Ministerio de Salud
Hospital Nacional
"Hipólito Unanue"

Nº 224-2022-HNHU-DG

Resolución Directoral

Lima 12 de Setiembre de 2022

Visto el Expediente Nº N° 22-031599-001, que contiene el Memorando N° 429-2022-DEYCC/HNHU, emitido por la Jefe del Departamento de Emergencia y Cuidados Críticos, mediante el cual solicita la aprobación de la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica de Infección por Coronavirus SARS COVID 2 para el manejo del paciente hospitalizado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue", mediante acto resolutivo;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud disponen que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, y que la protección de la salud es de interés público. Por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los artículos 76° y 79° de la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, establecen que la Autoridad de Salud de nivel nacional es responsable de dirigir y normar las acciones destinadas a evitar las propagación y lograr el control y erradicación de las enfermedades transmisibles en todo el territorio nacional, ejerciendo la vigilancia epidemiológica e inteligencia sanitaria y dictando las disposiciones correspondientes, estando asimismo facultada a dictar las medidas de prevención y control para evitar la aparición y propagación de enfermedades transmisibles, quedando todas las personas naturales o jurídicas obligadas al cumplimiento de dichas medidas;

Que, mediante Resolución Ministerial Nº 302-2015/MINSA, de fecha 14 de mayo de 2015, se aprobó la NTS N° 117-MINSA/DGSP-V.01- "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", con la finalidad de contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;

Que, asimismo, con Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, de fecha 01 de julio de 2015, se aprobó el Documento Técnico: "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", con la finalidad de contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través, de la formulación de Guías de Práctica Clínica que responsan a las prioridades nacionales, regionales y/o locales;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 193-2020/MINSA y sus modificatorias; se aprobó el Documento Técnico: "Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas

S. VARGAS

afectadas por COVID-19 en el Perú", que tiene como objetivo estandarizar los procedimientos para la atención y seguimiento de pacientes con COVID-19, establecer las medidas de prevención y control para disminuir el riesgo de transmisión del virus al personal de salud y dentro de las instituciones prestadoras de servicios de salud;

Que, con Resolución Ministerial N° 1366-2021/MINSA, se aprobó la NTS Nº 179-MINSA/DGIESP-2021, Norma Técnica de Salud: "Manejo de personas afectadas por COVID-19 en los servicios de hospitalización", que tiene como objetivo establecer las disposiciones y criterios técnicos para el manejo clínico de los pacientes hospitalizados por la COVID-19;

Que, mediante Resolución Ministerial Nº 826-2021/MINSA, se aprobó el Documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", cuyo objetivo general es establecer las disposiciones relacionadas con los procesos de formulación, aprobación, modificación y difusión de los documentos normativos que expide el Ministerio de Salud, siendo de observancia obligatoria por los órganos, unidades orgánicas y órganos desconcentrados del Ministerio de Salud;

Que, el punto 6.1.3. del citado documento normativo, describe a la Guía Técnica como el documento normativo con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen metodologías, instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objetivo de un proceso, procedimientos o actividades, y al desarrollo de una buena práctica;

Que, estando a lo propuesto por el Departamento de Emergencia y Cuidados Críticos, según el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Hipólito Unanue, en el literal d) del artículo 61° señala que dentro de sus funciones generales se encuentra: Proponer, ejecutar y evaluar las guías de práctica clínica y procedimientos de atención médico-quirúrgicos de emergencia, orientados a brindar un servicio eficiente, eficaz y con calidad, el cual cuenta con la opinión favorable de la vicepresidente del Comité Multidisciplinario del Hospital Nacional Hipólito Unanue para enfrentar la pandemia ocasionada por el COVID 19;

Que, la Oficina de Gestión de la Calidad, según el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el artículo 11° señala que dicha unidad orgánica se encarga de implementar el Sistema de Gestión de la Calidad en el Hospital para promover la mejora continua de la atención asistencial y administrativa al paciente con la participación activa del personal y en el literal f) del mencionado artículo señala que dentro de sus funciones generales se encuentra: Asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente. Es por ello, que con Nota Informativa Nº 298-2022-OGC/HNHU adjunta el Informe 254-2022-KMGM/HNHU, en el cual indica la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, que el proyecto de Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica de Infección por Coronavirus SARS COVID 2 para el manejo del paciente hospitalizado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue", ha sido evaluado y se encuentra acorde de manera estructural a los lineamientos planteados en el Documento Técnico: "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", aprobado con Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, y al no encontrarse observación alguna, se encuentra apta para su aprobación;

S. VARGAS

Ministerio de Salud
Hospital Nacional
"Hipólito Unanue"

Nº 224-2022-HNHU-DG

Resolución Directoral

Lima 12 de setiembre de 2022

Estando a lo informado por la Oficina de Asesoría Jurídica en su Informe Nº 407-2022-OAJ/HNHU;

Con el visto bueno del Departamento de Emergencia y Cuidados Críticos, de la Oficina de Gestión de la Calidad y de la Oficina de Asesoría Jurídica; y,

De conformidad con lo dispuesto por la Ley Nº 26842, Ley General de Salud y de acuerdo a las facultades establecidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Hipólito Unanue, aprobado por Resolución Ministerial Nº 099-2012/MINSA;

SE RESUELVE:

Artículo 1.- APROBAR la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica de Infección por Coronavirus SARS COVID 2 para el manejo del paciente hospitalizado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue", la misma que forma parte de la presente Resolución y por los fundamentos expuestos en la parte considerativa.

Artículo 2.- ENCARGAR a los Departamentos de Emergencia y Cuidados Críticos, Medicina Interna, Patología Clínica y Anatomía Patológica, Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales y "Comité Multidisciplinario del Hospital Nacional Hipólito Unanue para enfrentar la pandemia ocasionada por el COVID 19", la ejecución y seguimiento de la Guía de Guía de Práctica Clínica aprobada en el artículo 1° de la presente Resolución.

Artículo 3.- DISPONER que la Oficina de Comunicaciones proceda a la publicación de la presente Resolución en la Página Web del Hospital https://www.gob.pe/hnhu.

Regístrese y comuníquese.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Hipólito Unanue
Dr. José Alejandro TORRES ZUMAETA
Director General
CMP Nº 12633

S. VARGAS

JATZ/TCS/snn
DISTRIBUCIÓN.
( ) D. Adjunta
( ) Dpto. de Emergencia y Cuidados Críticos.
( ) Dpto. Medicina Interna
( ) Dpto. Patología Clínica y Anatomía Patológica
( ) Serv. Enfermedades Infecciosas y Tropicales
( ) Comité COVID
( ) OAJ
( ) Of. Gestión de la Calidad
( ) Comunicaciones
( ) OCI
( ) Archivo.

"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANIA NACIONAL"

"GUÍA TECNICA: GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE INFECCION POR CORONAVIRUS SARS COVID 2 PARA EL MANEJO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE"

2022

Equipo de Gestión del Hospital Nacional Hipólito Unanue

M.C José Alejandro Torres Zumaeta

Director General (e)

M.C José Alejandro Torres Zumaeta

Director Adjunto

Eco. Liv Yovana Miranda Castillo

Directora Administrativa

M.C Silvia Paola Vargas Chugo

Jefa De la Oficina de Gestión de la Calidad

Equipo Técnico

MC. Augusto Cruz Chereque
Médico Jefe del Departamento de Emergencia y Cuidados Criticos del HNHU.

MC. Reynaldo Carazas Chavarry
Médico Jefe del Servicio de Emergencia del HNHU.

MC. Luis Enrique Vásquez Gil
Medico Jefe del Servicio de Infectología del HNHU.

MC. Jesús Galo Huarancca Parrales
Médico Asistencial del Servicio de Emergencia del HNHU.

MC. Patricia Segura Núñez
Médico Asistencial del Servicio de Neumología del HNHU.

MC. Priscilla Altamirano Cáceres
Médico Asistencial del Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del HNHU.

MC. Alonso Soto Tarazona
Medico Jefe del Departamento de Medicina Interna del HNHU.

MC. Silvana de la Gala de los Santos
Vice-Presidenta Comité Covid Hospital Nacional Hipólito Unanue-Revisor.

INDICE

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRITICOS JEFATURA

Datos relevantes con relación a la Guía de Práctica Clínica

La Guía de Práctica Clínica (GPC) de Infección por Coronavirus Sars Covid 2 para el Manejo del Paciente Hospitalizado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue; es considerada GPC actualizada, siendo esta desarrollada a través de un proceso estructurado que sigue la sistematización de la Medicina Basada en la Evidencia y cumpliendo la estructura y forma de la Norma Técnica N°117-MINSA/DGSP-V.01. Esta permitirá su reproductibilidad y aplicación.

DATOS RELEVANTES CON RELACIÓN A LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PROFESIONALES ELABORADORES DE LA PRESENTE GUÍA	Médicos de los Departamentos y Servicios de Emergencias y Desastres
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	Covid 19
CATEGORÍA DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	Tercer Nivel de Atención Hospitalaria
USUARIOS POTENCIALES	Médico Neumólogo, Medico Intensivista, Médico Internista, Médico Emergenciologo, Médico General.
POBLACIÓN OBJETIVO	Pacientes con Covid 19
METODOLOGÍA	La GPC fue desarrollada mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura médica nacional e internacional actualizada • Se realizó una revisión bibliográfica donde se consultaron fuentes de información disponibles desde el sitio del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) y los sitios *web* de la Organización Mundial de la Salud y la Organización

Panamericana de la Salud.

- Se revisaron artículos de revistas nacionales e internacionales en bases de datos como Pubmed/Medline, The Lancet (Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020 [citado 12/03/2020]: 395 (10223): 497-506), New England Journal of Medicine 2020 (Zhu N. Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019) y otras revistas en acceso abierto.

- Se revisó la Resolución Ministerial N° 244-2020-MINSA, que aprueba la Directiva Sanitaria N 096-MINSA/2020/DGIESP: Directiva Sanitaria para el Seguimiento Clínico de Personas Afectadas por Covid-19 en el Perú.

- Se revisó la Alerta Epidemiológica Nº 1-2021 Coronavirus (COVID-19), elaborada por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades sobre el incremento de positividad a pruebas diagnósticas, casos, defunciones y hospitalizados por COVID-19 en Perú.

- Revisión de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Covid 19-Mayo 2021-IETSI EsSalud.

- Revisión de Guías del Instituto Nacional de Salud: Pautas de Tratamiento. COVID 2019.

El proceso de adaptación de la presente Guia se basó en la metodología Adapte sugerido por el Minsa (NT 414-2015) y es a partir de la Guía de Practica Clínica para el Manejo de la Covid 19, Versión 1, Mayo 2021.

Definicion del Enfoque de la GPC:
Métodos empleados para recolectar y seleccionar evidencia.
Protocolo Sistematizado de Búsqueda:

- Revisión Sistemática de la Literatura.
- Búsqueda de Base de Datos Electrónicos.
- Búsqueda Manual de la Literatura.

Validación de la GPC por búsqueda en:
Adopción de Guias de Practica Clinica Internacionales, a traves de la selección de la guias que responden a las preguntas clinicas formuladas con informacion sustentada en evidencia.

- Construcción de la Guia para su Validación.
- Análisis de Evidencias y Recomendaciones de las Guias adoptadas en el contexto nacional.
- Emisión de Evidencias y Recomendaciones.

Todo ello nos proporcionó poder adaptar toda la información a nuestro contexto de salud hospitalario.

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS JEFATURA

	Además, los términos clave de búsqueda fueron: COVID 19. La GPC tuvo revisores médicos de diferentes especialidades y en diferentes periodos, en nuestro hospital.
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Contribuir con la disminución de la Morbilidad y Mortalidad a través del diagnóstico y tratamiento oportuno de las Infecciones por Coronavirus Sars Covid 2, basado en la evidencia científica actualizada, según gravedad de la patología.
PROCEDIMIENTO PARA ACTUALIZAR LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	Basándonos en la recomendación del Documento Técnico, Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica aprobada con RM N°414-2015/MINSA. Todas las GPC deben actualizarse cada 3 años y en cualquier caso no debería sobrepasar nunca los 5 años, considerando que puede ser modificado por el MINSA, cuando lo estime conveniente, en atención al desarrollo científico actual, en protección del Bien Público y la defensa de los derechos de los pacientes.
CONFLICTO DE INTERESES	Declaramos no tener ningún tipo de conflicto de interés; excepto que nuestro interes va hacia la estandarización de los tratamientos en beneficio de los pacientes, asi como en la actualización de nuestros profesionales, para el mejor desempeño de sus labores frente a la pandemia.
FUENTE DE FINANCIAMIENTO	La elaboración de la presente Guía de Práctica Clínica no ha recibido financiación alguna.

"Guía Tecnica: Guía de Práctica Clínica de Infección por Coronavirus SARS-CoV-2 para el Manejo del Paciente Hospitalizado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue"

I. FINALIDAD.

La finalidad de la presente **"Guía de Práctica Clínica de Infección por Coronavirus SARS-COV-2 para el Manejo del Paciente Hospitalizado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue";** es establecer un referente de orientación en la toma de decisiones clínicas, para los profesionales de la salud que laboran en los Servicios y/o Departamentos del Hospital Nacional Hipólito Unanue, basadas en recomendaciones sustentadas y procedentes de la literatura científica disponible.

El manejo oportuno de personas con Covid 19, busca minimizar las complicaciones y muertes por esta enfermedad.

Por ello se prioriza la actualización de la presente Guía de Práctica Clínica, a fin de establecer las mejores pautas de manejo basadas en evidencia, para gestionar en forma correcta los procesos y procedimientos asistenciales de esta condición clínica.

II. OBJETIVOS.

2.1. General

Esta guía pone a disposición del personal del Hospital Nacional Hipólito Unanue, las pautas y recomendaciones para la atención de los pacientes hospitalizados con infección probable y confirmada por COVID-19, sobre la base de la experiencia clínica y de la mejor evidencia científica disponible en la actualidad, en el marco de la pandemia por Covid-19 y el contexto actual del sistema de salud.

