monitorización de marcadores inflamatorios y procoagulantes: *fibrinógeno*, *dímero D* y *ferritina* cada 24-72hs según el protocolo de cada centro<sup>3</sup>.
- Se **sugiere** la realización de *tromboelastografía* (TEG) para la valoración de las alteraciones de la coagulación, tanto la hipercoagulabilidad como la coagulopatía <sup>4</sup>.
- Se **recomienda** la TEG para el diagnóstico de coagulopatía en caso de sangrado en pacientes COVID-19<sup>5,6</sup>.

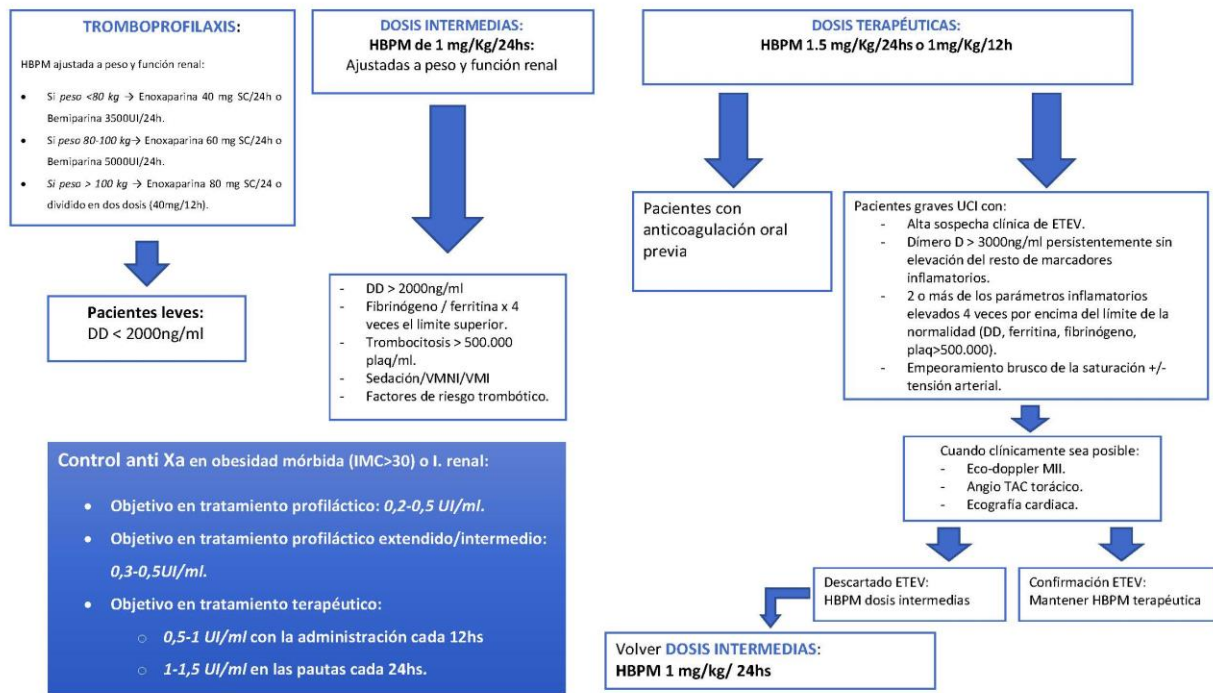
#### 2.- TROMBOPROFILAXIS / ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTE COVID-19:

- Se **recomienda** la **tromboprofilaxis de forma precoz** con HBPM a dosis ajustadas a peso y función renal<sup>3,7</sup>:
  - Si *peso < 80 kg* → Enoxaparina 40 mg SC/24h o Bemiparina 3500UI/24h.
  - Si *peso 80-100 kg* → Enoxaparina 60 mg SC/24h o Bemiparina 5000UI/24h.
  - Si *peso > 100 kg* → Enoxaparina 80 mg SC/24 o dividido en dos dosis (40mg/12h).



- En los pacientes con antecedentes de **trombopenia inducida por heparina (TIH)** se **sugiere** utilizar fondaparina 2,5mg / 24hs<sup>3</sup>.
- Se **sugiere dosis de HBPM intermedias de 1 mg/Kg/24hs** en los pacientes graves ingresados en UCI y/o<sup>3,7</sup>:
  - Elevación **x 4 veces el límite superior de dímero D** (>2000ng/ml), fibrinógeno, ferritina o trombocitosis mayor de 500. 10<sup>9</sup>/L.
  - Sedación o ventilación mecánica no invasiva o ventilación mecánica invasiva.
  - Asociación de 2 o más los siguientes factores: ferritina > 1000ng/ml; PCR> 150mg/L; linfopenia <800x10<sup>6</sup>/L; IL> 40pg/mL; Dímero D >1500ng/mL.
  - Antecedente de enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) sin tratamiento anticoagulante en la actualidad.
  - Antecedentes de patología isquémica arterial.
  - Trombofilia conocida.
  - Cirugía reciente.
  - Terapia hormonal sustitutiva.
  - Cáncer activo.
- Se **sugiere** la utilización de **dosis terapéuticas de HBPM con 1.5 mg/Kg/24hs o 1mg/Kg/12hs** en caso de asociarse varios de los marcadores inflamatorios citados<sup>3</sup> o con datos clínicos de trombosis aún sin confirmación con pruebas diagnósticas:
  - **Dímero D > 3000 ng/ml** que persiste elevado y en disociación del resto de reactantes de fase aguda (PCR, ferritina, etc)<sup>7</sup>.
  - Deterioro clínico que no se justifique de otra forma.
  - Volver a dosis previas si tras pruebas diagnósticas no se confirma EDEV.
- Se **recomienda** utilizar **dosis terapéuticas de HBPM con 1.5 mg/Kg/24hs o 1mg/Kg/12h** en los pacientes con diagnóstico confirmado de EDEV<sup>3,7</sup>.
- En los pacientes con tratamiento anticoagulante por patologías previas al ingreso, se **recomienda** suspender y sustituir por HBPM a dosis terapéuticas.
- Se **sugiere** la **monitorización de antiXa** en pacientes con obesidad mórbida, considerándose como tal todos los pacientes con IMC mayor de 30<sup>3,7</sup>.
  - **Objetivo en tratamiento profiláctico: 0,2-0,5 UI/ml.**
  - **Objetivo en tratamiento profiláctico a dosis intermedias: 0,3-0,5 UI/ml.**
  - **Objetivo en tratamiento terapéutico:**
    - **0,5-1 UI/ml** con la administración cada 12hs
    - **1-1,5 UI/ml** en las pautas cada 24hs.

## HBPM EN PACIENTES COVID EN UNIDAD DE CRÍTICOS



**Figura 1:** Tratamiento con HBPM en pacientes COVID en Unidades de Cuidados Intensivos. HBPM: heparina de bajo peso molecular. VMNI: ventilación mecánica no invasiva. VMI: ventilación mecánica invasiva. DD: dímero D. plaq: plaquetas. MII: Miembros inferiores. ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa. IMC: Índice de masa corporal.

- En los casos de insuficiencia renal con filtrado glomerular menor de 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se **recomienda** la utilización de heparina no fraccionada HNF y monitorización de niveles de antiXa. Se **sugiere** la utilización alternativa de tinzaparina a dosis equivalentes.
- En casos de alto riesgo de sangrado, se **recomienda** la tromboprolifaxis mecánica (medias neumáticas).
- En casos de alto riesgo trombótico se **sugiere** la asociación de tromboprolifaxis farmacológica con mecánica.
- Se **recomienda** la tromboprolifaxis con HBPM a dosis profilácticas en embarazadas. Se recomienda seguir las mismas pautas que con el resto de los pacientes críticos, incluidas las sugerencias de aumento de dosis a intermedias o terapéuticas.
- Se **contraindica** el tratamiento y la profilaxis farmacológica de ETEV en caso de hemorragia o **trombopenia < 30.000x10<sup>6</sup> plaquetas/L**.
- En los casos de alto riesgo de sangrado (escala IMPROVE para hemorragia), se **recomienda** la profilaxis con **métodos mecánicos** (medias neumáticas)<sup>3</sup>.

- En los casos de alto riesgo trombotico **se sugiere** la asociación de métodos mecánicos a la profilaxis farmacológica<sup>3</sup>.

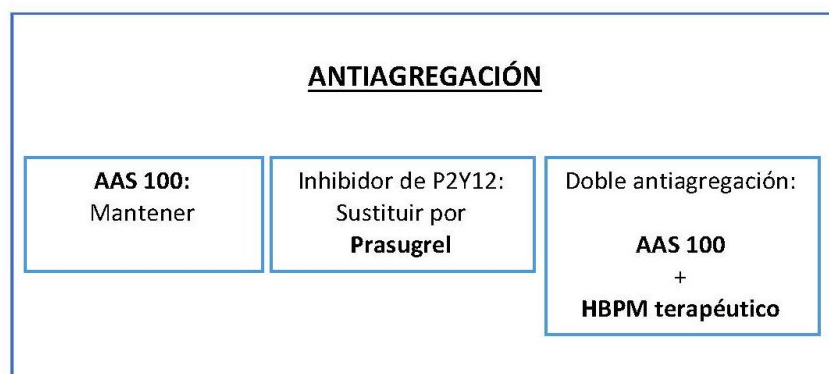
#### RIESGO DE HEMORRAGIA SEGÚN ESTUDIO IMPROVE

Factor de Riesgo	Puntos
Úlcera gastroduodenal activa	4,5
Hemorragia en los 3 meses previos	4
Recuento de plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	4
Edad > 85 años	3,5
Insuficiencia hepática (INR>1,5)	3,5
Insuficiencia renal severa (FG <30mL/min)	2,5
Ingreso UCI/coronaria	2,5
Catéter venoso central	2
Enfermedad reumatológica	2
Cáncer activo	2
Sexo masculino	1
<b>ALTO RIESGO HEMORRAGICO</b>	<b>≥7 PUNTOS</b>

**Figura 2:** Escala IMPROVE para valorar factores de riesgo de sangrado

### 3.- ANTIAGREGACIÓN:

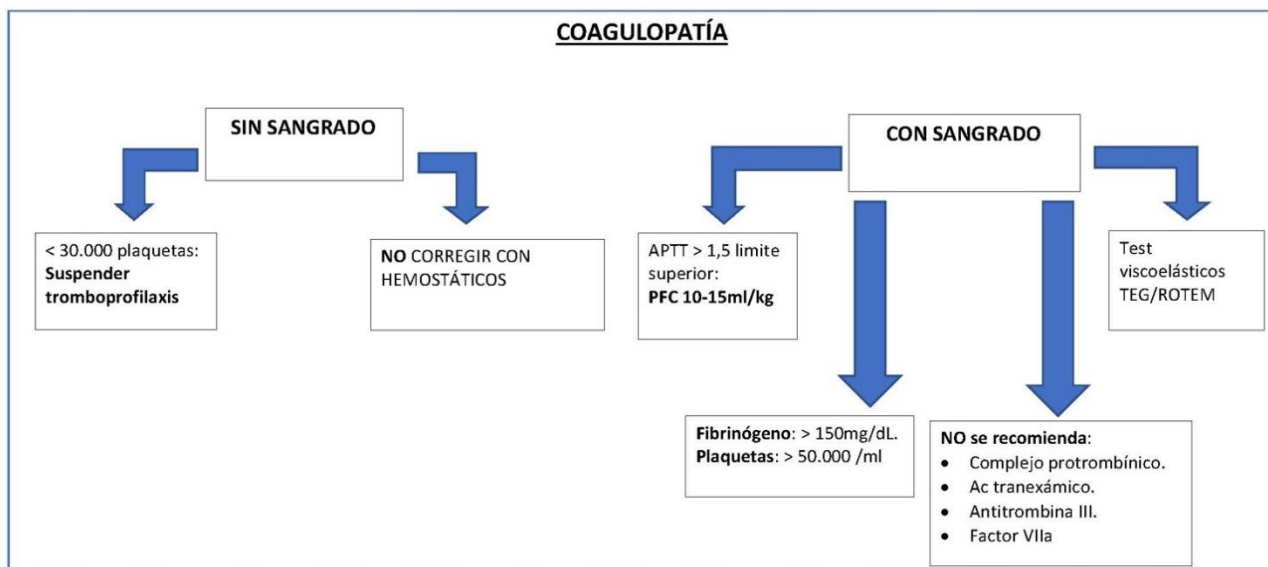
- Los **pacientes antiagregados** con AAS 100 mg, **deben continuar su tratamiento**.
- En los casos en los que sea necesario un inhibidor de P2Y12, se **recomienda** el uso del prasugrel frente al clopidogrel o ticagrelor por interacciones de estos con lopinavir/ritonavir.
- En caso de **doble antiagregación**, se **sugiere** el uso de AAS con anticoagulación con HBPM.



**Figura 3:** Recomendaciones sobre antiagregación en pacientes COVID 19 en UCI.

AAS: Acido Acetil Salicílico. HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular.

#### 4.- COAGULOPATÍA:



**Figura 4:** Recomendaciones de actuación en pacientes COVID 19 con coagulopatía. PFC: Plasma fresco congelado. TEG: Tromboelastograma. ROTEM: tromboelastometría rotacional.

##### *SIN SANGRADO:*

- Se **recomienda** no suspender la profilaxis antitrombótica aunque presenten alteraciones de la coagulación, salvo por sangrado o recuento plaquetario menor de  $30 \cdot 10^9/L$ .
- En caso de alteraciones analíticas de la coagulación se **recomienda** no corregir con hemostáticos, salvo la presencia de sangrado significativo.

##### *CON SANGRADO:*

- En caso de sangrado, se **sugiere** como primera opción la administración de **plasma fresco congelado** a dosis de 10-15ml/Kg en los pacientes con APTT 1,5 veces mayor al límite superior.
- **No se recomienda** administrar complejo protrombínico como primera opción por falta de experiencia y seguridad clínica.
- En caso de hemorragia aguda, se **recomienda** corregir con **fibrinógeno** para mantener niveles de *mayores de 150 mg/dL*.
- Se **recomienda** transfundir **plaquetas** para mantener niveles  $> 50 \cdot 10^9/L$  en caso de hemorragia aguda.
- En caso de hemorragia aguda grave se **sugiere** el apoyo de test viscoelásticos para la administración de fármacos hemostáticos.
- **No se recomienda** el uso de ácido tranexámico salvo con test viscoelástico de hiperfibrinólisis en hemorragia grave.
- **No se recomienda** el uso de antitrombina III ni de factor VIIa.

## COAGULAGULOPATÍA ASOCIADA A COVID-19

### ETIOPATOGENIA

El SARS-CoV-2 utiliza los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE 2) para infectar las células<sup>8</sup>. También lo hace en las células endoteliales donde se produce un daño tisular liberando citocinas (factor de necrosis tumoral TNF-alfa; IL1, IL 2, IL6) que activan la cascada de la coagulación. En la primera fase de la infección, disminuye la ECA 2 por consumo por parte del virus. Eso hace que aumente la concentración plasmática de Angiotensina II que va a producir vasoconstricción, activación plaquetaria y liberación de citocinas<sup>9</sup>.

Por otro lado, tenemos el efecto de los neutrófilos que, además de activar la inflamación, tienen capacidad para activar la coagulación y la trombosis, tanto a nivel local como sistémico<sup>10</sup>.

También se ha demostrado que existe una activación desregulada del complemento con activación plaquetaria y de células endoteliales con aumento del factor tisular y del factor Von Willebrand<sup>11, 12</sup>.

Otro factor importante son las características del paciente y las circunstancias en las que se encuentra. La inmovilidad de los pacientes críticos, junto con las comorbilidades del paciente (oncológicos, pacientes con trombofilias...), la edad o la obesidad sin duda juegan un papel importante en la predisposición a un estado de hipercoagulabilidad<sup>13</sup>.

En un 20-55% de los pacientes críticos de Covid-19 se observa una elevación de dímero D (DD), disminución de plaquetas, disminución de fibrinógeno y aumento del tiempo de protrombina<sup>12,13</sup>.

La elevación del DD se ha asociado a una evolución de la enfermedad a estados más graves con requerimientos de cuidados críticos<sup>14</sup> y a un aumento de la mortalidad<sup>15,16</sup>. Esto parece deberse a la fibrinólisis que se produce en la vía aérea y los alveolos. Esta fibrinólisis extravascular parece ser el mecanismo por el cual invaden las células inflamatorias el tejido pulmonar. Del deterioro de la fibrina se elevan los niveles de dímero D. Esto justifica la correlación con la gravedad de la enfermedad pulmonar y no sólo debido a eventos tromboembólicos<sup>12,17</sup>.

El recuento plaquetario es otro de los parámetros que se está considerando de gravedad. Aunque solo un 5% de los pacientes tienen una trombopenia menor de 100.000 plaquetas, se ha visto que hay una correlación entre la disminución de plaquetas y una evolución hacia una forma grave de la enfermedad e incluso la mortalidad<sup>12,18,19</sup>.

El tiempo de protrombina también se alarga más en los pacientes con peor pronóstico<sup>20</sup>, y, por último, el fibrinógeno que primero aumenta como reactante de fase aguda y en los pacientes con peor pronóstico después baja hasta niveles por debajo de 100 mg/dL<sup>21</sup>.

Todos estos cambios se asemejan a la coagulación intravascular diseminada (CID) que se produce en la sepsis., pero podemos observar algunas diferencias características del Covid-19, como una trombopenia más leve en los estados iniciales. Si la enfermedad evoluciona puede llegar a presentar CID con trombopenias graves<sup>22</sup>.

Las pruebas viscoelásticas de tromboelastografía pueden ser de utilidad para identificar a estos pacientes en estado de hipercoagulabilidad. Al realizarse estos test encontramos un coágulo que no inicia la lisis a los 30 minutos. Junto con la elevación del DD podríamos diagnosticar a los pacientes en situación protrombótica<sup>23</sup>.