2.2. Específicos

- Fortalecer el conocimiento del personal de salud, para el adecuado manejo clinico de los pacientes hospitalizados con Covid 19, basada en la informacion científica actualizada.
- Usar los factores protectores que, desde la perspectiva de la experiencia y la mejor evidencia científica, contribuyen a mejorar el estado de salud de los pacientes hospitalizados con infección probable y confirmada por COVID-19.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

La presente Guía de Práctica Clínica y sus recomendaciones clínicas están dirigidas al personal sanitario médico y no médico, que participa en el manejo de pacientes con sospecha o confirmación de Covid-19, en los Servicios Asistenciales del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

Esta guía se basa en el proceso de adaptación de guías de práctica clínica, recomendado por el Ministerio de Salud[1a] y que a través de ello se estandariza la "Guía Técnica: Guía de Practica Clínica de Infeccion por Coronavirus SARS COVID 2 para el Manejo de Pacientes Hospitalizaos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue".

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO:

Según Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades CIE 10[2a]:

- COVID-19, virus identificado o caso confirmado con resultado positivo: (U07.1)
- COVID-19, virus no identificado o diagnosticado clínicamente y epidemiológicamente con COVID-19 o caso probable o caso sospechoso de COVID-19: (U07.2)

4.2 PROCESO DEL DESARROLLO DE LA GUÍA

- Se formó un equipo técnico, para la actualización de la presente Guía de Practica Clínica.
- Para la elaboración de las preguntas clínicas, se delimitó el ámbito de la guía específicamente al manejo de COVID-19. Luego de la formulación de las preguntas a resolver, se realizó una revisión bibliográfica donde se consultaron fuentes de información disponibles desde el sitio del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) y los sitios *web* de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud.
- Se revisaron artículos de revistas nacionales e internacionales en bases de datos como Pubmed/Medline, The Lancet (Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020 [citado 12/03/2020]: 395 (10223): 497-506), New England Journal of Medicine 2020 (Zhu N. Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019) y otras revistas en acceso abierto.
- Se revisó la Resolución Ministerial N° 193-2020/MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Personas Afectadas por Covid-19 en el Perú, y sus modificatorias.
- Se revisó la Resolución Ministerial N° 244-2020-MINSA, que aprueba la Directiva Sanitaria N 096-MINSA/2020/DGIESP: Directiva Sanitaria para el Seguimiento Clínico de Personas Afectadas por Covid-19 en el Perú.
- Se revisó la Alerta epidemiológica Nº 1-2021 Coronavirus (COVID-19), elaborada por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades sobre el incremento de positividad a pruebas diagnósticas, casos, defunciones y hospitalizados por COVID-19 en Perú.
- Revisión de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Covid 19-Mayo 2021-IETSI EsSalud.
- Revisión de la Pagina Web BMJ BEST PRACTICE - Enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19).
- Resolución Ministerial N° 1366-2021/Minsa que aprueba la NTS N° 179-MINSA/DGIESP-2021-Norma Técnica de Salud "Manejo de Personas Afectadas por Covid 19 en los Servicios de Hospitalización".
- NTS N° 181-MINSA/DGIESP-2022-Norma Técnica de Salud "Manejo de Personas Afectadas por Covid-19 en Areas de Atención Critica de Adultos".

IV. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICIÓN.

5.2. ETIOLOGÍA.

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2); es un betacoronavirus previamente desconocido, que se descubrió en muestras de lavado broncoalveolar tomadas de grupos de pacientes que presentaron neumonía de causa desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei (China), en diciembre de 2019.41[5a]

Los coronavirus, son una familia numerosa de virus del ácido ribonucleico (RNA) con envoltura, algunos de los cuales causan enfermedades en las personas (p. ej., el resfriado común, el síndrome respiratorio agudo severo [SARS], el síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS]), y otros que se propagan entre mamíferos y aves.

El SARS-CoV-2; pertenece al subgénero de Sarbecovirus de la familia coronaviridae y es el séptimo coronavirus del cual se conoce y que infecta a seres humanos. Se ha encontrado que el virus presenta características similares a las del coronavirus del SARS proveniente de los murciélagos, pero se diferencia del SARS-CoV y del MERS-CoV.42 43[6a][7a]

5.2.1. Clasificación de la variante del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2)

Todos los virus, incluyendo el SARS-CoV-2, evolucionan con el tiempo. La mayoría de los cambios tienen poco o ningún impacto en las propiedades del virus; sin embargo, algunos cambios pueden afectar a la transmisión del virus, la gravedad de la enfermedad y el rendimiento de las pruebas diagnóstica, la terapéutica o las vacunas.

Estas variantes han ido surgiendo y circulando por todo el mundo desde el comienzo de la pandemia, y se monitorizan de forma rutinaria y se clasifican como variantes bajo monitorización, variantes de interés o variantes preocupantes.[2]

Variante de interés

- La OMS, define una variante de interés, como una variante con cambios genéticos, que se prevé o se sabe que afectan a las características del virus, como la transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad, el escape inmunitario o el escape diagnóstico o terapéutico; y que se ha identificado como causante de una transmisión comunitaria significativa o de múltiples grupos de casos; que sugieren un riesgo emergente para la salud pública mundial.[2]

- Las variantes actuales de interés (designadas por la OMS) incluyen la variante Lambda (C.37, identificada por primera vez en Perú en diciembre de 2020) y la variante Mu (B.1.621, identificado por primera vez en Colombia en enero de 2021).[2] Puede haber otras variantes de interés en otros países.

Variante preocupante

- La OMS, define una variante preocupante, como una variante que ha demostrado estar asociada, a uno o más de los siguientes cambios, en un grado de importancia para la salud pública mundial:[2]

✓ Aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología.
✓ Aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad.
✓ Disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública, o de los diagnósticos, terapias o vacunas disponibles.

A continuación, se detallan las variantes actuales que son motivo de preocupación (designadas por la OMS).[2] Estas variantes pueden no ser variantes preocupantes en algunos países, pueden haber sido rebajadas de una variante preocupante en otros países.

Variante alfa

La variante Alfa, está clasificada como una variante preocupante por la OMS y la Health Security Agency del Reino Unido.[2][3][4]

- **Transmisibilidad**: parece mayor que el virus de tipo natural.[3]
- **Gravedad de la enfermedad**: parece estar asociada a un mayor riesgo de ingreso hospitalario y de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (lo que sugiere una mayor gravedad de la enfermedad), pero no de mortalidad, en comparación con el virus de tipo natural, aunque los datos son contradictorios.[5][6][7][8]

Variante beta

La variante Beta está clasificada como una variante preocupante por la OMS y la Health Security Agency del Reino Unido.[2][3][4]

- **Transmisibilidad**: no es más transmisible que Alfa.[3]
- **Gravedad de la enfermedad**: información insuficiente.[3]

Variante gamma

La variante Gamma está clasificada como una variante preocupante por la OMS y la Health Security Agency del Reino Unido, pero su riesgo se ha rebajado al de una variante que se está monitorizando en los Estados Unidos.[2][3][4]

- **Transmisibilidad**: parece mayor que el virus de tipo natural.[3]
- **Gravedad de la enfermedad**: información insuficiente.[3]

DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y EMERGENTES JEFATURA

Variante delta

La variante Delta está clasificada como variante preocupante por la OMS, la Health Security Agency del Reino Unido y los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos.[2][3][4] Actualmente es la variante dominante en muchos países del mundo.

- **Transmisibilidad**: parece mayor que la del virus de tipo natural y de alfa.
- **Gravedad de la enfermedad**: parece estar asociada a un mayor riesgo de ingreso hospitalario (lo que sugiere una mayor gravedad de la enfermedad), en comparación con los casos contemporáneos de alfa; sin embargo, existe un alto nivel de incertidumbre en estos resultados.[3] La evidencia observacional sugiere que la infección con Delta se asoció con una enfermedad más grave en comparación con Beta.[9]

Variante ómicron

La variante ómicron, está clasificada como variante preocupante por la OMS, la Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido y los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos.[2][3][4] Ómicron es una variante muy divergente con un elevado número de mutaciones. Los casos están aumentando rápidamente en muchos países del mundo y se ha convertido en la variante dominante en muchos países.

Transmisibilidad

- Ómicron presenta una ventaja de crecimiento sustancial sobre delta y está sustituyendo rápidamente a delta en todo el mundo. Hay evidencias significativas de que la evasión inmunitaria contribuye a su rápida propagación, pero se desconoce en qué medida contribuye la mayor transmisibilidad intrínseca y se requiere más investigación.[11]
- Los primeros datos, sugieren un menor riesgo de ingreso hospitalario para ómicron en comparación con delta y otras variantes, probablemente debido a una menor gravedad intrínseca de la variante y a la preservación de la eficacia de la vacuna contra la enfermedad grave.[11]
- Las evidencias obtenidas en estudios con animales sugieren que ómicron, no infecta las células profundas del pulmón tan fácilmente como lo hace con las células de las vías respiratorias altas.[17]

5.3. FISIOPATOLOGÍA

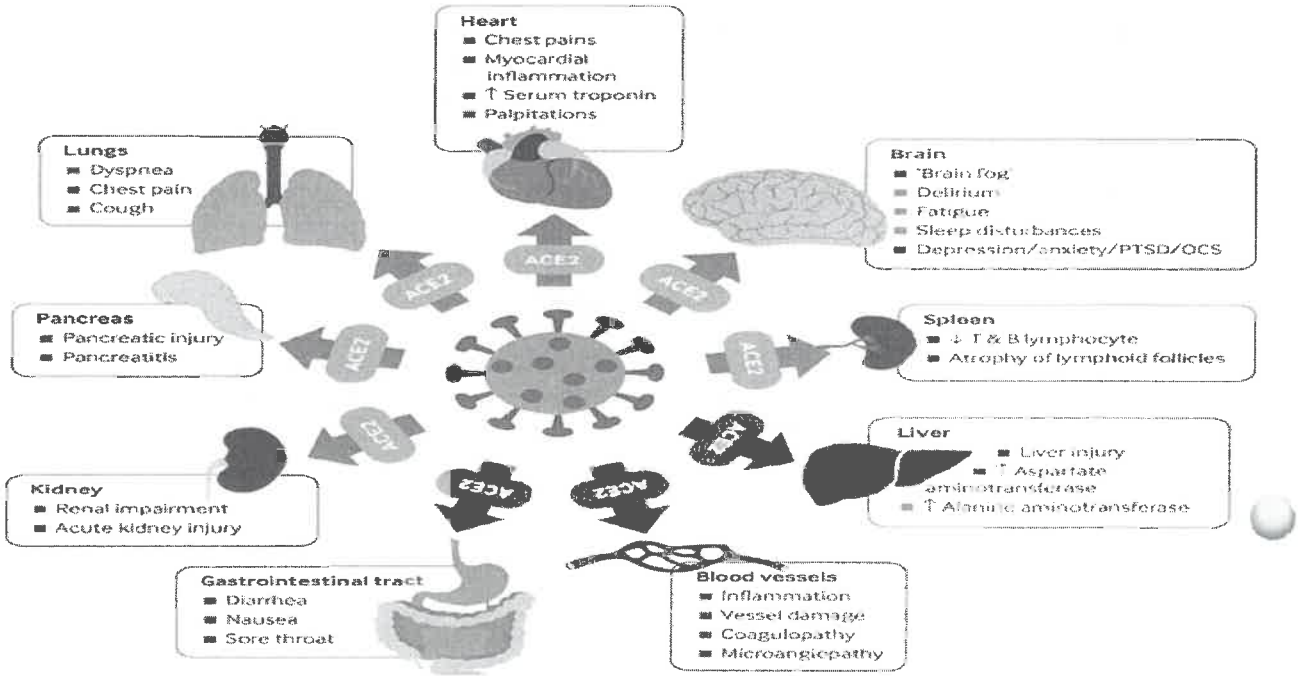
La vía de trasmisión, es a través del contacto de secreciones respiratorias o gotitas eliminadas por una persona infectada principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) mediante la tos, estornudos o al hablar. Se ha sugerido que el virus también puede estar presente en las heces y podría contaminar lugares como inodoros y lavamanos, sin embargo, se requiere mayor investigación al respecto[3a].

Durante la fase sintomática, es cuando se produce la liberación máxima de virus por las mucosas respiratorias, aunque esto también puede darse, en menor medida, en una etapa asintomática o en el proceso de recuperación[4a].

La fisiopatología exacta, sigue siendo desconocida, en parte debido a la escasez de estudios postmortem.[100] La fisiopatología se asemeja a la de otras infecciones por coronavirus. Sin embargo, la evidencia emergente indica que el COVID-19 presenta características fisiopatológicas distintivas que la diferencian de la insuficiencia respiratoria de otros orígenes.[101]

El SARS-CoV-2 se adhiere al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) en las células huésped objetivo, seguido de la internalización y replicación del virus. Los receptores de la ECA2 se expresan en gran medida en las células del tracto respiratorio superior e inferior, pero también se expresan en las células del miocardio, las células epiteliales renales, los enterocitos y las células endoteliales de múltiples órganos, lo que puede explicar las manifestaciones extrapulmonares asociadas a la enfermedad.[102] Se ha identificado ARN viral en muchos órganos en estudios postmortem.[100]

Figura N° 01

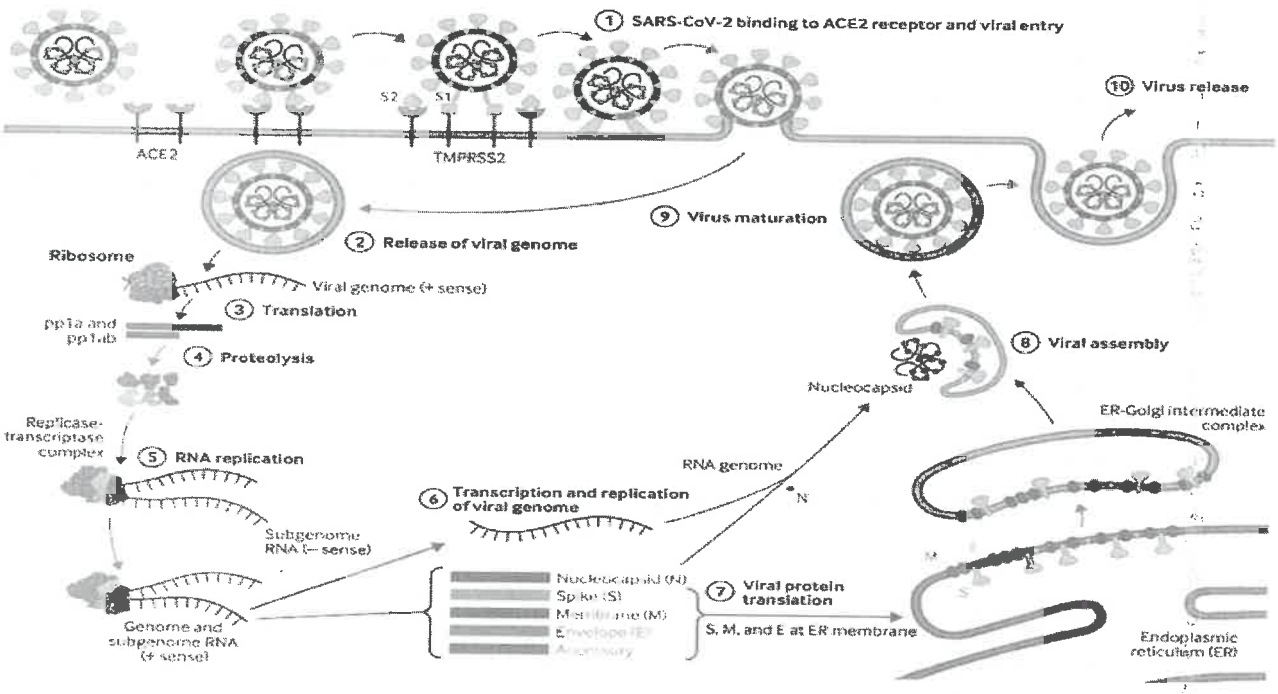


Fuente: Complicaciones multiorgánica de COVID-19. El virus SARS-CoV-2 consigue entrar en las células de múltiples órganos a través del receptor ACE2.BMJ. 2021; 374:n1648. Virología, Transmisión y Patogénesis del Sars Covid 2.