## CLÍNICA DE COAGULOPATÍA COVID 19

La manifestación clínica más importante son los eventos tromboembólicos, tanto arteriales como venosos. *Lodigiani* publicó una incidencia del 7,7% de eventos tromboembólicos a pesar de anticoagulación profiláctica. De estos, el 57% eran venosos y el 43% arteriales<sup>24</sup>. La incidencia es mayor en los pacientes ingresados en las unidades de críticos, donde la frecuencia va del 15% al 85% según los estudios<sup>25,26,27</sup>. En el caso del tromboembolismo pulmonar se estima en el 11,6% de los pacientes hospitalizados con COVID 19 a pesar de tromboprofilaxis, que aumenta al 15,7% en UCI<sup>17</sup>. Las autopsias publican hallazgos de trombosis microvascular pulmonar junto con una marcada inflamación (Tian S). Esto se traduce en una clínica de mayores requerimientos de oxígeno y lesiones pulmonares extensas en el TAC.<sup>17</sup>

Alteraciones hematológicas COVID 19		
<b>Dímero D</b>	Elevado: 4-6 veces mayor al rango normal	Aumento de mortalidad
<b>Fibrinógeno plasmático</b>	Elevado: por encima de 5g/dL Puede disminuir en fases tardías	Pronóstico incierto
<b>Tiempo de protrombina</b>	Prolongación moderada (en torno a 15 seg)	Puede suponer aumento de mortalidad
<b>APTT</b>	Mínimas variaciones	
<b>Plaquetas</b>	Variable: normal o disminuido en pacientes críticos	Dudosa relación con el pronóstico y la mortalidad
<b>Antitrombina</b>	Descenso moderado (80% aproximadamente)	No hay relación con el pronóstico
<b>Ferritina</b>	Elevada: 4-6 veces mayor al límite normal	No hay relación con el pronóstico
<b>Linfocitos</b>	Linfopenia: < 1500 linf/ml	Relacionado con gravedad.

**Figura 5.** Alteraciones hematológicas en los pacientes COVID 19.

## TRATAMIENTO

Una vez hechas las recomendaciones y sugerencias en la primera parte del capítulo, para agilizar su consulta, pasamos a describir la justificación en base a la evidencia de las mismas.

Con la teoría de la respuesta inflamatoria como promotora de la coagulopatía por COVID 19, los tratamientos encaminados a disminuirla estarían previniendo los ETEV.

Aun así, es imprescindible la tromboprolifasia con heparina precoz, siendo la primera recomendación en las guías clínicas<sup>28,29,30</sup>. Se ha comprobado una disminución de la mortalidad en los pacientes con elevación de dímero D y tratados con heparina<sup>16</sup>. El efecto antiinflamatorio que se ha visto en la heparina puede ayudar en esto<sup>31,32</sup>.

Sin embargo, las dosis profilácticas parecen no ser suficientes en estos pacientes, en especial en los críticos que mantienen una importante incidencia de trombosis a pesar de la misma. En algunos centros recomiendan unas dosis algo más elevadas que llaman intermedias sin llegar a ser dosis terapéuticas. No se recomiendan de forma generalizada. La identificación de los pacientes que pueden beneficiarse de estas dosis más elevadas es fundamental para optimizar el tratamiento reduciendo los riesgos de sangrado. La elevación de marcadores inflamatorios, así como factores individuales del paciente parece ser útil para ello<sup>12,13</sup>.

La realización de analíticas con la determinación de DD, tiempo de protrombina, fibrinógeno y recuento plaquetario son recomendadas para valorar el riesgo de evolución de los pacientes hacia cuadros más graves, ingreso en UCI y para orientar en el tratamiento con heparina<sup>3,12,13,30,33</sup>. A esto se le deben añadir los factores de riesgo individuales del paciente como la obesidad, el reposo y patologías previas procoagulantes (alteraciones protrombóticas, patología oncológica ...).

El *Documento de Consenso de la SEDAR y la SEMICYUC* recoge las recomendaciones sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes con COVID 19<sup>3</sup>. Se sugiere **dosis intermedias de HBPM de 1mg/kg/día** en aquellos pacientes graves de UCI con elevación de dímero D, fibrinógeno, ferritina 4 veces por encima del valor normal, o con trombocitosis mayor de 500. 10<sup>9</sup> plaquetas/L. El **tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas** debe ser precoz en caso de presentarse ETE con diagnóstico de imagen o con la sospecha clínica. Se deben realizar pruebas diagnósticas en cuanto la situación clínica lo permita y si esta sospecha finalmente se descarta, se debe volver a las dosis intermedias<sup>3</sup>.

Las mujeres embarazadas deben tratarse con HBPM a dosis profilácticas siempre que no exista contraindicación por el estado procoagulante que supone el embarazo. En caso de ingreso en UCI se debe seguir las mismas pautas que con el resto de los pacientes<sup>3</sup>.

Es importante el ajuste de las dosis según peso y función renal. En los casos de obesidad (IMC > 30) o insuficiencia renal, puede ser necesario ajustar las dosis de HBPM con determinaciones del antiXa a las 4h de la administración de la heparina. Si existe dificultad para su ajuste de dosis, valorar cambiar a HNF o a tinzaparina en insuficiencia renal<sup>3</sup>.

Los casos graves de la enfermedad pueden evolucionar hacia CID, con trombopenia y coagulopatía<sup>12</sup>. En principio no está recomendado corregir salvo sangrado o trombopenia menor de 30.000 plaquetas/ml. Si presenta sangrado se deben evitar hemostáticos como complejo protrombínico, ácido tranexámico o factor VIIa debido a la falta de experiencia y a la posibilidad complicaciones protrombóticas que puedan asociar. Si fuese necesario por sangrado, se recomienda corregir la coagulopatía con plasma fresco congelado (15-20ml/kg), fibrinógeno para obtener niveles por encima de 150mg/dL y transfusión de plaquetas con de trombopenia menor de 50.000 plaquetas/ml<sup>5</sup>.

Se sugiere el uso de test viscoelásticos para guiar estas transfusiones ya que han demostrado ser eficaces en otros tipos de hemorragias, aunque aún no se tiene evidencia en el caso de los pacientes COVID 19<sup>5,6,7</sup>.

Otro caso de especial consideración son los pacientes que requieren asistencia con membranas de oxigenación extracorpórea (ECMO). Estas asistencias suponen un aumento de los factores inflamatorios y coagulantes por lo que deben tratarse con HNF para evitar eventos tromboembólicos. Pero a su vez se ha visto como complicación habitual el sangrado de estos pacientes, con altos requerimientos de hemocomponentes. La situación hemostática de estos pacientes es un proceso dinámico que durante la terapia ECMO donde pasa de tener inicialmente un componente más protrombótico para evolucionar a un estado más hemorrágico por consumo de componentes<sup>34</sup>.

## CONCLUSIONES:

- La Infección por SARS-COV2 es una enfermedad que presenta un componente de alteración de la coagulación que se comporta de forma distinta a la clásica coagulopatía asociada a sepsis.
- La incidencia de complicaciones trombóticas, en especial venosas, es más alta que en otras neumonías víricas, en especial en los pacientes críticos donde hay una importante prevalencia a pesar de anticoagulación profiláctica.
- El dímero D, fibrinógeno y los niveles de plaquetas parecen tener relación con el riesgo protrombótico y la evolución de estos pacientes.
- Se debe realizar trombopprofilaxis con heparina de forma precoz, preferentemente HBPM.
- En los casos con criterios de gravedad se puede aumentar las dosis a unas dosis intermedias.
- Se debe iniciar anticoagulación terapéutica en caso de sospecha o confirmación de ETEV.
- Se deben realizar estudios de imagen para el diagnóstico cuando sea posible.
- Pueden ser útil los test viscoelásticos para valorar el riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas y para guiar la terapia en caso de sangrado con coagulopatía.
- En caso de necesitar terapia de ECMO, valorar realizar las técnicas invasivas que se requieran de forma precoz, monitorizar la anticoagulación realizada con heparina y vigilar tanto las complicaciones trombóticas como hemorrágicas que se pueden presentar por asociación de factores hemorrágicos y trombóticos por la infección por COVID 19 con la terapia de ECMO.



## BIBLIOGRAFIA:

1. Marchandot B, Trimaille A, Curtiaud A, Matsushita K, Jesel L, Morel O.J. Thromboprophylaxis: balancing evidence and experience during the COVID-19 pandemic. *Thromb Thrombolysis*. 2020 Nov;50(4):799-808.
2. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S, Shojaei F Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Med*. 2020 3;9(8):2489.
3. Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020; 67(7):391-399.
4. Tsantes AE, Tsantes AG, Kokoris SI, Bonovas S, Frantzeskaki F, Tsangaris I, et al. COVID-19 Infection-Related Coagulopathy and Viscoelastic Methods: A Paradigm for Their Clinical Utility in Critical Illness. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Oct 14;10(10):817.
5. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 22;2016(8):CD007871.
6. Rubulotta F, Soliman-Aboumarie H, Filbey K, Geldner G, Kuck K, Ganau M. Technologies to Optimize the Care of Severe COVID-19 Patients for Health Care Providers Challenged by Limited Resources. *Anesth Analg*. 2020; 131(2):351-364.
7. Vilches A, Fernández B, Rosado B, Díaz C, Guillén C, Fernandez C, et al. Tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes COVID-19. Grupo Madrileño de Trombosis. Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia. Septiembre de 2020
8. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020;92:595–601.
9. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020 Jun;46(6):1105-1108.
10. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020 Jul;50(1):54-67.
11. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020 Oct;25(5):471-478.
12. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 Sep;48(9):1358-1364
13. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berl)*. 2020 Nov 18;7(4):357-363.
14. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369: m1966.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–47.
17. Marchandot B, Trimaille A, Curtiaud A, Matsushita K, Jesel L, Morel O. Thromboprophylaxis: balancing evidence and experience during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Nov;50(4):799-808.

18. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020. Jul;506:145-148.
19. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1469–72.
20. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D<sup>2</sup>, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-1099.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
22. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020 Jun 4;135(23):2033-2040.
23. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlaer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis shutdown correlates to thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg* 2020. Aug;231(2):193-203.
24. 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;191:9–14.
25. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191: 145–7.
26. Klok FA, Kruip MJHA, Van Der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020; 191: 148–150.
27. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, Cai L (2020) Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):181-183.
28. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
29. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT, Bankhead-Kendall BK, Bittner EA, Chang MG. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care*. 2020 Sep 16;24(1):559.
30. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID -19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026.
31. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost* 2017;117:437–44.
32. 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* 2020 Apr 3:1-4
33. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Bouteille D, Raffi F, Néel A, Lecomte R. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):211-216
34. Yusuff H, Zochios V, Brodie D Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2020 Aug;66(8):844-846.



## TRATAMIENTO MÉDICO NUTRICIONAL EN PACIENTE CRÍTICO

### SARS-COV-2

**Autores:** Dra. Ana Isabel Peral García, Dra. Fátima Martínez, Dr. Roberto Siljeström, Dra. Andrea Albajar.

#### 1. Ideas clave en la nutrición del paciente crítico infectado por COVID-19

El paciente crítico infectado por SARS-CoV-2 presenta un **alto riesgo de malnutrición**. Esto es debido tanto a los procesos catabólicos propios de la enfermedad crítica como a las características clínicas del síndrome clínico causado por COVID-19 y las frecuentes comorbilidades asociadas en estos pacientes. La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) ha publicado una guía clínica para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 en la que se recomienda considerar la terapia nutricional como un aspecto relevante en el manejo clínico integral de estos enfermos<sup>1</sup>.

La estancia en UCI, especialmente si es de larga duración, se asocia a una pérdida considerable de masa muscular y alteraciones funcionales, las cuales a su vez conllevan un deterioro en la calidad de vida y una morbilidad considerable tras el alta<sup>2</sup>. La síntesis de proteínas necesarias para los procesos inmunológicos moviliza aminoácidos procedentes del músculo esquelético, produciéndose un estrés catabólico en pacientes que poseen una reserva muscular reducida. El paciente con SARS-CoV-2 presenta con frecuencia morbilidades asociadas a desnutrición y sarcopenia, como diabetes, enfermedades cardiovasculares u obesidad, y es habitual la coexistencia de varios factores de riesgo en pacientes polimórbidos<sup>3</sup>. Por último, los pacientes COVID-19 presentan síntomas gastrointestinales como náuseas (1-32%), vómitos (1-32%), diarrea (2-73,3%) y dolor abdominal (2,2-29%) durante el curso de la enfermedad<sup>4</sup>, lo cual, unido a la necesidad de oxigenoterapia, conlleva a menudo días de ayuno antes del ingreso en UCI. Todo ello genera un elevado riesgo nutricional en los pacientes SARS-CoV-2, debido a la reducción de la ingesta, los cambios catabólicos que afectan sobre todo al músculo esquelético y la disminución de la movilidad<sup>2</sup>.

En un estudio publicado en mayo 2020, se evaluó la prevalencia de riesgo nutricional y malnutrición en pacientes ingresados por Covid-19 en un hospital terciario, mediante las herramientas de cribado nutricional *Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002)* y *Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)*, modificadas para este tipo de pacientes (Tablas 1 y 2), tanto en Unidades de Cuidados Intermedios, de Cuidados Sub-Intensivos, UCIs y Unidades de Rehabilitación. Si bien solo el 17% de los pacientes evaluados estaban ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, la prevalencia de riesgo nutricional con NRS-2002 score  $\geq 3$  fue del 95,7% en UCI y 92,3% en Unidades de Rehabilitación, significativamente superior a la prevalencia en otras Unidades de hospitalización, con diferencias también significativas respecto al resto de Unidades<sup>5</sup>.

Se sabe también que los pacientes con SARS-CoV2 presentan un hipermetabolismo muy marcado<sup>6</sup>. Durante la fase crítica de la enfermedad se puede llegar a perder hasta 1 kg de masa muscular al día. Esta pérdida de masa muscular y grasa se asocia a mayor riesgo de complicaciones infecciosas y mortalidad en pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica<sup>2</sup>.

<b>Tabla 1.</b> <b>Herramientas de cribado nutricional. NRS-2002 modificado para pacientes hospitalizados COVID</b>		
Crterios originales NRS-2002	Crterios modificados	Score modificado
Pérdida involuntaria de peso >5% en los últimos 3 meses	Pérdida calculada de peso en 1 mes usando peso previo a la hospitalización (PP-1m)	PP-1m <5%, score 0 PP-1m ≥5%, score 3
IMC <20.5 ó 18.5	Calculado según peso y altura medido o referido	IMC >20.5, score 0 18-20.5, score 2 <18.5, score 3
Ingesta la semana previa <75, 50 ó 25% de los requerimientos normales	Ingesta de la dieta hospitalaria prescrita el día previo, incluidos snacks y suplementos	Ingesta actual referida a la ingesta previa: >75%, score 0 51-75%, score 1 25-50%, score 2 <25%, score 3
Severidad de la enfermedad	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >300, score 0 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 200-300 (SDRA leve), score 1 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 100-200 (SDRA moderado), score 2 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100 (SDRA grave), score 3
EPOC Neumonía severa Pacientes críticos (APACHE 10) Edad ≥70 años Presencia de riesgo nutricional	Score ≥3	≥70 años, score 1

<b>Tabla 2.</b> <b>Herramientas de cribado nutricional. Criterios diagnósticos de malnutrición. Modificación del GLIM para pacientes hospitalizados COVID</b>		
Crterios fenotípicos originales	Crterios modificados	Presencia de criterios
Pérdida involuntaria de peso >5% en los últimos 6 meses o >10% en más de 6 meses	Pérdida calculada de peso en 1 mes usando peso previo a la hospitalización (PP-1m)	PP-1m ≥5%, score 3
Bajo IMC: < 20 en < 70 años, o < 22 en ≥70 años	Sin modificar	Sin modificar
Disminución de masa muscular según técnicas validadas de medida de la composición corporal	Criterio no utilizado por razones de higiene y seguridad	No evaluado
Crterios etiológicos originales	Crterios modificados	Presencia de criterios
Reducción de ingesta o asimilación ≤50% de los requerimientos > 1 semana, o cualquier patología GI que altere asimilación o absorción	Ingesta de la dieta hospitalaria prescrita el día previo, incluidos snacks y suplementos La patología GI, si está presente, es aguda y por tanto no se considera	
Carga de enfermedad/inflamación	PCR (no valorable < 0,5 mg/dL)	

En pacientes críticos COVID-19 se ha observado por calorimetría indirecta (CI) un **hipermetabolismo persistente** y una amplia variabilidad en el gasto energético (GE) medido que se prolonga más allá de 7-10 días durante el ingreso en UCI, tal y como se ha visto en otras condiciones patológicas como sepsis o trauma<sup>6</sup>. Así mismo, aunque algunos protocolos como el de la Comunidad Autónoma de Madrid recomiendan ajustar la terapia nutricional teniendo en cuenta la presencia de complicaciones que suponen una situación de estrés metabólico<sup>7</sup>, se ha visto que el GE medido no se relaciona significativamente con la severidad del daño de órganos, y resulta afectado solo en pequeña medida por la relajación neuromuscular y la posición en prono<sup>6</sup>.

Por otra parte, el paciente crítico COVID-19 a menudo ingresa en UCI después de días incluso semanas de enfermedad y ayuno en su domicilio o en planta de hospitalización. Además, la hipoxemia severa, la acidosis y el shock retrasan el inicio de la nutrición enteral. Por ello, existe un **riesgo aumentado de síndrome de realimentación**<sup>8</sup> (SR) según criterios de la ASPEN (**Tabla 3**)<sup>9</sup>.

Se conoce como **Síndrome de Realimentación** el conjunto de alteraciones metabólicas y electrolíticas derivado de la reintroducción y/o el incremento en la provisión de calorías tras un periodo de aporte calórico deficiente o ausente, sea cual sea la fuente calórica, dieta oral, nutrición enteral (NE) o parenteral (NP)<sup>9</sup>. *Hipofosfatemia, hipocalemia e hipomagnesemia* pueden presentarse en el SR, aunque, por ser en general una alteración menos frecuente, la *hipomagnesemia* se considera el desequilibrio más característico. Fisiopatológicamente, estas alteraciones son debidas a la secreción de insulina secundaria a la realimentación cuando existe ya una depleción en los niveles corporales totales de estos electrolitos. La secreción de insulina conlleva una desviación intracelular de fósforo y magnesio para compensar la demanda de fosforilación de la glucosa y por estímulo directo de la ATPasa2, produciendo una caída de niveles séricos incluso cuando estos pueden estar normales tras el ayuno. Aún se desconocen los mecanismos implicados en la hipomagnesemia.

La depleción de fósforo, componente esencial del ATP, puede generar disfunción de la musculatura respiratoria, disminución de la contractilidad cardíaca y arritmias, así como una disminución del 2,3 DPG y una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La hipopotasemia puede producir debilidad muscular, depresión respiratoria y arritmias. De igual manera, en el SR puede estar implicado un déficit de tiamina, cuyo papel en las vías metabólicas de la glucosa hace posible la aparición de encefalopatía, acidosis láctica, fallo cardíaco y vasodilatación sistémica.