El virus utiliza la proteasa transmembrana serina 2 del huésped (TMPRSS2) para el cebado de la proteína viral y la fusión de las membranas de las células virales y del huésped.[103] La proteína de pico del SARS-CoV-2 desempeña un papel fundamental en el reconocimiento del receptor ACE2 y en el proceso de fusión de la membrana celular. Una característica estructural única del dominio de unión al receptor de la glicoproteína de pico confiere una afinidad de unión potencialmente mayor para la ACE2 en las células huésped en comparación con el SARS-CoV-

1.[104] Este sitio de clivaje tipo furina no parece existir en otros coronavirus.[105] La energía de unión entre la proteína de pico y la ACE2 fue la más alta para los seres humanos de todas las especies probadas en un estudio, lo que sugiere que la proteína de pico ha evolucionado de forma única para unirse a las células humanas que expresan ACE2 e infectarlas.[106] Las nuevas evidencias sugieren que la proteína de pico, por sí sola, puede dañar las células endoteliales al regular a la baja la ECA2 y, en consecuencia, inhibir la función mitocondrial. Hay que seguir investigando si la proteína de pico puede desencadenar por sí misma una señalización celular que podría dar lugar a diversos procesos biológicos.[107][108] Las variantes del SARS-CoV-2 pueden ser más transmisibles, al menos en parte, debido a una mayor afinidad de unión de la proteína de pico al receptor ACE2.[109]

Figura N° 02



Fuente: Ciclo de replicación del virus.BMJ. 2020; 371:m3862. Virología, Transmisión y Patogénesis del Sars Covid 2.

Además de la lesión vírica citopática directa, la enfermedad grave suele complicarse con una microangiopatía inducida por la infección o un estado de hipercoagulabilidad que provoca trombosis capilar, venosa y/o arterial, lo que puede provocar daños en los órganos finales debido a una enfermedad trombótica o embólica a distancia. Se han identificado microtrombos generalizados en casi todos los órganos en estudios postmortem. Los hallazgos patológicos predominantes en los casos mortales fueron el daño alveolar difuso, la coagulopatía y el compromiso hemodinámico. La afectación de órganos no pulmonares se limitó a una inflamación parenquimatosa leve (p. ej., miocarditis, hepatitis, encefalitis). La lesión citopática viral directa de los órganos extrapulmonares en general no se consideraba la causa del fallo orgánico.[102][100] En el tejido pulmonar postmortem han surgido tres fenotipos tisulares

principales: un fenotipo clásico caracterizado por un daño alveolar difuso progresivo, una bronconeumonía por infección secundaria y una trombosis tisular. Estos fenotipos no son mutuamente excluyentes y pueden superponerse.[110] La endotelitis inducida por el SARS-CoV-2 puede desempeñar un papel, tanto en las manifestaciones respiratorias, como en las no respiratorias.[111]

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En diciembre de 2019 se emitió la alerta por un brote de neumonía de causa desconocida en la ciudad de Wuhan en China [8a][9a] .Pocos días después se identificó a un nuevo tipo de coronavirus; posteriormente denominado coronavirus SARS-CoV-2[1a] [2a].

El 30 de enero de 2020 la OMS declaró la existencia de un riesgo de salud pública de interés internacional por el rápido aumento de infectados y fallecidos[10a] .El 11 de marzo de 2020 se reportó una cifra de 118,326 personas infectadas y 4,292 muertes producidas en 114 países, por lo que, la OMS declaró que el mundo se enfrentaba a una pandemia.[11a]

En el Perú, el 6 de Marzo del 2020, se confirmó el primer caso de COVID-19[10a] y el día 15 de Marzo del 2020, el Ministerio de Salud reportó 71 casos confirmados y se decretó el estado de emergencia nacional.[13a] [14a]

En el Perú, al 7 de Marzo del 2022, se han reportado 3, 525,940 casos confirmados y 211,032 fallecidos, con una letalidad acumulada de 5.99 (Sala Covid 19-Centro Nacional de Epidemiologia, Prevención y Control de Enfermedades-Minsa).

El Hospital Nacional Hipólito Unanue, es uno de los hospitales con mayor número de atenciones de pacientes Covid a nivel nacional. Durante el año 2021, se atendieron 4,672 pacientes hospitalizados por atenciones relacionas al Covid 19.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS[15a]

Los factores de riesgo individual asociados al desarrollo de complicaciones relacionadas a COVID-19 son:

- Las personas que han estado en contacto con un caso probable o confirmado, tienen un mayor riesgo de infección.[115][116]
- Las personas que viven o trabajan en un lugar con alto riesgo de contagio, o que viajan a él, tienen un mayor riesgo de infección.[115]
- Las personas de edad avanzada corren un mayor riesgo de contraer infecciones y enfermedades graves.[117][118][119]
- Los hombres presentan un mayor riesgo de infección y enfermedad grave.[117][120][123][124]
- Las personas que pertenecen a minorías raciales/étnicas presentan un mayor riesgo de infección, enfermedad grave, ingreso hospitalario y muerte.[125][126][127][128][129][130][131][132][133]
- Las personas que se encuentran en un centro de cuidados de larga duración corren un mayor riesgo de contraer infecciones y enfermedades graves.[134][135][137][138]
- Las personas con comorbilidades presentan un mayor riesgo de padecer enfermedades graves, y cuantas más comorbilidades, mayor es el riesgo.[139][135][21][140][141][142][143][144][145][146]

Tabla N° 1: Riesgo de Ingreso Hospitalario y Muerte por Grupo de Edad

	0-4 years	5-17 years	18-29 years	30-39 years	40-49 years	50-64 years	65-74 years	75-84 years	85+ years
Hospitalisation	<1x	<1x	Reference group	2x	2x	4x	6x	9x	15x
Death	<1x	<1x		4x	10x	35x	95x	230x	610x

Fuente.Riesgo de ingreso hospitalario y muerte por grupo de edad (cocientes de tasas en comparación con los jóvenes de 18 a 29 años).Tabla basada en datos de los CDC.

- Las personas con obesidad (≥30 kg/m²) y las personas con sobrepeso (25-30 kg/m²) presentan un mayor riesgo de infección y enfermedad grave.[135][147][148][149][150]
- Las personas con enfermedades cardiovasculares presentan un mayor riesgo de sufrir enfermedades graves.[135][151][152][153][154][155][156][157]
- Las personas con diabetes de tipo 1 o 2 presentan un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave.[135][158][159][160][161][162][163][164][165][166][167][168][169][170][171][172]
- Las personas con enfermedades pulmonares crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial, la embolia pulmonar, la hipertensión pulmonar y las bronquiectasias presentan un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave. [135][173][174]

✓ **EPOC**: se asocia con un mayor riesgo de ingreso hospitalario, ingreso en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad.[175]
✓ **Asma**: se asocia con resultados clínicos similares (si no ligeramente mejores), en comparación con los que no tienen asma. Todavía no está claro si el asma se asocia a un mayor riesgo de infección o de resultados graves.[177][178]
✓ **Apnea obstructiva del sueño**: se asocia con un mayor riesgo de enfermedad grave, ingreso en cuidados intensivos, ventilación mecánica y mortalidad, pero no con un mayor riesgo de infección; sin embargo, la evidencia es limitada.[179][180]
✓ **Fibrosis quística**: no parece estar asociada a un mayor riesgo de infección; sin embargo, hay evidencias de que algunos pacientes pueden presentar una evolución clínica más grave (p. ej., después del trasplante).[181]
✓ **Tuberculosis pulmonar activa**: parece estar asociada a un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad.[182][183]
✓ **Enfermedad pulmonar intersticial**: parece estar asociada a un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad.[184]
✓ No hay datos sobre si las enfermedades respiratorias pediátricas (incluido el asma infantil) son factores de riesgo de infección o de gravedad.[185]

- Las personas con enfermedad renal crónica presentan un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave y pueden presentar un mayor riesgo de infección.[120][135][186][187][188]
- Las personas con enfermedades hepáticas crónicas como la cirrosis, la enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica, la enfermedad hepática alcohólica y la hepatitis

autoinmunitaria presentan un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave.[135][190][191][192][193][194]

- Las mujeres embarazadas presentan un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave.[135][37][195]
- Las personas que son o han sido fumadoras presentan un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave.[135][196][197][198][199][200]
- Las personas con cáncer corren un mayor riesgo de sufrir infecciones y enfermedades graves.[135][201][202][203][204][205][206][207][208][209][210][211]
- Las personas con enfermedades cerebrovasculares presentan un mayor riesgo de sufrir enfermedades graves.[135][212][213]
- Las personas con trastornos de salud mental, como los trastornos del estado de ánimo (p. ej., la depresión) y los trastornos del espectro esquizofrénico, presentan un mayor riesgo de padecer enfermedades graves.[135][214][215]
- Las personas con un estado inmunocomprometido por un trasplante de órgano sólido o de células madre pueden presentar un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave; sin embargo, la evidencia es limitada.[135][216][217][218]
- Las personas con síndrome de Down, problemas de aprendizaje o discapacidad pueden presentar un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave; sin embargo, las evidencias son limitadas.[135][219][220][221]
- Las personas con anemia de células falciformes o talasemia pueden presentar un mayor riesgo de padecer enfermedades graves; sin embargo, las evidencias son limitadas.[135][222][223][224][225][226]
- Las personas con hipertensión pueden presentar un mayor riesgo de padecer enfermedades graves; sin embargo, las evidencias son limitadas.[135][227][228][229][230][231][232][233]
- Las personas con demencia pueden presentar un mayor riesgo de sufrir infecciones y enfermedades graves; sin embargo, las evidencias son limitadas.[135][234][235][236][237]
- Las personas inmunodeprimidas pueden presentar un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave; sin embargo, la evidencia es limitada.[135][238][239][240][241]
- Las personas que viven con el VIH pueden presentar un mayor riesgo de padecer enfermedades graves; sin embargo, las evidencias son limitadas.[135][242][243][244][245][246][247][248][249][250][251][252]
- Las personas con trastornos por consumo de sustancias pueden tener un mayor riesgo de padecer enfermedades graves; sin embargo, las evidencias son limitadas.[135][253][254][255]
- Los niños con ciertas afecciones subyacentes pueden presentar un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave; sin embargo, las evidencias son limitadas.[135]

  Estas afecciones incluyen la obesidad, la diabetes, el asma y las enfermedades pulmonares crónicas, la inmunosupresión y la anemia de células falciformes. Los niños también pueden estar en riesgo si son médicamente complejos; presentar trastornos genéticos, neurológicos o metabólicos graves; o tienen una cardiopatía congénita.[135][256]

- Las personas con deficiencia de vitamina D pueden presentar un mayor riesgo de sufrir infecciones y enfermedades graves; sin embargo, las evidencias son limitadas.[257][258][259][260][261][262][263][264][265][266]
- Las personas con hipotiroidismo pueden presentar un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave; sin embargo, las evidencias son limitadas.[290][291][292]

- La inactividad física puede estar asociada a un mayor riesgo de enfermedad grave; sin embargo, las evidencias son limitadas.[297]
- Las personas del grupo sanguíneo A pueden presentar un mayor riesgo de infección y mortalidad, y las del grupo sanguíneo B pueden presentar un mayor riesgo de infección; sin embargo, las evidencias son limitadas.[309][310][311][112][312]
- Los factores ambientales pueden representar un mayor riesgo de infección y mortalidad.

  ✓ **Clima y latitud**: el aumento de las temperaturas puede ralentizar la progresión de la epidemia basándose en evidencias de baja certeza y en estudios limitados; sin embargo, las variables climáticas por sí solas no explican la mayor parte de la variabilidad en la transmisión de la enfermedad. La temperatura, la humedad, la velocidad del viento, la luz ultravioleta y la latitud pueden desempeñar un papel en la epidemia, pero es necesario seguir investigando.[318]

  ✓ **Contaminación del aire**: las evidencias limitadas sugieren una asociación entre la exposición a la contaminación del aire del medio ambiente y el COVID-19; sin embargo, las evidencias no son suficientes para demostrar esta causalidad.[319][320][321][322]

  ✓ **Residencia en zonas urbanas o desfavorecidas**: las evidencias limitadas indican que la prevalencia fue mayor en las personas que viven en zonas urbanas, en comparación con las que viven en zonas rurales, y en las personas que viven en zonas más desfavorecidas en comparación con las que viven en zonas menos desfavorecidas.[120][323]

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

6.1.1.1 Caso Leve

Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato) pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o radiografía de tórax anormal.

6.1.1.2 Caso Moderado

Personas que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o en las imágenes radiológicas y que tienen una saturación de oxígeno (SatO2) ≥ 94% a nivel del mar.

6.1.1.3 Caso Severo

Personas que tienen SatO2 ≤ 93% con aire ambiental a nivel del mar, presión parcial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO2/FiO2) ≤ 300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto, compromiso pulmonar > 50% predominantemente de tipo consolidación, saturación de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (SaO2/FiO2) < 310 - 460, trabajo respiratorio ≥ 2 o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) Tipo L.

*En pacientes con hipoxemia crónica, se define caso severo como la disminución desde el valor inicial de > 3% hasta los 2500 msnm. Para pacientes que residen por encima de los 2500 msnm una disminución de ≥ 3% desde el valor promedio normal de la región.

6.1.1.4 Caso Crítico

Personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico, disfunción multiorgánica, sepsis, SDRA moderado o severo, SDRA tipo H, necesidad de ventilación mecánica invasiva, necesidad de terapia vasopresora y/o falla a la Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF)/Presión Positiva Continua en la vía aérea (CPAP) o sistema artesanal de ser el caso.

6.1.2 Interacción Cronológica

Actualmente en nuestro país, los casos Covid.19 causados por la variante ómicron se ha convertido en la variante dominante, los casos están aumentando rápidamente también en muchos países; aún faltan muchos estudios sobre la variante ómicron, pero esta tendría un periodo de incubación más corto que otras cepas.

Con las anteriores variantes, los síntomas, aparecían entre cinco o seis días después del contagio.

Con la variante delta, los síntomas empezaban cuatro días después, pero con la ómicron el periodo es de dos a tres días.

Un estudio preliminar sobre seis casos de ómicron en Estados Unidos, encontró que el tiempo de incubación era de tres días.

Con ómicron, el tiempo que el virus permanece en el cuerpo puede ser solo una semana. Unos siete días después que aparecieron los síntomas la mayoría de las personas, ya no podrían contagiar, siempre y cuando ya no presenten síntomas.

6.1.3 GRÁFICOS, DIAGRAMAS, FOTOGRAFÍAS

Figura N° 03

6.2 DIAGNÓSTICO

- **¿Cómo se diagnostica el SARS-CoV-2?**

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

En este escenario de transmisión comunitaria, el diagnóstico de COVID-19 se basa en los antecedentes epidemiológicos y las características clínicas del paciente.

Las pruebas de laboratorio y diagnóstico por imágenes son útiles para confirmar, pero no para descartar los casos.

6.2.1.1 Caso Sospechoso:

Persona con infección respiratoria aguda, que presente dos o más de los siguientes síntomas:

- Tos.
- Dolor de garganta.
- Dificultad para respirar.
- Congestión nasal o fiebre.
- También incluye a cualquier paciente con infección respiratoria aguda grave (fiebre superior a 38 °C, tos, dificultad respiratoria y que requiere hospitalización).

6.2.1.2 Caso Confirmado:

- Una persona con confirmación de laboratorio de infección por COVID-19, independientemente de los signos y síntomas clínicos.
- De acuerdo a la gravedad, el caso puede ser leve, moderado o grave.
- Caso sospechoso con una prueba de laboratorio positiva para COVID-19, sea una prueba molecular RT-LAMP (Transcripción Reversa de la Amplificación Isotérmica mediada por Asas), prueba de detección de antígenos en muestras respiratorias o ensayos de detección de anticuerpos.
- Contacto asintomático con una prueba de laboratorio positiva para COVID-19.

6.2.1.3 Caso Descartado:

- Caso sospechoso, con un resultado negativo de prueba molecular.
- Caso sospechoso, con un primer resultado negativo de prueba de detección de antígenos y un resultado negativo de RT-LAMP.
- **Nota:** La definición de caso descartado puede no ser aplicable a pacientes con alta sospecha clínica e imágenes radiológicas compatibles, por lo que aquellos pacientes que presenten un cuadro de alta sospecha podrán continuar manejo como COVID-19 de acuerdo con criterio del médico tratante.

6.2.2. Diagnóstico Diferencial

En estos pacientes se deberá buscar acuciosamente otras condiciones virales, bacterianas, neoplásicas o autoinmunes que puedan simular COVID-19, como:

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS JEFATURA

- Neumonía Adquirida en la Comunidad.
- Infeccion Gripal.
- Resfriado Común.
- Otras Infecciones Respiratorias Virales o Bacterianas.
- Neumonia por Aspiración.
- Neumonia por Pneumocystis Jiroveci.
- Sindrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS).
- Infeccion por el Virus de la Gripe A Aviar (H5N1).
- Tuberculosis Pulmonar.
- Neutropenia Febril.

6.3 EXAMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

6.3.1.1 Hematología, Bioquímica e Inmunología.

- Hemograma completo: puede presentar leucopenia o leucocitosis y linfopenia en más del 80 % de casos. La trombocitopenia es variable, pero cuando es grave señala mal pronóstico.
- Glucosa
- Urea.
- Creatinina.
- Electrolitos Séricos.
- Calcio Total.
- Perfil de Coagulación.
- Perfil Hepático Completo.
- Troponina Cardiaca.
- Gases Arteriales (AGA).
- Ferritina, Deshidrogenasa Láctica (DHL), Dímero D y PCR; sus elevaciones se asocian a evolución desfavorable de la enfermedad.
- Procalcitonina: Se eleva en caso de aparecer una complicación bacteriana y en pacientes críticos con necesidad de ingreso a UCI.

6.3.2. De Imágenes

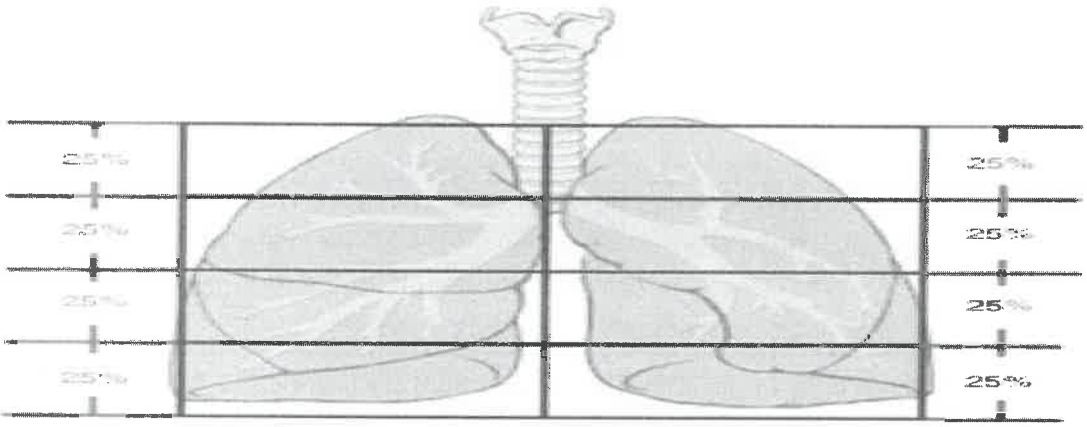
Para pacientes hospitalizados con síntomas graves (riesgo de progresión de la enfermedad, que no responden al tratamiento de oxigeno suplementario o presentan sospecha clínica de fibrosis pulmonar, tromboembolismo pulmonar o trombosis coronaria) se debe considerar tomar imágenes diagnosticas para orientar el manejo terapéutico, ademas de la evaluacion clínica y de laboratorio.

6.3.2.1 Realizar una Radiografía de Tórax Frontal como primera instancia.

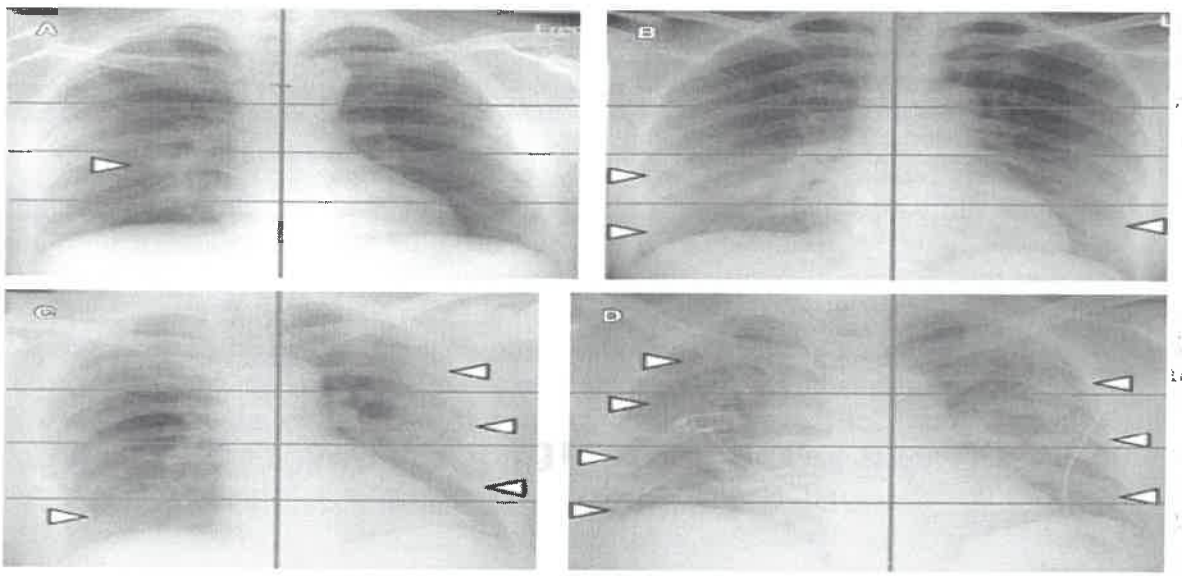
Los hallazgos radiográficos sugestivos de COVID-19 son: opacidades focales con claro aumento de la densidad y con márgenes menos definidos que un nódulo; patrón intersticial focal o difusa y patrón alveolo-intersticial focal o difuso. Para cuantificar la afectación pulmonar, se calculó una puntuación de gravedad adaptando y simplificando la puntuación de la evaluación radiográfica del edema pulmonar (RALE) propuesta por Warren y colaboradores. Se consideran ocho puntos

según la extensión radiológica de la afectación pulmonar. Para su cálculo se divide visualmente en cuatro partes cada pulmón, partiendo del hilio pulmonar como punto medio. Cada cuadro resultante corresponderá a 25% del parénquima pulmonar y cada pulmón se puntuará de 0 a 4 según el porcentaje de extensión de las consolidaciones o radioopacidades.[61a]

Figura N° 04



Fuente: Guía Covid 19 para la atención del Paciente Critico con Infeccion por SARS Covid 2-Colegio Mexicano de Medicina Critica: Representación de la escala RALE adaptada. La división de cada pulmón en cuadrantes representa 25%, 1 punto que al final se suma para obtener el puntaje acerca de la gravedad



Fuente: Guía Covid 19 para la atención del Paciente Critico con Infeccion por SARS Covid 2-Colegio Mexicano de Medicina Critica Ejemplos. A1 cuadrante del pulmón derecho 25%; 1 punto: leve. B2 cuadrante del pulmón derecho 50% + 1 cuadrante del pulmón izquierdo 25%; 3 puntos: moderado. C1 cuadrante del pulmón derecho 25% + 3 cuadrantes del pulmón izquierdo 75%; 4 puntos: moderado. D4 cuadrante del pulmón derecho 100% + 3 cuadrantes del pulmón izquierdo 75%; 7 puntos: severo.

Tabla N° 02

Escala de evaluación radiográfica del edema pulmonar (RALE) adaptada.	
Puntos	Gravedad
0	Normal
1-2	Leve
3-6	Moderada
> 6	Severa

Fuente: Guía Covid 19 para la atención del Paciente Critico con Infeccion por SARS Covid 2-Colegio Mexicano de Medicina Critica: Gravedad radiológica determinada por puntaje.

6.3.2.2 Realizar una Tomografía Espiral Multicorte (TEM).

La tomografía de tórax, tiene una sensibilidad de hasta el 98% y es útil no solo para el diagnóstico de los pacientes COVID con prueba molecular negativa, sino para evaluar progresión de la enfermedad y la eficacia terapéutica.

Los hallazgos tomográficos en pacientes con COVID-19 se han clasificado en: típicos, es decir, que hay opacidades múltiples en vidrio esmerilado de distribución periférica y basal, engrosamiento vascular, patrón empedrado o adoquín desordenado (crazy paving); hallazgos atípicos, es decir, opacidades en vidrio despulido parahiliares, apicales y linfadenopatía y hallazgos muy atípicos, o en otras palabras, cavitaciones, calcificaciones, patrón nodular, árbol en gemación, masas y engrosamiento pleural. Con base en ello, surgió la clasificación CO-RADS, la cual es un sistema de notificación estandarizado para pacientes con sospecha de infección por COVID-19; ésta asigna un nivel de sospecha para la enfermedad según los hallazgos encontrados en la imagen por TC. Éstos van desde muy bajo, CO-RADS 1, hasta muy alto, CO-RADS 5, y CO-RADS 6 que corresponde a pacientes con hallazgos típicos y PCR positivo.[62a]

Tabla N° 03

Escala CO-RADS		
Clasificación	Sospecha	Hallazgos tomográficos
CO-RADS 1	No	Normal o sin anormalidades infecciosas
CO-RADS 2	Baja	Anormalidades consistentes con infecciones que no son COVID-19
CO-RADS 3	Indeterminada	Indeterminado o no concluyente
CO-RADS 4	Alta	Anormalidades sospechosas de COVID-19
CO-RADS 5	Muy alta	Hallazgos típicos de COVID-19
CO-RADS 6	PCR positiva	

Fuente: Guía Covid 19 para la atención del Paciente Crítico con Infeccion por SARS Covid 2-Colegio Mexicano de Medicina Crítica: Nivel de sospecha por puntaje CO-RADS según los hallazgos tomográficos.