Otros desafíos en la nutrición del paciente crítico COVID-19 son los cambios en la motilidad intestinal y la absorción de nutrientes. Más del 50% desarrollan hipomotilidad intestinal, con signos clínicos y/o radiológicos<sup>10</sup>, y 4% de ellos presentan isquemia intestinal en la laparotomía exploradora<sup>11</sup>. Entre los factores que pueden contribuir a la intolerancia a la NE están los vasopresores, sedantes y opioides y las alteraciones GI propias de la infección por SARS-CoV-2<sup>11</sup>.

Sin embargo, la intolerancia es superior a la encontrada en otras poblaciones de pacientes con requerimientos elevados de sedación como los quemados. Además, aun cuando la motilidad intestinal esté conservada, con o sin tratamiento farmacológico, se ha visto, mediante el test de absorción de acetaminofeno, que hay un déficit de absorción intestinal en estos pacientes<sup>12</sup>.

<b>Tabla 3.</b> <b>Criterios de consenso de la ASPEN para identificación de adultos con Riesgo de Síndrome de Realimentación</b>		
	Riesgo moderado: necesidad de 2 criterios	Riesgo alto: necesidad de 1 criterio
IMC	16-18.5	<16
Pérdida de peso	5% en 1 mes	7.5% en 3 meses o >10% en 6 meses
Ingesta calórica	Ninguna o despreciable en 5-6 días ó <75% de requerimientos estimados durante >7 días en la enfermedad aguda ó <75% de requerimientos estimados durante 1 mes	Sin modificar
Alteración de niveles séricos de K, P o Mg previas	Mínimamente bajos o normales en el momento actual o recientes niveles bajos que han requerido suplementos mínimos o en dosis única	Niveles moderada o severamente bajos o levemente bajos o normales con recientes niveles bajos que han precisado dosis considerables o múltiples de suplementos
Pérdida de grasa subcutánea	Moderada	Severa
Pérdida de masa muscular	Moderada	Severa
Comorbilidades	Enfermedad moderada	Enfermedad severa

Por último, es evidente que, al igual que cualquier otra intervención en los pacientes con COVID-19, la nutrición está sujeta a los principios básicos de "*clustering*" o agrupamiento de cuidados para minimizar la exposición del personal sanitario, así como a los protocolos de Medicina Preventiva de cada centro.

En caso de requerir la colaboración de los Servicios de Endocrinología y Nutrición, el acceso de estos a las UCIs COVID es limitado, por cuestiones pragmáticas, por lo que su valoración debe estar muchas veces basada en datos aportados por los familiares, vía telefónica o telemática, y por el intensivista encargado del caso<sup>13</sup>.

El soporte nutricional del paciente crítico infectado por COVID-19 constituye un reto para el intensivista. Una adecuada evaluación y monitorización del estado nutricional es necesaria una vez que el paciente ingresa en UCI<sup>1</sup>. Se sabe que la implementación de protocolos de soporte nutricional contribuye a disminuir la estancia hospitalaria, la tasa de infección nosocomial, los días de VM y la mortalidad a los 28 días<sup>1,14</sup>.

## 2. Requerimientos nutricionales

Todo paciente crítico cuya estancia en UCI sea mayor de 48 horas debe ser considerado en riesgo de malnutrición<sup>2</sup>. Además, es importante conocer los requerimientos nutricionales específicos del paciente crítico COVID para evitar los riesgos asociados a sobre e infra-alimentación. Por un lado, la sobrealimentación puede dar lugar a un SR, alteraciones metabólicas como hipertrigliceridemia, hiperglucemia y alteraciones hidroelectrolíticas, hipercapnia o esteatosis hepática; por otro, la subalimentación puede derivar en debilidad muscular y dificultades en el destete respiratorio<sup>15</sup>.

### 2.1. Requerimientos calóricos

La Guía ESPEN de práctica clínica para el manejo nutricional de los pacientes con SARS-CoV-2 sugieren el uso de CI para la determinación del gasto energético solo cuando se pueda garantizar la esterilidad del sistema de medida y la seguridad del personal sanitario<sup>1</sup>. Cuando la CI no está disponible, recomienda el uso del consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) del catéter de arteria pulmonar o de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>) derivado de algunos respiradores para el cálculo del GE<sup>2</sup>. Dado que el uso de CI no está extendido en las UCIs, que la mayoría de los respiradores carecen de módulo para determinación de VO<sub>2</sub>, y que la mayoría de los pacientes ya no tienen catéter de arteria pulmonar, recomiendan el uso de ecuaciones predictivas del objetivo de aporte calórico mediante fórmulas basadas en el peso<sup>1</sup>. Las guías de la ASPEN<sup>13</sup>, y la Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition (AuSPEN)<sup>16</sup> recomiendan el uso de ecuaciones basadas en el peso en lugar de la CI, con la finalidad de disminuir el riesgo de infección del personal de salud.

Teniendo en cuenta las fases de la enfermedad crítica según la ESPEN<sup>1</sup> (Figura 1), **en los primeros días de la fase aguda de la enfermedad**, hasta el día 3, se recomienda una *dieta hipocalórica*, con un aporte que no supere el 70% del objetivo establecido, **15-20 kcal/kg de peso actual/día**, para evitar la sobrealimentación, ya que en esta fase hay una producción endógena de nutrientes. **A partir del día 4** se administrará una *dieta isocalórica*, cercana al aporte objetivo, progresando a **25 kcal/kg de peso actual/día, hasta 30 kcal/kg de peso actual/día** en la **fase crónica de anabolismo y recuperación**. Se recomienda utilizar el peso corporal ajustado en los pacientes con sobrepeso y obesidad (por ejemplo, peso corporal ideal + 25 % del peso real)<sup>13</sup>, y no pasar de 25 Kcal/peso ajustado/día en la fase crónica. En IMC ≥ 40, la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) recomienda utilizar el peso ideal.

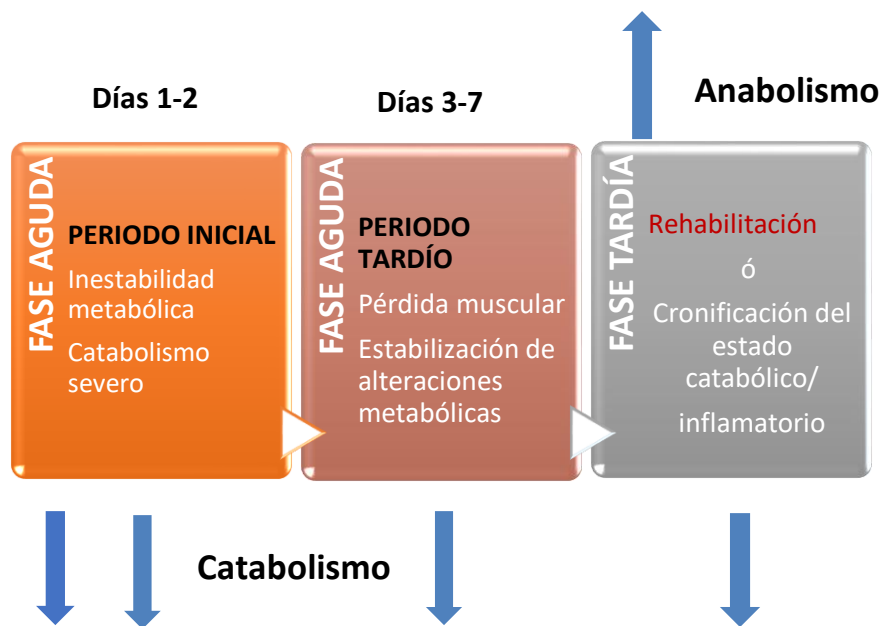
**El aporte de calorías del propofol debe considerarse como fuente de energía lipídica** ya que muchas veces puede superar más del 10 % del total de calorías administradas<sup>13,16</sup>.

### 2.2. Requerimientos proteicos

Al igual que el aporte calórico, el aporte proteico debe ser progresivo, **desde 1,2 g/kg/día en la fase aguda inicial, hasta 1,8-2 g/kg/día en la fase anabólica**<sup>1,17</sup>. En los pacientes con obesidad se recomienda el aporte de 1,3 g/kg/día utilizando el peso corporal ajustado, o un aporte de 2,0 g/kg de peso ideal/día en los pacientes con IMC de 30-40 kg/m<sup>2</sup>, y hasta 2,5 g/kg de peso ideal/día en los pacientes con IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup><sup>17</sup>.

En pacientes bajo Terapia Renal Sustitutiva (TRS) debe aumentarse el aporte proteico a 2-2.5g /Kg peso actual/día para compensar las pérdidas de aminoácidos con la ultrafiltración.

**Figura 1.** Fases de la enfermedad crítica según la Guía ESPEN de nutrición en el paciente crítico



### 2.3. Requerimientos de grasas y carbohidratos

La Guía ESPEN recomienda una ratio de energía procedente de grasas y carbohidratos 50:50 en paciente con ventilación mecánica o insuficiencia respiratoria, y 30:70 en pacientes sin insuficiencia respiratoria<sup>1</sup>.