6.3.2.3 Realizar un Examen Ecográfico.

Al examen ecográfico, se pueden observar aumento de las líneas B, engrosamiento pleural y consolidaciones con broncograma aéreo, es el estudio por imágenes mas seguro para el paciente crítico con COVID-19.

6.3.2.4 Herramientas de Monitoreo o Telemonitoreo Cardio-respiratorio.

- Sistemas de monitoreo o telemonitoreo hemodinámico con presiones invasivas (catéter venoso central, línea arterial).
- Los métodos de valoración dinámica de respuesta a líquidos, gasto cardiaco intermitente por termodilución transpulmonar y/o pulmonar, gasto cardiaco continuo por análisis de contorno de onda de pulso, solo si se encuentran disponibles y con personal capacitado para su adecuada interpretación.
- Tomografía de impedancia eléctrica para monitoreo o telemonitoreo continuo de la ventilación pulmonar y de la mecánica respiratoria (cuando esté disponible).

6.3.3. De Exámenes Especializados Complementarios

6.3.3.1 Pruebas diagnósticas de detección viral y pruebas rápidas[15a]

6.3.3.1.1 Detección del RNA viral por RT - LAMP (Transcripción Reversa de la Amplificación Isotérmica Mediada por Asas) a través del Hisopado Nasofaríngeo: Es la prueba "gold" estándar actualmente. Si la sospecha es alta, la OMS recomienda un nuevo examen y tomar muestras de múltiples sitios respiratorios, sea por esputo, aspirado o lavado bronquiales. Ello debido, a que la sensibilidad del hisopado faríngeo, parece ser menor que la muestra de vía respiratoria baja.

6.3.3.1.2 Detección de Proteína Viral por Prueba de Detección de Antígenos: Detecta cualitativamente la presencia del virus y tiene más probabilidades de funcionar bien en pacientes

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS JEFATURA

con carga viral alta en la fase presintomática (1-3 días antes del inicio de los síntomas) y sintomática temprana (dentro de los primeros 5 a 7 días de enfermedad).

Ninguna de las pruebas tiene especificidad suficiente para descartar la enfermedad, por lo que en el paciente con alta sospecha clínica, se debe asumir que tiene COVID-19, si el cuadro clínico y laboratorio es compatible y no se tiene diagnostico alternativo bien definido.

6.3.3.1.4 Marcadores de Severidad:

Los marcadores de severidad, tienen un valor pronóstico y permite tomar decisiones terapéuticas en el paciente crítico.

A continuación, se presentan los marcadores de severidad:

- Fiebre persistente y disnea.
- Incremento de Proteína C Reactiva > 75 mg/L.
- Incremento de la Ferritina > 1000 ng/ml.
- Linfopenia < 800 células/pL.
- Interleucina-6 > 40 pg/ml.
- Dimero D > 1000 ng/ml.
- Incremento de Deshidrogenasa Láctica (DHL).
- Troponina T Ultrasensible elevada.
- Tiempo de Protrombina elevada.
- Fibrinogeno < 250 mg/dl.
- Plaquetopenia.
- TAC con compromiso de más del 30% del parénquima pulmonar con patrón clásico de vidrio esmerilado.
- Ecografía Pulmonar: Presencia de consolidaciones y disrupción de la pleura.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

6.4.1.1 Atención de Paciente Sospechoso de Covid-19 en Área de Triaje [11a][16a][17a].

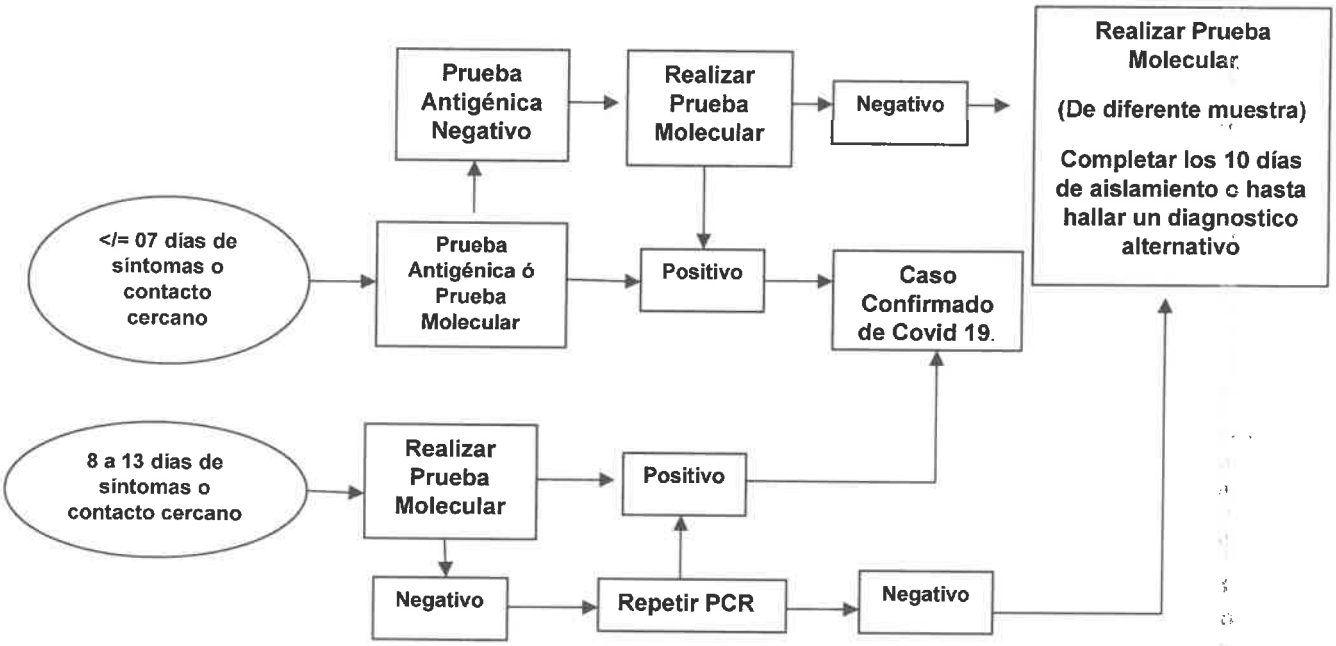
Todo paciente que requiere atención hospitalaria, ingresara por triaje diferenciado; se decide hospitalización, si paciente presenta dificultad respiratoria descrita por el paciente y confirmada por la valoración clínica del médico: **SpO_2 < 94% (Gestante < 95 %) o frecuencia respiratoria >25x´ o aumento del esfuerzo respiratorio o escala de Glasgow < 13**.

Se debe realizar los siguientes procedimientos:

a) Llenado completo de historia clínica de ingreso y hoja de datos de paciente. (Anexo 1).
b) A todo paciente sintomático que se atiende por triaje diferenciado, se le deberá llenar la ficha epidemiológica para la toma de muestra del hisopado nasofaríngeo para la prueba de detección de antígenos si tiene menos de 7 días de sintomatología COVID; Prueba Molecular RT- LAMP de SARS CoV-2 si tiene menos de 14 días de sintomatología COVID.

c) En area de triaje COVID, se deberán tomar muestra de sangre para pruebas bioquímicas, hematológicas e inmunológicas:
- Hemograma completo.
- Glucosa, urea, creatinina, electrolitos, perfil hepático, DHL, proteína C reactiva, ferritina, perfil de coagulación y troponina I, gases arteriales (AGA).
- TP, TPT y Dímero D.
- Procalcitonina.

Figura N° 05



FUENTE: Un algoritmo de diagnostico alternativo simplificado para pacientes sospechosos de SARS-COV-2 sintomáticos y contactos cercano confirmados (asintomáticos): Un consenso de expertos latinoamericanos.

6.4.2. TERAPÉUTICA

- **¿Qué pacientes con SARS-CoV-2 deben ser hospitalizados y qué criterios deben darse para el alta?**

6.4.2.1 Destino del Paciente[11a][16a]

6.4.2.1.1 Hospitalización de pacientes en Áreas COVID - 19[11a][16a] (REF: Pautas de Tratamiento. Instituto Nacional de Salud, COVID 2019).

6.4.2.1.1.1 Paciente con enfermedad moderada:

- Disnea, frecuencia respiratoria > 25x´, aumento del esfuerzo respiratorio.

- Signos de neumonía en la radiografía de tórax (infiltrado intersticial bilateral) o tomografía de tórax (estado: vidrio esmerilado bilateral y patrón *crazy paving o "adoquines"*; estadio tardío: consolidación) ó $SatO_2$ menor a 94 % ó $PaO_2/FiO2$ > o = 250.

6.4.2.1.1.2 Paciente con enfermedad severa:

- $SatO_2$ menor de 92 % ó PaO_2/FiO_2 < 250.

6.4.2.1.2 Manejo inicial de paciente en Áreas Críticas COVID - 19 [11a] [16a] **(REF: Pautas de Tratamiento. Instituto Nacional de Salud, COVID 2019).**

Paciente con necesidad de cualquiera de las siguientes intervenciones:

- Cánula de alto de flujo.
- Ventilación mecánica.
- Uso de vasopresores.
- Uso de inotrópicos.

6.4.2.2. Tratamiento[11a]; [16a]

A raíz de las últimas publicaciones, acerca del manejo del SARS-CoV-2, se realiza las siguientes actualizaciones:

Pregunta 1: En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, ¿cual sistema de clasificación clínica, debería utilizarse para el tratamiento de esta enfermedad?
Puntos de buena práctica clínica:

1.1 En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, utilizar la clasificación clínica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos:

Tabla N° 04

Clasificación Covid-19 (NIH)	
Caso asintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19
Caso presintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno), que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 al momento pero que desarrollarán síntomas en el futuro
	Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de

Caso Leve	cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato) pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o radiografía de tórax anormal
Caso Moderado	Personas que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o en las imágenes radiológicas y que tienen una saturación de oxígeno (SatO2) ≥ 94% a nivel del mar
Caso Severo	Personas que tienen SatO2 ≤ 93% con aire ambiental a nivel del mar, presión parcial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO2/FiO2) ≤ 300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto, compromiso pulmonar > 50% predominantemente de tipo consolidación, saturación de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (SaO2/FiO2) < 310 - 460, Trabajo Respiratorio ≥ 2 o Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) Tipo L *En pacientes con hipoxemia crónica, se define caso severo como la disminución desde el valor inicial de > 3% hasta los 2500 msnm. Para pacientes que residen por encima de los 2500 msnm una disminución de ≥ 3% desde el valor promedio normal de la región
Caso Crítico	Personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico, disfunción multiorgánica, sepsis, SDRA moderado o severo, SDRA tipo H, necesidad de ventilación mecánica invasiva, necesidad de terapia vasopresora y/o falla a la Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF)/Presión Positiva Continua en la vía aérea (CPAP) o sistema artesanal de ser el caso

Adaptado de: Pautas de Tratamiento de la Enfermedad 2019 (COVID-19). Institutos Nacionales de Salud (NIH) (2020).

Pregunta 2: En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

2.1 En personas con COVID-19 severo a crítico y con evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva ≥ 75mg/L), sugerimos considerar administrar tocilizumab (8 mg/kg) en combinación con corticoides.
Recomendación condicional a favor.
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

Puntos de buena práctica clínica:
2.2 Con respecto al uso de tocilizumab:

- Administrar tocilizumab 8 mg/kg por infusión EV durante 60 minutos (dosis única máxima de 800 mg).
- Considerar administrar tocilizumab especialmente en pacientes que requieran oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva dentro de las 24 horas previas o con insuficiencia respiratoria de progresión rápida por COVID-19.
- Evitar el uso de tocilizumab en pacientes con cualquiera de los siguientes escenarios:
- ✓ En caso de respuesta favorable a corticoides solos.
- ✓ Inmunosupresión significativa, particularmente en aquellos con uso reciente de inmunomoduladores biológicos. o TGP > 5 veces su valor normal.
- ✓ Alto riesgo de perforación intestinal. o Infección viral, bacteriana o fúngica no controlada.
- ✓ Recuento de neutrófilos < 500 células/µl.
- ✓ Recuento de plaquetas < 50 000 células/µl.

Pregunta 3: En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxicloroquina o cloroquina como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

3.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar hidroxicloroquina, ni cloroquina como tratamiento de esta enfermedad.
Recomendación fuerte en contra.
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

Pregunta 4: En personas con COVID-19, ¿se debería usar ivermectina como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

4.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar ivermectina como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
Recomendación fuerte en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja⊕

Pregunta 5: En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

5.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar azitromicina como tratamiento de esta enfermedad.
Recomendación fuerte en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja⊕

Pregunta 6: En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

6.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar colchicina como tratamiento de esta enfermedad.
Recomendación fuerte en contra
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

Pregunta 7: En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

7.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar remdesivir como tratamiento de esta enfermedad.
Recomendación condicional en contra.
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

Pregunta 8: En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

8.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar plasma convaleciente como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
Recomendación fuerte en contra.
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

Pregunta 9: En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

9.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar acetilcisteína como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
Recomendación condicional en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja⊕

Puntos de buena práctica clínica:
9.2 En personas con COVID-19 y con indicación de acetilcisteína para el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas y/o manejo de secreciones, no descontinuar su uso.

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS JEFATURA

Pregunta 10: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

10.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar antiagregantes plaquetarios como tratamiento de esta enfermedad.
Recomendación fuerte en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja⊕

Puntos de buena práctica clínica:
10.2 En personas con COVID-19 y con indicación de antiagregantes plaquetarios para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, no descontinuar su uso.
Pregunta 11: En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

11.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar estatinas, como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
Recomendación condicional en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja⊕

Puntos de buena práctica clínica:
11.2 En personas con COVID-19 y con indicación de estatinas para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, no descontinuar su uso.

Pregunta 12: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

12.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina C, sugerimos no administrar vitamina C como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
Recomendación condicional en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja⊕

Pregunta 13: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

13.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina D, sugerimos no administrar vitamina D como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
Recomendación condicional en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja⊕.

6.4.2.2.1 Hospitalización General

Las siguientes terapias se iniciarán a pacientes hospitalizados, con enfermedad moderada a severa:
Pregunta 14: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoides como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

14.1 En personas con COVID-19 crítico y con necesidad de ventilación mecánica, recomendamos administrar corticoides.
Recomendación fuerte a favor
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

14.2 En personas con COVID-19 severo, sugerimos administrar corticoides.
Recomendación condicional a favor.
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

14.3 En personas con COVID-19 y sin necesidad de soporte oxigenatorio, recomendamos no administrar corticoides.
Recomendación fuerte en contra.
Certeza de la evidencia: Baja⊕⊕

Puntos de buena práctica clínica:
14.4 Con respecto al uso de corticoides:

- Administrar dexametasona 6 mg vía oral o EV, 1 vez al día hasta por 10 días, luego suspender de forma brusca.
- Se puede suspender el corticoide antes de los 10 días, si el paciente sale de alta o se considera recuperado.
- No administrar corticoides en pulsos (dosis muy altas).
- En caso no se disponga de dexametasona, considerar como regímenes alternativos:
- ✓ Prednisona 40 mg vía oral, 1 vez al día hasta por 10 días.
- ✓ Metilprednisolona 32 mg vía EV (8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas), hasta por 10 días.
- ✓ Hidrocortisona 50 mg vía EV, cada 6 horas hasta por 10 días.

Pregunta 15: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

15.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar corticoides inhalados como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
Recomendación condicional en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja⊕

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS JEFATURA

Puntos de buena práctica clínica:
15.2 En personas con COVID-19 y con indicación de corticoides inhalados para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias crónicas, no descontinuar su uso.
15.3 El uso de broncodilatadores (beta 2 agonistas o anticolinérgicos) de acción corta, larga o ultra larga no ha sido reportado en la literatura como parte del tratamiento del COVID-19 fuera de sus indicaciones clínicas aceptadas.
Pregunta 16: En personas con COVID-19, ¿se debería usar inhibidores de Janus Kinasa como Baricitinib en el tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

16.1 Estos inhibidores de cinasas, se proponen como tratamientos para la Covid-19, porque pueden prevenir la fosforilación de proteínas clave involucradas en la transducción de señales que conducen a la activación e inflamación inmunitaria (p.eje; la respuesta celular a citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6); baricitinib podría reducir la mortalidad y probablemente reduce la necesidad y la duración de ventilación mecánica.
Recomendación fuerte a favor.
Certeza de la evidencia: moderada⊕⊕⊕

Pregunta 17: En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticuerpos monoclonales en el tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:

17.1 Los anticuerpos monoclonales se usan para combatir una infección en particular, en este caso por la infección por el SARS-CoV-2 en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado y se administran a los pacientes directamente a través de una infusión. Pero posee altos efectos colaterales como reacciones alérgicas e interferir con la capacidad del cuerpo para combatir una futura infección del Virus SARS-CoV-2 y además reducir la respuesta inmunitaria del cuerpo a una vacuna para el SARS-CoV-2

Recomendación fuerte en contra.
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

6.4.2.2.2 Prevención de eventos tromboembólicos[17a]:

Pregunta 18: En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis terapéuticas en comparación con dosis profilácticas como tratamiento de esta enfermedad?

Recomendaciones:
18.1 En personas con COVID-19 severo a crítico, **se recomienda o no**; administrar anticoagulación a dosis profiláctica.
Recomendación fuerte en contra.
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

18.2 En personas con COVID-19 severo a crítico con alta probabilidad clínica pre-test de TEP o TVP, recomendamos administrar anticoagulantes a dosis profiláctica de alto riesgo.

Recomendación fuerte a favor.
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

Puntos de buena práctica clínica:
18.3 Con respecto al uso de anticoagulantes en personas con baja/moderada probabilidad clínica pre-test de TEP o TVP:

- Administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina 40 mg vía SC una vez al día).
- En personas con TFG ≥ 30 ml/min/1.73 m2 (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar enoxaparina 40 mg vía SC una vez al día.
- En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m2, administrar enoxaparina 40 mg vía SC dos veces al día.
- En caso no se disponga de HBPM, considerar como regímenes alternativos:
- ✓ Heparina no fraccionada (HNF) 5000 UI vía SC cada 8 a 12 horas.
- ✓ En personas con TFG < 30 ml/min/1.73 m2 (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar HNF 5000 UI vía SC cada 12 horas.
- ✓ En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m2, administrar HNF 5000 UI vía SC cada 8 horas.

18.4 Con respecto al uso de anticoagulantes en personas con alta probabilidad clínica pre-test de TEP o TVP:

- Administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina 40 mg vía SC dos veces al día).
- En personas con TFG ≥ 30 ml/min/1.73 m2 (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar enoxaparina 40 mg vía SC cada 12 horas.
- En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m2, administrar enoxaparina 60 mg vía SC dos veces al día.
- En caso no se disponga de HBPM, considerar como regímenes alternativos:
- ✓ Heparina No fraccionada (HNF) 5000 UI vía SC cada 8 horas.
- ✓ En personas con TFG < 30 ml/min/1.73 m2 (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar HNF 5000 UI vía SC cada 12 horas.
- ✓ En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m2, administrar HNF 7500 UI vía SC cada 8 horas.

6.4.2.2.3 Contraindicaciones de profilaxis:

- Sangrado activo
- Plaquetas < 25 * 10^3/uL.
- INR > 1.5.

6.4.2.2.4 Sobreinfección [24a]: (REF: GPC Infectious Diseases Society of America)

Pregunta 19: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antibioticoterapia como tratamiento de esta enfermedad?

Puntos de buena práctica clínica:
19.1 En personas con COVID-19, dado que la prevalencia de coinfección bacteriana al ingreso hospitalario es baja, no administrar antibioticoterapia de rutina como parte del manejo inicial de rutina.

Si hay sospecha de sobreinfección bacteriana, se realizara el examen sérico ***Procalcitonina,***

además tomar 2 sets de hemocultivos, urocultivo, e iniciar cobertura antibiótica empírica evaluando siempre función renal:

- **Si se sospecha de Neumonía asociada a la comunidad:**
  - ✓ Ceftriaxona 2 gr EV c/24 horas por 7 días.
- **Si se sospecha de infección asociada a patógeno intrahospitalario, (riesgo de pseudomona):**
  - ✓ Ceftazidima 2 gr EV cada 8 horas o Piperacilina/Tazobactam 4.5 g c/6 horas por 7 a 10 días.
- **Si el paciente se encuentra con alta sospecha de infección por patógeno BLEE:**
  - ✓ Carbapenem (Meropenem 1 gr EV c/8 horas por 7 a 10 días).
- **Si se sospecha infección por estafilococo meticilinoresistente se agregará:**
  - ✓ Vancomicina 1 gr EV cada 12 horas por 7 a 10 días.

- **Terapia de soporte:**
  - ✓ Dieta a tolerancia o fórmula polimérica por sonda nasogástrica.
  - ✓ Si paciente tiene indicado NPO, usar dextrosa al 5 % con electrolitos.
  - ✓ Oxigenoterapia: inicialmente usar cánula binasal hasta 6 litros por minuto; de requerir mayor aporte de oxígeno, escalar a máscara con bolsa de reservorio. (FUERTE, Nivel de evidencia alta).
  - ✓ Hidratación con suero fisiológico según estado hemodinámico y balance hídrico; evitando la sobrehidratación y empeorar el estado respiratorio.
  - ✓ Valorar pronación en el paciente despierto y aquellos que usen oxígeno mayor a 2 litros por minuto, mínimo 8 horas continuas 2 veces al día.

6.4.2.2.5 Control de Exámenes Auxiliares [25a]:

Repetir los siguientes exámenes de laboratorio cada 72 a 96 horas, o según evolución clínica: hemograma completo, proteína C reactiva, DHL, ferritina, troponina I, Dímero D.

Si el paciente empeora: realizar hemograma completo, proteína C reactiva, DHL, ferritina, troponina I, Dímero D, Procalcitonina, perfil hepático, gases arteriales, glucosa, urea creatinina, electrolitos, EKG, Radiografía de tórax y TEM de tórax sin contraste. [25a] (FUERTE, Nivel de evidencia moderado).

El seguimiento radiográfico, debe realizarse según evolución de paciente, la TEM de TORAX sin contraste [25a] (FUERTE, Nivel de evidencia moderado).

6.4.2.2.6 Control de Glicemia [26a][27a][28a]

Todo paciente hospitalizado diabético o usuario de corticoides, debe tener monitoreo de glucosa capilar por lo menos de 2 a 3 controles por día; considerar uso de insulina NPH y Rapida (ver flujograma VI).

6.4.2.2.7 Oxigenoterapia en Pacientes Covid 19[11a][16a]

6.4.2.2.7.1 Generalidades:

Enfermedad moderada – severa: SO_2 < 92 %, FR > 25x´, aumento del esfuerzo respiratorio.

6.4.2.2.7.2 Objetivos De Saturación: (SO_2): 94 – 96 %.

Pregunta 20: En personas con COVID-19, ¿cuando se debería iniciar la oxigenoterapia? Recomendaciones:

20.1 En personas con COVID-19 e hipoxemia evidenciada (SatO2 ≤ 93%) o insuficiencia respiratoria aguda (IRA) (SatO2 < 90%), recomendamos iniciar **oxigenoterapia convencional†** para mantener una saturación de oxígeno (SatO2) meta entre 94-96%.

†Oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi o mascarilla con reservorio.
Recomendación fuerte a favor.
Certeza de la evidencia: moderada⊕⊕⊕

20.2 En personas con COVID-19 e IRA persistente a pesar de oxigenoterapia convencional**†**, sugerimos usar cánula nasal de alto flujo (CNAF) o ventilación mecánica no invasiva (VMNI), según disponibilidad, para mantener una saturación de oxígeno (SatO2) meta entre 94-96%.

† SatO2 ≤ 93% o FR ≥ 26-30 o PaFiO2 ≤ 201-300 con FiO2 ≥ 40% con oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi o mascarilla con reservorio.
Recomendación condicional a favor.
Certeza de la evidencia: muy baja⊕

Puntos de buena práctica clínica:
20.3 Los sistemas de alto flujo artesanales (Snorkel H.O.P.E., CPAP-Coni, Wayrachi) no han sido evaluados dentro de estudios clínicos. Sin embargo, podrían ser la única alternativa disponible ante la escasez de ventilación mecánica o sistemas de alto flujo convencionales.
20.4 En personas con COVID-19 en soporte oxigenatorio con CNAF o VMNI, mantener una estrecha monitorización de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno (SatO2), fracción inspirada de oxígeno (FiO2) y el trabajo respiratorio; con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento.

20.5 En personas con COVID-19 en soporte oxigenatorio con CNAF o VMNI, en caso de no respuesta, debe considerarse realizar una intubación endotraqueal temprana y conexión a ventilación mecánica invasiva en condiciones controladas según disponibilidad y prioridad cuando se presente uno o más de los siguientes hallazgos:

- Inestabilidad hemodinámica
- Shock
- Requerimiento de vasopresores
- PaO2/FiO2 < 100-150
- PaCO2 > 40 mmHg

• Aumento del trabajo respiratorio con respiración paradojal
• Taquipnea persistente ≥ 30 respiraciones por minuto.

Tabla N°5: Flujo de oxígeno en los dispositivos utilizados para soporte oxigenatorio. [29a][30a]

FLUJO DE OXIGENO EN DISPOSITIVOS		
Cánula binasal	**Máscara reservorio sin reinhalación**	**Soporte oxigenatorio : cánula binasal de alto flujo**
FiO_2: (40% – 50 %). Máximo 4 – 6l/min de Oxígeno.	**FiO2: (50% - 80%) Máximo: 15 l/min de Oxígeno.**	**Máximo: 40 - 60 l/min de Oxígeno. PEEP: 5 – 7 mmHg**

Tabla N°6: Uso de cánula de alto flujo (snorkel) en paciente con COVID-19. [29a][30a]

Criterios de inclusión (C-III)	Criterios exclusión (C-III)
• **Ira Hipoxémica – inicio de fase II b con inicio menor de 5 días** ✓ **ECG ≥ 14 idealmente 15** • **Sato2 < 92% con apoyo Oxigenatorio de Fi02 ≥ 80 %.** ✓ **Pafi entre 100 – 300** • **Paciente hemodinamicamente estable.** • **Paciente post extubación.** • **No disfunción orgánica múltiple (score sofa).**	• **Ira Hipoxémica – inicio de fase II b con inicio mayor de 5 días** ✓ **ECG < 14** ✓ **Pafi < 100** • **Paciente hemodinamicamente inestable.** • **Disfunción orgánica múltiple (score sofa).**

6.4.2.2.7.3 Criterios de Respuesta a VMNI, CBNAF

Se puede usar dos Scores, para valorar respuesta de paciente a terapia Oxigenatoria con VMNI:

- **Score de Rox** [31a]
  - ✓ Frecuencia Respiratoria < 29 por minuto; a las 2 horas.
  - ✓ FiO2 < 60 %; a las 8 horas.
  - ✓ IROX = [SpO2/FiO2]/FR, superior a 5.98; a las 8 horas.

En un estudio retrospectivo efectuado en una UCI polivalente del Hospital Comarcal de Montilla(Córdova), se incluyeron a 27 pacientes tratados con Cánula Nasal de Alto Flujo por Falla Respiratoria Aguda Hipoxémica, el mejor punto de corte de la Frecuencia Respiratoria a la segunda hora fue de 29 respiraciones/minuto (75% sensibilidad y 87% especificidad). El mejor punto de corte de la FIO2 a las 8 horas de tratamiento fue de 0.59 (75% sensibilidad y 93% especificidad).El mejor punto de corte para IROX a las 8 horas de tratamiento fue de 5.98 (100% sensibilidad y 75% especificidad); estos valores mencionados se asociaron con éxito al uso de CBNAF y se obtuvo menor necesidad de Ventilación Mecánica Invasiva. [35a]

- **Score de Hacor** [32a]
  - ✓ Frecuencia cardiaca.
  - ✓ PH.
  - ✓ Conciencia (Escala de Glasgow < 14).
  - ✓ PaO2/FiO2.
  - ✓ Frecuencia Respiratoria.

El Score HACOR, puede ser valorado después de 1 hora de tratamiento con VMNI (SNORKEL) donde HACOR mayor de 5, predice la necesidad de intubación con una especificidad de 90 % y sensibilidad de 72 %.