Algunos autores proponen el aporte específico de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga Omega-3 (Omega-3 PUFAs) en fórmulas enriquecidas como una intervención potencial en la nutrición de pacientes COVID-19<sup>18,19</sup>. Esto es debido a que los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA) ejercen un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador y son precursores de resolvinas/protectinas, capaces de atenuar la replicación del virus de la gripe en estudios experimentales<sup>20</sup>. Se especula sobre la posibilidad de que la administración oral o IV de dichos lípidos bioactivos podría potencialmente reducir la severidad y/o mejorar la recuperación en la infección por COVID-19<sup>21,22</sup>. La guía ESPEN para nutrición en pacientes críticos analiza una serie de estudios en los que se concluye que el uso de fórmulas enterales enriquecidas con ácidos grasos omega-3 disminuye el tiempo de ventilación mecánica, la estancia y mortalidad en pacientes con ALI y ARDS, y presenta los resultados de un metanálisis con una tendencia favorable en la oxigenación. Numerosos estudios llegan a conclusiones igualmente favorables al uso de emulsiones lipídicas parenterales enriquecidas con EPA+DHA basadas en aceite de oliva y aceite de pescado en diferentes combinaciones<sup>2</sup>.



## 2.4. Requerimientos de micronutrientes: vitaminas y oligoelementos

Se sabe que algunos déficits de micronutrientes, como el de **vitamina A o D**, se asocian a enfermedades virales, y el pronóstico de estas en general es peor en caso de niveles bajos o ingesta pobre de **vitamina A, E, B6, B12, Zn y Se**. Hasta nuestro conocimiento, no se sabe en el momento actual si esto es así en el caso concreto de pacientes infectados por COVID-19 o determina su pronóstico. No obstante, se ha propuesto que micronutrientes como las **vitaminas A, D, C y el grupo B, así como Se, Zn y Fe** sean especialmente considerados en el aporte de micronutrientes en el paciente COVID-19<sup>18</sup>.

Puesto que hay riesgo de SR, en algunos protocolos se recomienda la administración de **tiamina 100-300 mg/d durante 3-7 días**.

## 3. Estrategia nutricional

Existen en la mayoría de los centros Unidades de Cuidados Respiratorios para pacientes que requieren oxigenoterapia de alto flujo. El ingreso en UCI está a menudo reservado para aquellos que precisan intubación y ventilación mecánica. Por ello, este apartado está dedicado a estos últimos, y sólo en el apartado 3.5 se hace mención a la estrategia nutricional en el período pre-intubación.

### 3.1. Inicio de la alimentación

Se debe iniciar **NE precoz en las primeras 24-36 horas de ingreso en UCI, o en las primeras 12 horas tras la intubación e inicio de la ventilación mecánica**<sup>13</sup>. Tanto la Guía ESPEN<sup>1</sup> como la ASPEN<sup>11</sup> recomiendan iniciar la nutrición, siempre que sea posible, por vía enteral, siguiendo así las recomendaciones estándar para el paciente crítico<sup>2,17</sup>. Varios metanálisis han demostrado que la NE precoz disminuye la mortalidad y la tasa de infecciones respecto a controles en los que la dicha nutrición fue retrasada u omitida<sup>23</sup>. La posición prono no es contraindicación ni limitación para el uso de NE<sup>1,24</sup>.

La NE debe ser retrasada por **contraindicación en casos de shock no controlado** con necesidad de dosis crecientes de vasopresores, y en **hipoxemia, hipercarbia o acidosis severa**<sup>1</sup>. Aunque es segura en la mayoría de los casos, debe ser utilizada con precaución en pacientes con dosis estables de aminas vasoactivas. **Puede ser iniciada a dosis tróficas tan pronto como la situación de shock esté bajo control**, con vigilancia de los signos de isquemia intestinal, si bien esta es infrecuente en el contexto de shock<sup>25</sup>, **así como en los casos de hipoxemia estable o hipercapnia y acidosis permisiva o compensada**<sup>1</sup>.

La **NE no debe iniciarse** en aquellos pacientes con un volumen de residuo gástrico (**VRG**) superior a **300 ml el las 6-12 h previas**. Debe ser interrumpida en casos de intolerancia por náuseas, diarrea o distensión abdominal, dolor abdominal no justificado, dilatación de asas con niveles hidroaéreos y pneumatosis intestinal, si bien las primeras de estas complicaciones deben tratarse siguiendo las pautas habituales en las Unidades de Cuidados Críticos.

**Se debe iniciar NP precoz** tan pronto como sea posible en aquellos **pacientes en que la NE no esté indicada**, evitando el uso de dosis plenas en las fases precoces de la enfermedad. En los pacientes con importante afectación gastrointestinal por COVID-19, la NE puede no ser de elección, considerándose en estos casos la NP y pasar a NE cuando la clínica GI haya cedido<sup>13</sup>. En aquellos casos en que no se alcance el 60% del objetivo calórico proteico establecido para cada una de las fases de la enfermedad, se procederá a la administración de NP complementaria (NPC), tal y como se recomienda en la Guía para el paciente crítico<sup>2</sup>.

Como en el paciente crítico en general, la NE de ser administrada de manera continua, no en bolus<sup>2,17</sup>. Se seguirán las indicaciones farmacéuticas para la correcta administración de medicación concomitante.

### **3.2. Vía de administración. Colocación de sonda**

A menudo se coloca una sonda nasogástrica (SNG) u orogástrica (SOG) en el momento de la intubación, de manera que se puede utilizar esta vía para el inicio de la NE. Si no se coloca en este momento aprovechando la relajación neuromuscular, se debe tener en cuenta que la inserción de la SNG puede inducir tos y se considera un procedimiento generador de aerosoles, por lo que se recomienda tapar la boca del paciente durante el procedimiento. Se hará *clustering* de cuidados para la confirmación radiológica de la posición de la sonda al mismo tiempo que se realiza la placa de tórax.

En pacientes con riesgo de aspiración, o en los casos en los que, a pesar del tratamiento con procinéticos, persista intolerancia a la NE por SNG, se recomienda utilizar una sonda post-pilórica, naso-yeyunal (SNY), si bien se ha visto que no disminuye significativamente el riesgo de aspiración y tiende a moverse de su posición correcta, especialmente en el prono<sup>26</sup>. La técnica de inserción supone, como se ha citado previamente, un desafío en el paciente COVID-19, y aumenta la exposición del personal médico y enfermería. Se debe realizar la inserción a pie de cama, evitando en estos pacientes el control fluoroscópico u endoscópico, para lo cual la FDA ha aprobado el control electromagnético con el fin de comprobar la posición correcta<sup>13</sup>.

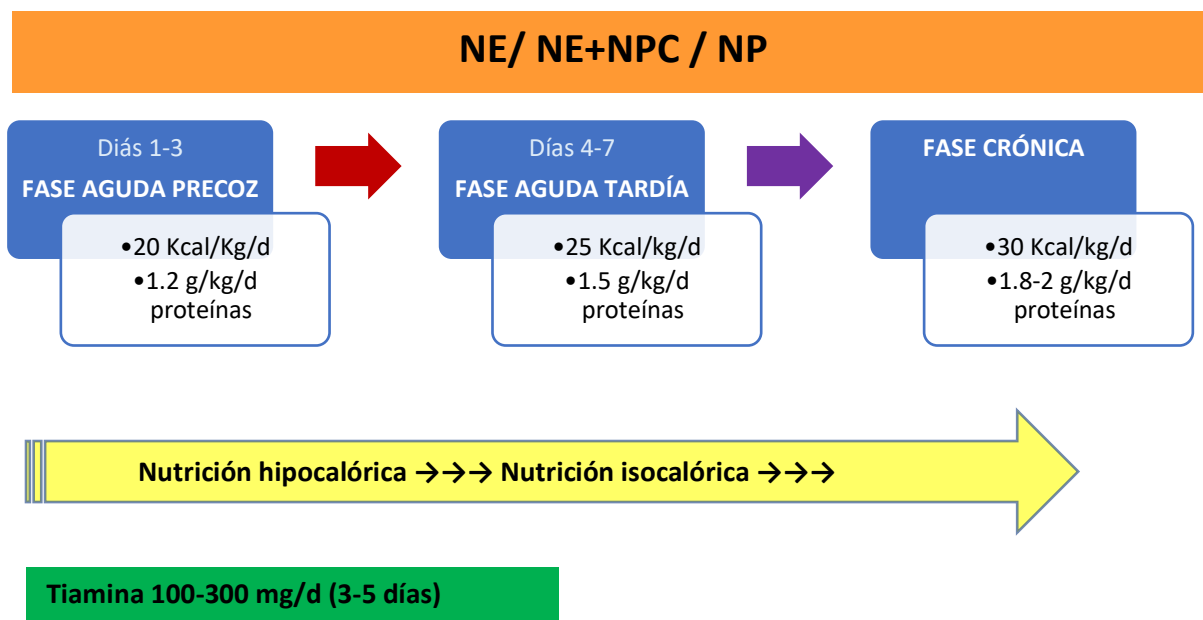
### **3.3. Objetivo nutricional, dosis y ajustes**

Una vez estabilizado el paciente, se debe comenzar con una NE trófica, e ir aumentando la dosis progresivamente según tolerancia, teniendo en cuenta que durante la primera semana (fase aguda de la enfermedad) se debe realizar una nutrición hipocalórica, y no exceder el 70-80 % del aporte calórico objetivo, unas 15-20 kcal/kg de peso actual, tal y como se presenta en la Figura 2.