6.4.2.2.7.4 Ventilación Mecánica Invasiva [11a] [16a]

6.4.2.2.7.4.1 Manejo inicial de paciente crítico[11a] [16a]

Pregunta 21: En personas con COVID-19, ¿cuando se debería iniciar la ventilación mecánica invasiva?

Recomendaciones:

21.1 En personas con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva y con SDRA, recomendamos usar un volumen corriente (VC) bajo (4-8 mL/kg de peso corporal predicho) en lugar de un volumen más alto (> 8 mL/kg), iniciando con 6 mL/kg de peso corporal predicho e idealmente mantener una meta de presión meseta (Pmes) o plateau ≤ 30 cm de H2O.
Recomendación fuerte a favor.
Certeza de la evidencia: moderada⊕⊕⊕

21.2 En personas con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva y con SDRA, sugerimos usar una estrategia de titulación individualizada de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) de acuerdo con la condición de la mecánica respiratoria del paciente.
Recomendación condicional a favor.
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

Puntos de buena práctica clínica:

21.3 En personas con COVID-19 crítico en ventilación mecánica invasiva y con SDRA, tratar de mantener una driving pressure (DP) ≤ 15 cm de H2O (diferencia entre presión meseta y PEEP total).

A.- Criterio para interconsulta a UCI:

- ✓ Si SAT O_2 < 92 % con máscara de reservorio o Snorkel.
- ✓ No responde a medidas de pronación.
- ✓ Mayor dificultad respiratoria (FR > 30x´, disnea, aumento del trabajo respiratorio a pesar de las medidas instauradas).
- ✓ PAS < 90 mmHg, FC > 120 lpm.
- ✓ Ph < 7.3, PCO_2 > 50 mm Hg.
- ✓ Lactato > 2.
- ✓ PaFi < 100 mm Hg.

B.- Intubación:

Preferentemente con apoyo de especialista de Medico Intensivista, Emergencia o Anestesiología y siempre utilizando equipo de protección (EPP); con protector facial y es deseable el videolaringoscopio.

C.- Inicio de Ventilación Mecánica:

Programar en modo control volumen y asesorarse con Medico Intensivista, Anestesiólogo o Emergencista.

Los parámetros dependerán del fenotipo del paciente.

- **Fenotipo L[33a]:**
- ✓ Paciente hipoxémico que no luce disneico y en las imágenes se observa vidrio esmerilado subpleural.
- ✓ Volumen tidal: 8-9 ml/Kg de peso ideal.
- ✓ PEEP: 8-10 cm H_2O.

- **Fenotipo H[33a]:**
- ✓ Paciente hipoxémico disneico en ARDS con consolidados en las imágenes de tórax.
- ✓ Volumen tidal: 5-6 ml/Kg de peso ideal.
- ✓ PEEP: hasta 15 cm H_2O.

6.4.2.2.8 Soporte Hemodinámico [57a].

Pregunta 22: En personas con COVID-19, ¿se debería usar una estrategia conservadora de administración de líquidos en comparación con una estrategia liberal?

Recomendaciones:

22.1 En personas con COVID-19 y shock, usar una estrategia conservadora de administración de líquidos con cristaloides en lugar de una estrategia liberal.

Recomendación condicional a favor.
Certeza de la evidencia: Muy baja⊕

- Si el paciente presenta compromiso hemodinámico, valorar causa infecciosa, farmacológica (sedoanalgesia), PEEP alto, tormenta de citoquinas.
- Se recomienda el uso de bolos de cristaloides o coloides: Bolos de 20 cc/kg (ClNa 9 %).
- Si está en shock, utilizar vasopresores (Norepinefrina 8 mcg en 100 cc de Dextrosa 5%): Iniciar a 10 cc/hora titulable para PAM mayor de 65 mmHg.

- Resto del manejo de soporte y terapia específica será el establecido para hospitalización general.

6.4.2.2.9 Otros:

- ✓ No olvidarse de colocar sonda nasogástrica para nutrir al paciente, sonda vesical para cuantificar diuresis.
- ✓ La interconsulta a las áreas críticas (UCE Covid, UCI Covid, Intermedios Emergencia Covid), deben ser respondidas en un lapso máximo de 30 minutos según la Norma Tecnica 042 del Ministerio de Salud.

6.4.2.2.10 Guía Rápida para Pronación en Paciente Consciente: [11a] [16a]

Debe realizarse en paciente hemodinamicamente estable, capaz de movilizarse conscientemente y con capacidad de comunicarse con el personal de salud de turno.

Pregunta 23: En personas con COVID-19, ¿cuando se debería usar la posición decúbito prono?

Recomendaciones:

23.1 En personas con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva y con SDRA moderado a severo, sugerimos iniciar ventilación prona, si no se consigue estabilizar la mecánica respiratoria y mejorar los parámetros oxigenatorios y la hipercapnia asociada.
Recomendación condicional a favor.
Certeza de la evidencia: moderada⊕⊕⊕

23.2 En personas con COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica a pesar de oxigenoterapia convencional, sugerimos iniciar posición prona vigil como complemento al soporte oxigenatorio con CNAF.
Recomendación condicional a favor.
Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕

23.3 En personas con COVID-19 en oxigenoterapia convencional, sugerimos iniciar posición prona vigil, tomando en cuenta el estado y características del paciente.
Recomendación condicional a favor.
Certeza de la evidencia: muy baja⊕

Puntos de buena práctica clínica:

23.4 Con respecto a la ventilación prona en ventilación mecánica:

- Realizarse durante 12 a 16 horas por día, para posteriormente realizar cambio de posicionamiento en supino con cabecera de 30°.
- Alternativamente se puede optar por ventilación prona extendida hasta 72 horas.
- Abortar la ventilación prona, si se deteriora la mecánica respiratoria del paciente, si se deterioran los parámetros respiratorios, oxigenatorios y si se produce inestabilidad hemodinámica

23.5 Con respecto a la posición prona vigil:

• El paciente debe estar consciente y ser capaz de adoptar y cambiar de posición por sí mismo.

Procedimiento:

- Explicar al paciente la posición y los cambios: prona, decúbito lateral derecho, decúbito lateral izquierdo. La posición prona debe ser la más prolongada. Las otras posiciones pueden mantenerse entre 30 minutos a 2 horas como máximo.
- Si mantiene una SatO2 entre 92-96% en una posición, hay que motivar al paciente para que la mantenga por 2 a 4 horas como mínimo.
- Mantener una estrecha monitorización de la SatO2 durante cada cambio de posición.

6.4.2.2.10.1 Pronación en Paciente Consciente[16a][33a]

a) Si bien hay información variada en este tema, lo claro es que mientras más tiempo estén pronados es mejor; 8 horas continuas 2 veces al día; dentro de las 8 horas hacer cambios en decúbito lateral de cada lado y en supino podría reposar sobre todo en los alimentos, el tiempo restante que este pronado:
   - ✓ Recostado lateral izquierdo.
   - ✓ Reclinado lateral derecha.
   - ✓ Sentado verticalmente 60-90 grados.
   - ✓ Recostado prono en la cama.
   - ✓ Si no mejora la saturación con las posiciones previamente descritas, puede intentarse Trendelemburg 30° con el paciente en supino con la cabeza hacia abajo.

b) 10-15 minutos después de cada cambio de posición, verificar que la saturación de oxígeno no haya disminuido. Si es así, pruebe con otra posición.

c) Si el paciente tiene una caída significativa en la saturación de oxígeno, siga estos pasos:
   - ✓ Asegúrese de que la fuente de oxígeno del paciente todavía esté conectada a la pared y que esté colocada correctamente en el paciente (esta es una causa común de desaturación).
   - ✓ Pídale al paciente que se mueva a una posición diferente a la anterior.
   - ✓ Si después de 10 minutos, la saturación del paciente no ha presentado mejoría a niveles previos se deberá considerar y valorar ventilación mecánica.

Pregunta 24: En personas con COVID-19, ¿cuando se debería iniciar la rehabilitación respiratoria?

Recomendaciones:

24.1 En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos realizar rehabilitación temprana con el objetivo de disminuir la debilidad muscular adquirida en UCI.
Recomendación condicional a favor.
Certeza de la evidencia: baja⊕⊕

Puntos de buena práctica clínica:
24.2 Con respecto a la rehabilitación temprana:

- El inicio y el tipo de rehabilitación temprana depende del paciente (criterios de seguridad), tipo de ventilación y los recursos disponibles por la institución.
- Debe realizarse un programa de rehabilitación al alta, realizando referencia a los servicios o centros especializados de rehabilitación. Considerar la posibilidad de realizar las actividades programadas de forma virtual.
- Los programas de rehabilitación deben ser ejecutados por equipos multidisciplinarios y deben ser personalizados.

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES CON EL TRATAMIENTO

Como todo tratamiento, los medicamentos pueden producir eventos adversos, que pueden ser leves y en algunos casos severos, como por ejemplo: náuseas, vómitos y dolor abdominal; anemia, leucopenia, trombocitopenia y hemolisis; cardiotoxicidad, anormalidades mentales o depresión, toxicidad corneal, purpura, erupciones cutáneas, dermatitis entre otros.

6.4.4. SIGNOS DE ALARMA

Características clínicas del paciente, que indican que requiere atención médica inmediata, como sensación de falta de aire o dificultad para respirar, desorientación o confusión, fiebre (Temperatura mayor de 38°C) persistente por más de 2 días, dolor en el pecho o coloración azul de los labios (cianosis).

6.4.5 CRITERIOS DE ALTA [11a][16a][34a]

- ✓ Resolución de fiebre, más de 48 horas sin antipiréticos.
- ✓ Mejoría de signos y síntomas (**tos, disnea y más de 24 horas sin O_2 y SAT > 94 % en reposo o entre 88 – 92 % pacientes con enfermedades crónicas pulmonares**).
- ✓ Los pacientes pueden tener saturación límite por varios días sin necesidad de O_2 (FUERTE, Nivel de evidencia moderado).

6.4.5.1 Prescripción de Alta [11a][16a]

- ✓ Aislamiento por 10 días, considerándose desde el inicio de los síntomas; se dará instrucciones si aún no se han completado los días de aislamiento, de continuar sintomático tendrá que ser evaluado en forma presencial por médico de Salud Ocupacional.
- ✓ Proveer una mascarilla simple al paciente.
- ✓ Seguimiento vía telemedicina.

6.4.6 PRONOSTICO

El pronóstico está estrechamente ligado al control óptimo de la insuficiencia respiratoria, así como la regresión del daño de órgano blanco.

- La principal causa de muerte es la insuficiencia respiratoria por el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).[1033]
- La tasa de mortalidad depende de la edad y de la presencia de enfermedades subyacentes.
- Las tasas de mortalidad son elevadas en los pacientes en estado crítico.
- Las tasas de mortalidad han disminuido con el tiempo, a pesar de la estabilidad de las características de los pacientes.

6.4.6.1 Factores pronósticos

Los factores pronósticos que se han asociado a un mayor riesgo de enfermedad grave, ingreso hospitalario o ingreso en la unidad de cuidados intensivos, malos resultados y mortalidad incluyen:[1063][1064][1065][1066][1067][1068][1069]

- **Factores del paciente**
  - ✓ Mayor edad.
  - ✓ Sexo masculino.
  - ✓ Obesidad.
  - ✓ Antecedentes de tabaquismo.
  - ✓ Grupo sanguíneo A.
  - ✓ Fragilidad.
- **Presencia de comorbilidades**
  - ✓ Hipertensión.
  - ✓ Enfermedad cardiovascular.
  - ✓ Enfermedad cerebrovascular.
  - ✓ Enfermedad arterial periférica.
  - ✓ Demencia.
  - ✓ Diabetes.
  - ✓ Enfermedad respiratoria crónica (p. ej., EPOC, apnea obstructiva del sueño).
  - ✓ Neoplasia maligna activa.
  - ✓ Inmunosupresión.
  - ✓ Enfermedad renal o hepática crónica.
  - ✓ Enfermedad reumatológica.
  - ✓ Coinfección bacteriana o fúngica.
- **Síntomas/signos**
  - ✓ Mialgia.
  - ✓ Faringalgia.
  - ✓ Producción de esputo.
  - ✓ Escalofríos.
  - ✓ Náuseas.
  - ✓ Disnea.
  - ✓ Opresión en el pecho.
  - ✓ Mareos.
  - ✓ Cefalea.
  - ✓ Hemoptisis.
  - ✓ Taquipnea.
  - ✓ Hipoxemia.
  - ✓ Insuficiencia respiratoria.

- ✓ Hipotensión.
- ✓ Taquicardia.

- **Complicaciones**
  - ✓ Shock.
  - ✓ Infección aguda o sepsis.
  - ✓ Daño renal, hepático o cardíaco agudo.
  - ✓ Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
  - ✓ Tromboembolismo venoso.
  - ✓ Arritmias.
  - ✓ Insuficiencia cardíaca.
- **Pruebas diagnósticas**
  - ✓ Linfocitopenia.
  - ✓ Leucocitosis.
  - ✓ Neutrofilia.
  - ✓ Trombocitopenia.
  - ✓ Hipoalbuminemia.
  - ✓ Deterioro del hígado o del riñón.
  - ✓ Aumento de los marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C-reactiva, procalcitonina, ferritina, velocidad de sedimentación globular, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, interleucinas, lactato deshidrogenasa).
  - ✓ Aumento de la creatina-cinasa.
  - ✓ Aumento de los marcadores cardíacos.
  - ✓ Aumento del dímero D.
  - ✓ PaO_2/FiO_2 ≤200 mmHg.
  - ✓ Neumonía bilateral en las imágenes de tórax.
  - ✓ Infiltrado consolidado o derrame pleural en los estudios por imágenes de tórax.
  - ✓ Alta puntuación en la evaluación secuencial de fallo de órganos (SOFA).