De igual modo, el aporte proteico se irá incrementando de manera paulatina, comenzando por 1,2 hasta 1,8 al final de la primera semana. Solo en la fase crónica de rehabilitación, caracterizada por el anabolismo, se administrará una dosis de proteínas de 1,8-2 g/kg. Se han propuesto diferentes y complicadas fórmulas de cálculo en pacientes obesos, según el IMC. La pauta más sencilla nos parece la propuesta por la ESPEN<sup>1</sup>, que utiliza el peso corporal ajustado calculado como (peso actual-peso ideal) x 0,33.

Se deberán tener en cuenta los *aportes calóricos no nutricionales*, fundamentalmente el **propofol**, pero también en las **soluciones de dextrosa** utilizadas para diluir medicación o con otros fines, **clevidipino y citrato**. En pacientes bajo TRS debe aumentarse el aporte proteico a 2-2.5g /Kg peso actual/día para compensar las pérdidas de aminoácidos con el ultrafiltrado.

Figura 2. Dosis y ajuste de la nutrición según las fases de la enfermedad crítica según la ESPEN.



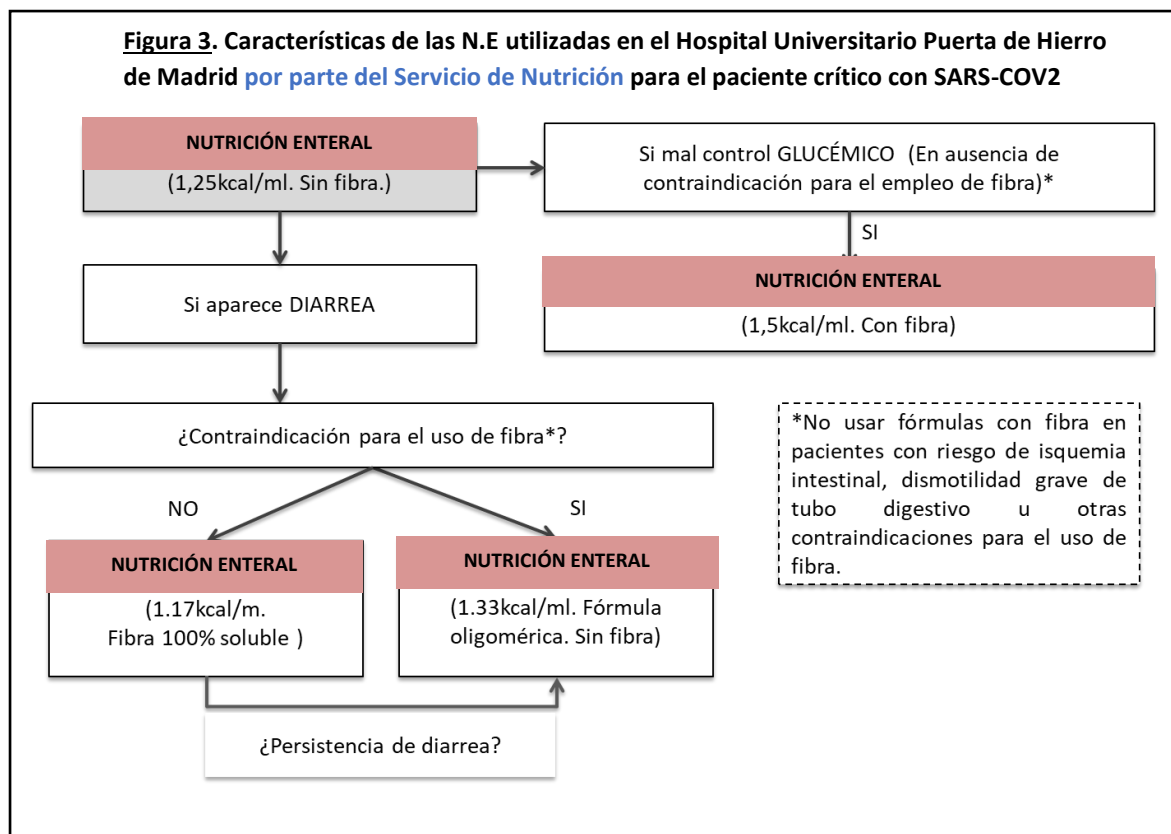
### 3.4. Selección de la fórmula

La guía ASPEN para COVID-19 recomienda comenzar la NE con una **fórmula estándar polimérica hiperproteica (>20% proteínas) durante la fase aguda** de la enfermedad y considerar la introducción de la fibra una vez que el paciente no precise aminas vasoactivas<sup>13</sup>, por el riesgo que esto conlleva de isquemia intestinal. Se deben utilizar fórmulas sin fibra en aquellos pacientes que presentan sintomatología GI por COVID.

La fibra dietética, tanto soluble como insoluble, puede disminuir el sobrecrecimiento de microorganismos en la luz intestinal y la translocación bacteriana. La síntesis de ácidos grasos de cadena corta por las bacterias intestinales a partir de la fermentación de la fibra soluble sería el principal responsable del efecto trófico.

Cada centro debe ajustar sus protocolos a las fórmulas disponibles. Presentamos en la *Figura 3* el protocolo básico de NE en el paciente crítico COVID en nuestro centro por parte del Servicio de Nutrición, que comienza con una fórmula polimérica, moderadamente hipercalórica (1,25kcal/ml) e hiperproteica, sin fibra. En caso de mal control glucémico, pasamos a una dieta con fibra, ya que esta retrasa la absorción de la glucosa. Si a lo largo del proceso el paciente presenta diarrea como complicación de la NE, cambiamos a una fórmula oligomérica o con fibra, según existan o no contraindicaciones para el uso de esta.

Se ha sugerido que el uso de fórmulas enriquecidas con omega-3 podría mejorar la situación respiratoria de estos pacientes. No obstante, hasta el momento, carecemos de una evidencia fuerte en este sentido.



**\*Consultar cada uno en su centro las fórmulas específicas de N.E que tengan estas características.**

Si consideramos el objetivo calórico ajustado a las tres fases de la enfermedad crítica por COVID-19, podemos calcular las velocidades de infusión según el peso del paciente siguiendo las Figuras 4, 5, 6 y 7. Si no hay disponibilidad de bombas de infusión, como es el caso de algunas UCIs durante la pandemia, se recomienda estimar la velocidad en ml/h a partir de las gotas/minuto, según mostrada en la *Figura 8*.

Una vez recuperada la ingesta oral, se debe considerar el uso de suplementos proteicos (20-40 g/d) en aquellos casos en que la ingesta oral sea insuficiente para alcanzar el objetivo. Se pueden administrar en regímenes diferente, varias veces al día, separados de la dieta.

Se sabe que hasta el 29% de los pacientes críticos pueden padecer problemas de deglución tras la extubación, y que estos pueden durar hasta 4 meses tras el alta<sup>27</sup>. La mayoría de los casos traqueostomizados recuperan la capacidad de nutrirse por boca, aunque el uso prolongado de la cánula traqueal puede retrasar esta recuperación.

En estos casos se considerará el uso de dieta texturizada. Se recomienda realizar interconsulta al Servicio de Rehabilitación para la realización de un programa de rehabilitación que permita la recuperación funcional. Entretanto es frecuente la necesidad de administrar NE o NP en los pacientes con riesgo elevado de broncoaspiración.

**Figuras 4, 5, 6 y 7.**

**Dosificación según fórmulas enterales utilizadas en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid para el paciente crítico con SARS-CoV-2**

**NUTRICIÓN ENTERAL**  
(1,25kcal/ml. 31,5g de proteínas por 500cc. Sin fibra.)

Peso	20kcal/kg/día	25kcal/kg/día	30kcal/kg/día
50kg	1000kcal/día →34ml/h	1250kcal/día →42ml/h	1500kcal/día →50ml/h
70kg	1400kcal/día → 46ml/h	1750 kcal/día →58ml/h	2100kcal/día → 70ml/h
90kg	1800 kcal/día →60ml/h	2250kcal/día → 75ml/h	2700kcal/día → 90ml/h

**NUTRICIÓN ENTERAL**  
(1,5kcal/ml. Contiene 38.5g de proteínas por 500cc. Con fibra. Diabetes)

Peso	20kcal/kg/día	25kcal/kg/día	30kcal/kg/día
50kg	1000kcal/día →28ml/h	1250kcal/día →35ml/h	1500kcal/día →42ml/h
70kg	1400kcal/día → 39ml/h	1750 kcal/día →48ml/h	2100kcal/día → 58ml/h
90kg	1800 kcal/día →50ml/h	2250kcal/día → 62ml/h	2700 kcal/día → 75ml/h

**NUTRICIÓN ENTERAL**  
(1.17kcal/m. Contiene 31g de proteínas por cada 500cc. Fibra 100% soluble )

Peso	20kcal/kg/día	25kcal/kg/día	30kcal/kg/día
50kg	1000kcal/día →35ml/h	1250kcal/día →44ml/h	1500kcal/día →53ml/h
70kg	1400kcal/día → 50ml/h	1750 kcal/día →62ml/h	2100kcal/día → 75ml/h
90kg	1800 kcal/día →64ml/h	2250kcal/día → 80ml/h	2700kcal/día → 94ml/h

**NUTRICIÓN ENTERAL**  
(1.33kcal/ml. Oligomérica. 33.5g de proteínas por 500cc. Sin fibra)

Peso	20kcal/kg/día	25kcal/kg/día	30kcal/kg/día
50kg	1000kcal/día →31ml/h	1250kcal/día →39ml/h	1500kcal/día →57ml/h
70kg	1400kcal/día → 43ml/h	1750 kcal/día →55ml/h	2100kcal/día → 66ml/h
90kg	1800 kcal/día →56ml/h	2250kcal/día → 70ml/h	2700kcal/día → 84ml/h

**\*Consultar cada uno en su centro las fórmulas específicas de N.E que tengan estas características.**

**Figura 8.** Estimación de velocidades de infusión según ritmo de goteo.

ml/h	Gotas/min
25	7
50	13
75	20
100	27
125	33
150	40
175	47
200	53

### 3.5. Nutrición en el período pre-intubación

Sólo en el 25-45% de los pacientes con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) se mantiene ingesta por vía oral<sup>28</sup> y existe un déficit calórico-proteico en la mayoría de ellos. La recomendación de iniciar NE no es válida en estos casos, por las fugas producidas en el ajuste del sistema que dificultan su eficacia y porque la dilatación gástrica pueda alterar la función diafragmática<sup>29</sup>. Todo ello agrava los efectos catabólicos en las primeras 48 horas de estancia en UCI. Se debe considerar NP periférica en estos casos.

### 3.6. Nutrición en prono

La posición prono no es contraindicación ni limitación para el uso de NE<sup>1,24</sup>. En esta posición, se recomienda elevar cabecero al menos 10-25 grados en anti-Trendelenburg para minimizar el riesgo de aspiración de contenido gástrico<sup>13</sup>.

Se pueden producir sin embargo episodios de vómitos y aspiración en las maniobras de pronación y supinación, por lo que algunos autores recomiendan suspender la NE 1h antes siempre que sea posible<sup>10</sup>.

Se desconoce si un **VRG de 500 cc**, recomendado en la Guía ESPEN, es seguro en estos casos, por lo que **nuestra recomendación es utilizar un umbral de 300 cc**.

### 3.7. Nutrición en ECMO

En pacientes en ECMO, la ASPEN recomienda el uso precoz de NE<sup>13</sup> a dosis trófica, pues se ha visto que es bien tolerada en la mayoría de los casos ya en las primeras 24 horas. Se ha visto que el uso precoz de NE en pacientes en ECMO veno-arterial es superior a la NE tardía, ya que mejora la mortalidad a los 28 días y no está en relación con la aparición de isquemia intestinal.

## 4. Monitorización de la tolerancia a la nutrición.

### 4.1. Monitorización clínica. Síntomas gastro-intestinales

Como en todo paciente crítico, la valoración diaria de síntomas GI como vómitos y regurgitación, disfagia, dolor o distensión abdominal, presencia o no de heces, VRG y aspecto de los contenidos GI, son fundamentales no solo para valorar la tolerancia a la NE y el eventual tratamiento con procinéticos, laxantes, etc, sino también por motivos no nutricionales. Los algoritmos de tratamiento serán los utilizados en cada centro.

Es importante recordar que la disfagia puede presentarse incluso después de períodos cortos de intubación, inferiores a 48 horas, y es un factor de riesgo de neumonía y aspiración<sup>30</sup>. El diagnóstico se hará en dos fases: un score según test de deglución con agua, y un análisis funcional por parte de los Servicios de Otorrinolaringología o Rehabilitación.

### 4.2. Monitorización analítica

Para una correcta estrategia nutricional es necesario monitorizar aquellos parámetros analíticos cuyas alteraciones se correlacionan con un peor pronóstico<sup>31</sup>, tal y como se hace regularmente en UCI.

La hipofosfatemia se produce en el SR, en casos de fallo renal y con la administración de pautas duras de insulina para control de glucemia. Es frecuente en terapia de remplazo renal continua (TRRC). Presenta dos picos de frecuencia: en las primeras 12 horas, incluso en ausencia de nutrición, y a los 3-5 días después de iniciarla. Las determinaciones de rutina dependerán del nivel de riesgo, pero se sugiere hacer una fosfatemia en las primeras 12 horas del ingreso y, posteriormente, de manera diaria durante la primera semana<sup>31</sup>. Se debe realizar una determinación diaria de magnesio.

La **monitorización de los triglicéridos** es importante, especialmente en pacientes sedados con propofol. Se recomienda **al menos una determinación en las primeras 24 horas de la infusión, y, posteriormente, dos veces en semana**. En pacientes con una importante tormenta citoquímica se puede producir un síndrome hemofagocítico secundario difícil de distinguir de la hipertrigliceridemia secundaria a propofol.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barazzoni R, Bischoff S, Breda J, Wickramasinghe K et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition* 39 (2020) 1631e1638.
2. Singer P, Blaser AR, Berger MM et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48e79.
3. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr* 2018;37:336e53.

4. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):744-748.
5. Pironi L, Sasdelli AS, Ravaioli F et al. Malnutrition and nutritional therapy in patients with SARS-CoV-2 disease. *Clin Nutr*. 2020 Aug 27:S0261-5614(20)30437-4.
6. Whittle J, Molinger J, MacLeod D et al. LEEP-COVID Study Group. Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020 Sep 28;24(1):581.
7. *“Protocolo de actuación ante el paciente con infección por SARS-CoV2 en situación crítica de los servicios de Medicina Intensiva de la Comunidad de Madrid”*. Grupo Coordinador de los Servicios de Medicina Intensiva de la Comunidad de Madrid.
8. González-Salazar LE, Guevara-Cruz M, Hernández-Gómez KG et al. Nutritional management of the critically ill inpatient with COVID-19. A narrative review. *Nutr Hosp*. 2020 Jul 13;34(3):622-630.
9. Da Silva JSV, Seres DS, Sabino K et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020 Apr;35(2):178-195.
10. Arkin N, Krishnan K, Chang MG et al. Nutrition in critically ill patients with COVID-19: Challenges and special considerations. *Clin Nutr*. 2020 Jul;39(7):2327-2328.
11. Kaafarani HMA, El Moheb M, Hwabejire JO et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Surg*. 2020 Aug;272(2):e61-e62.
12. Srinivas NR. Acetaminophen absorption kinetics in altered gastric emptying: establishing a relevant pharmacokinetic surrogate using published data. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2015;29(2):115e9.
13. Society of Critical Care Medicine. The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care. Updated April 1, 2020; 2020.
14. Zanten AR, Waele E, Wischmeyer P. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post ICU, and long-term convalescence phases. *Crit care* 2019;23:368.
15. Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care* 2015;19:35.
16. Australasian Society of Parenteral and Enteral Nutrition A. Nutrition Management for Critically and Acutely Unwell Hospitalised Patients with COVID-19 in Australia and New Zealand. Version 1.0 06.04.2020; 2020.
17. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(2):159-211.
18. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020 May;92(5):479-490.
19. Thibault R, Seguin P, Tamion F, Pichard C, Singer P. Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit (ICU): a practical guidance. *Crit Care*. 2020 Jul 19;24(1):447.



20. Morita M, Kuba K, Ichikawa A, et al. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell*. 2013;153:112-125.
21. Das UN. Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? *Arch Med Res*. 2020 Apr;51(3):282-286.
22. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1466.
23. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG et al. Society of Critical Care Medicine; American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Critical Care Medicine*. 2016 Feb;44(2):390-438.
24. Wells Mulherin D, Walker R, Holcombe B et al. ASPEN Report on Nutrition Support Practice Processes With COVID-19: The First Response. *Nutr Clin Pract*. 2020 Oct;35(5):783-791.
25. Patel JJ, Rice T, Heyland DK. Safety and outcomes of early enteral nutrition in circulatory shock. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. Feb 12 2020.
26. Adam MD, Rupinder D, Andrew GD et al. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17(3).
27. Macht M, White D, Moss M. Swallowing dysfunction after critical illness. *Chest* 2014;146:1681e9.
28. Reeves A, White H, Sosnowski K et al. Energy and protein intakes of hospitalized patients with acute respiratory failure receiving non-invasive ventilation. *Clin Nutr* 2014;33:1068e73.
29. Leder SB, Siner JM, Bizzaro MJ et al. Oral alimentation in neonatal and adult populations requiring high-flow oxygen via nasal cannula. *Dysphagia* 2016;31:154e9.
30. Oliveira ACM, Friche AAL, Salomao MS et al. Predictive factors for oropharyngeal dysphagia after prolonged orotracheal intubation. *Br J Otorhinolaryngol* 2017.
31. Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr*. 2019 Apr;38(2):584-593.

**Versión impresa disponible en Amazon**

**ISBN: 9798701210415**

[https://www.amazon.es/MANEJO-DEL-PACIENTE-COVID-19-Actualizaci%C3%B3n/dp/B08TZBV34N/ref=sr\\_1\\_1?mk\\_es\\_ES=%C3%85M%C3%85%C5%BD%C3%95%C3%91&dchild=1&keywords=uci+covid&qid=1611951464&sr=8-1](https://www.amazon.es/MANEJO-DEL-PACIENTE-COVID-19-Actualizaci%C3%B3n/dp/B08TZBV34N/ref=sr_1_1?mk_es_ES=%C3%85M%C3%85%C5%BD%C3%95%C3%91&dchild=1&keywords=uci+covid&qid=1611951464&sr=8-1)