Las enfermedades subyacentes más frecuentes en los pacientes fallecidos eran la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.[1070]

En los niños y adolescentes, las cardiopatías congénitas, las enfermedades pulmonares crónicas, las enfermedades neurológicas, la obesidad, el síndrome inflamatorio multisistémico, la disnea, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, el daño renal agudo, los síntomas gastrointestinales y el aumento de la PCR y del dímero D se han asociado a un pronóstico desfavorable.[1071]

6.5. COMPLICACIONES

Las complicaciones de los pacientes covid, son aquellas que dependen del compromiso clínico o subclínico de los distintos órganos blanco como:

• Sindrome de Cuidados Intensivos Posteriores

Los pacientes tratados en la unidad de cuidados intensivos pueden presentar el síndrome de postcuidados intensivos, un espectro de discapacidad psiquiátrica, cognitiva y/o física (p. ej., debilidad muscular, disfunción cognitiva, insomnio, depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, delirio, encefalopatía) que afecta a los supervivientes de enfermedades críticas y

que persiste después de que el paciente haya sido dado de alta de la unidad de cuidados intensivos.[379][1108]

- **Trombosis**

El estado de hipercoagulabilidad, es uno de los rasgos distintivos de la enfermedad, especialmente en los pacientes críticos y a menudo se manifiesta como tromboembolismo venoso y arterial. La coagulopatía en COVID-19 presenta un carácter protrombótico, con aumentos de dímero D, fibrina, productos de degradación de la fibrina y fibrinógeno.[1109][1110]

- **Complicaciones Cardiovasculares**

Las complicaciones cardiovasculares incluyen arritmias, lesiones miocárdicas, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca.[1120]

- **Daño Renal Agudo**

La lesión renal aguda es frecuente, especialmente en los pacientes críticos. Puede desarrollarse en cualquier momento antes, durante o después del ingreso hospitalario.[517]

- **Sindrome Postcovid 19(Covid de larga duración)**

También se conoce como COVID-19 postagudo, síndrome de COVID-19 postagudo, COVID crónico, COVID de larga duración, secuelas postagudas de la infección por SARS-CoV-2 (PASC) y afecciones post-COVID.

- **Lesion Hepatica Aguda**

La lesión hepática puede estar asociada a una enfermedad hepática preexistente, a una infección vírica, a una toxicidad farmacológica, a una inflamación sistémica, a la hipoxia o a problemas hemodinámicos; sin embargo, el mecanismo subyacente no está claro.[1161][1162][1163] Los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19 (p. ej., remdesivir, tocilizumab) pueden tener un efecto perjudicial sobre la lesión hepática.[1164]

- **Complicaciones Neurológicas**

Los pacientes suelen presentar complicaciones neurológicas centrales o periféricas, posiblemente debidas a la invasión viral del sistema nervioso central, a la respuesta inflamatoria o a la desregulación inmunológica.[1168][1169][1170][1171]

Las complicaciones neurológicas incluyen la enfermedad cerebrovascular aguda, el deterioro de la conciencia, la ataxia, las convulsiones, el estado epiléptico, la encefalopatía, la encefalitis y la meningoencefalitis, la encefalomielitis aguda diseminada, los signos del tracto corticoespinal, las lesiones desmielinizantes, las neuropatías periféricas, la trombosis de los senos venosos cerebrales, la miopatía, el síndrome de Guillain-Barré, la demencia y los hallazgos anormales en la resonancia magnética cerebral.[1166]

- **Paro Cardiaco**

La parada cardiaca intrahospitalaria, es frecuente en los pacientes críticos y se asocia a una escasa supervivencia, sobre todo entre los pacientes de edad avanzada. Los factores de riesgo

incluían la edad más avanzada, el sexo masculino, la presencia de comorbilidades y el ingreso en un hospital con un número menor de camas en la unidad de cuidados intensivos. [1183]

- **Complicaciones Asociadas al Embarazo**

El resultado del embarazo suele ser bueno, aunque hay pocos datos sobre la exposición durante las primeras etapas del embarazo.[34] El riesgo de complicaciones fue mayor en las embarazadas sintomáticas.[1184]
Resultados en la madre: las probabilidades de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, la ventilación invasiva y la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea fueron mayores en las mujeres embarazadas y recientemente embarazadas en comparación con las mujeres en edad reproductiva que no estaban embarazadas. Las mujeres embarazadas también pueden presentar un mayor riesgo de muerte materna.[32][33] Se informó un mayor riesgo estadísticamente significativo de diabetes gestacional, hipertensión gestacional, crecimiento fetal deficiente y preeclampsia en las mujeres embarazadas durante el periodo pandémico en comparación con el periodo prepandémico.[1185]
Parto prematuro: el nacimiento prematuro fue más frecuente en las mujeres embarazadas con COVID-19 en comparación con las mujeres embarazadas sin la enfermedad.[32][33]
Muerte fetal y neonatal: las tasas globales de muerte fetal y neonatal no parecen ser superiores a las de los antecedentes.[32][33][1186][1187] Sin embargo, en los EE.UU., las mujeres con COVID-19 presentaron un mayor riesgo de mortinatalidad en comparación con las mujeres sin COVID-19 durante el período de marzo de 2020 a septiembre de 2021, siendo la magnitud de la asociación mayor durante el predominio de la variante delta.[1188]
Infección neonatal: la limitada evidencia de baja calidad sugiere que el riesgo de infección en los neonatos es extremadamente bajo.[32][33][1189]

- **Sepsis/Shock Séptico**

La sepsis (según la presencia de una disfunción orgánica relacionada con la infección que requiere soporte/reemplazo de órganos) se ha notificado en el 78% de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos y en el 33% de los pacientes hospitalizados.[1190][379][740]

- **Coagulación Intravascular Diseminada**

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una manifestación del fallo de la coagulación, y un vínculo intermedio en el desarrollo del fallo multiorgánico. Los pacientes pueden presentar un alto riesgo de sangrado/hemorragia o tromboembolismo venoso.[1191][1192][1193]
La coagulopatía se manifiesta como un aumento de fibrinógeno, un aumento del dímero D y un cambio mínimo en el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y recuento de plaquetas en las primeras etapas de la infección. El aumento de los niveles de interleucina 6 se correlaciona con el aumento de los niveles de fibrinógeno. La coagulopatía parece estar relacionada con la gravedad de la enfermedad y la consiguiente tromboinflamación. Se debe monitorizar estrechamente el nivel de Dímero D.[1194][1195][1191][1194][808]

- **Insuficiencia Respiratoria Aguda**

La principal causa de muerte, es la insuficiencia respiratoria por síndrome de dificultad respiratoria aguda.[1033]

Los niños pueden evolucionar rápidamente hacia la insuficiencia respiratoria.[1196][1197]

- **Fuga de Aire**

Las filtraciones de aire (neumotórax, neumomediastino y enfisema subcutáneo) se asocian a una mayor mortalidad y a una estadía hospitalaria más prolongada, especialmente en las personas de edad avanzada y pueden presentarse incluso sin ventilación con presión positiva. Se debe principalmente al avance de la enfermedad que da lugar a una lesión inflamatoria del parénquima pulmonar y a un daño alveolar inducido por el estrés ventilatorio.[1198]

- **Sindrome de Liberacion de Citocinas**

Algunos pacientes con enfermedad grave, presentan evidencias de laboratorio de una respuesta inflamatoria no regulada, similar al síndrome de liberación de citocinas, caracterizada por extravasación de plasma, aumento de la permeabilidad vascular, coagulación intravascular difusa e inmunodeficiencia. Estos pacientes presentan un mal pronóstico. En estos pacientes se han identificado aumento de los niveles séricos de citocinas proinflamatorias, en particular de inteleucina-6. Puede haber rasgos de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria. Las opciones de tratamiento incluyen los inhibidores de la interleucina 6 (p. ej., el tocilizumab), los inhibidores de la cinasa Janus (p. ej., el baricitinib) y la anakinra.[1199]

- **Aspergilosis**

La aspergilosis asociada a COVID-19 (CAPA), puede presentarse en personas que están en estado crítico. Es una causa reconocida de que el estado clínico del paciente no mejore a pesar del tratamiento.[517]

- **Mucormicosis**

La mucormicosis (también conocida como "hongo negro") se ha notificado en contadas ocasiones, sobre todo en países de ingresos bajos y medios, principalmente en la India.[1230]

- **Candidemia**

La mayoría de los casos, se producen en la unidad de cuidados intensivos, en pacientes con ventilación mecánica.[1239][1240] .Los pacientes están expuestos a múltiples factores de riesgo de candidemia, como el tratamiento con corticosteroides, el tratamiento inmunosupresor, los antibióticos y las largas estancias en la unidad de cuidados intensivos.[1241]

- **Lesión Pancreática**

Se ha informado de una lesión pancreática leve (definida como niveles elevados de amilasa o lipasa sérica) en el 17% de los pacientes de una serie de casos.[1242] Se desconoce si se trata de un efecto viral directo o se debe a la respuesta inmunológica perjudicial que se produce en

algunos pacientes.[1243][1244] Los antecedentes de pancreatitis no parecen ser un factor de riesgo para la inflamación del páncreas en pacientes con COVID-19.[1245]

- **Trombocitopenia Inmune**

Se ha informado con poca frecuencia trombocitopenia inmune. Los sangrados graves que amenazan la vida son poco frecuentes. El tratamiento consistía en el uso de corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa y agonistas de los receptores de trombopoyetina.[1246]

- **Tiroiditis Subaguda**

La tiroiditis subaguda, es una enfermedad de la tiroides de origen viral o postviral. Las nuevas evidencias sugieren que la infección por el SARS-CoV-2 puede desencadenar una tiroiditis subaguda. La fiebre y el dolor de cuello fueron las quejas más frecuentes.[1247]

- **Complicaciones Gastrointestinales**

Los pacientes en estado crítico pueden desarrollar complicaciones gastrointestinales; sin embargo, no está claro si se trata de una manifestación de una enfermedad crítica en general, o si es específica de la COVID-19.[1248]. La isquemia mesentérica no oclusiva fue el patrón más común de afectación intestinal.[1249][1250] Los pacientes con isquemia intestinal suelen presentar dolor abdominal y vómitos.[1251][1252][1253]

- **Caída Aguda del Cabello**

El efluvio telógeno agudo, un tipo de pérdida de cabello difusa, se ha informado en pacientes que se recuperan de una infección La mayoría de los pacientes se recuperaron; sin embargo, una minoría de pacientes tuvo una caída de cabello persistente. El estrés puede ser un factor que contribuya.[1254]

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

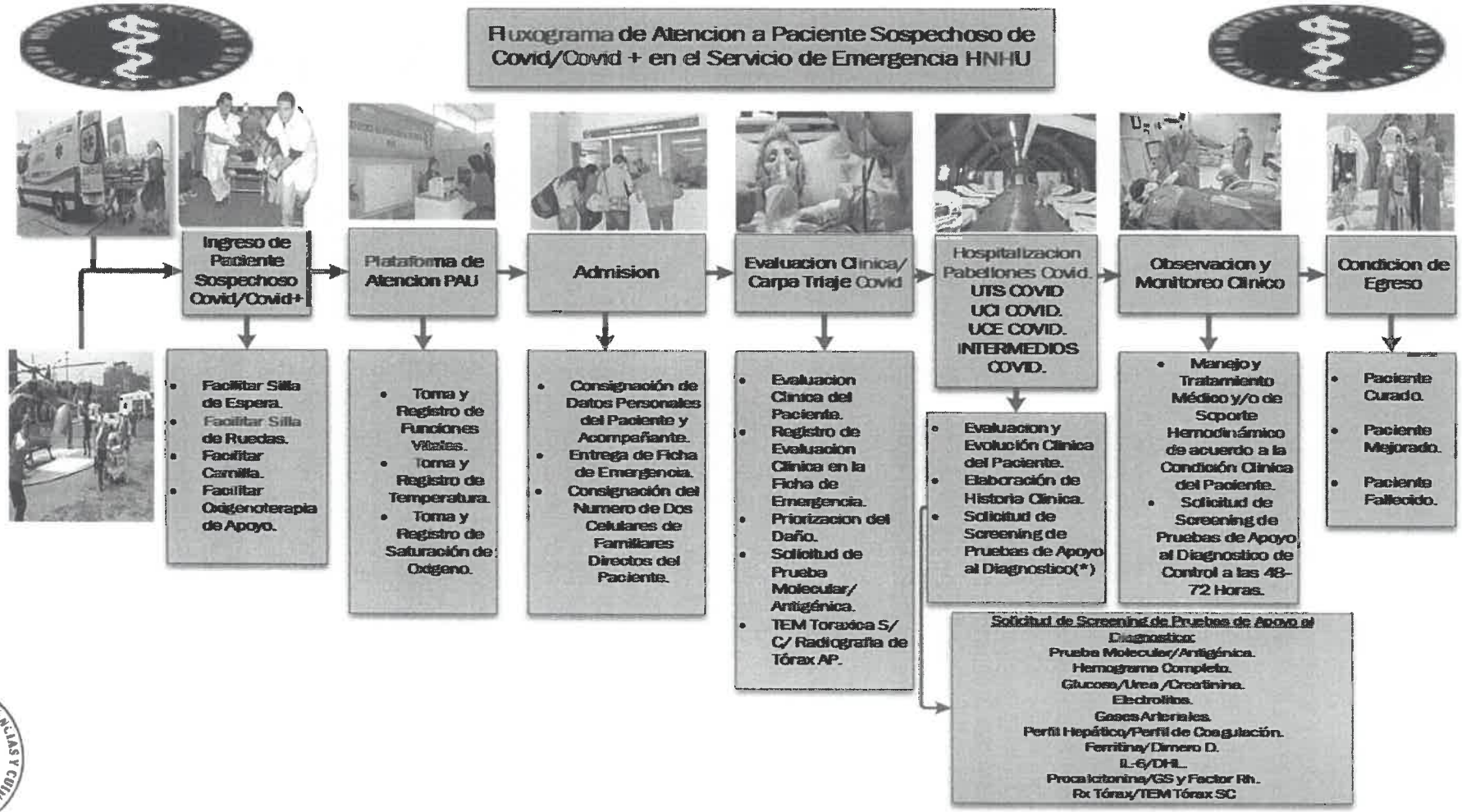
Se realizará de acuerdo a la NT N° 018 - MINSA/DGSP – V.01 "Norma Técnica del Sistema de Referencia y Contrarreferencia de los Establecimientos del Ministerio de Salud".

Los pacientes con seguros no relacionados al MINSA (ESSALUD, EPS, FFAA, seguros privados) serán referidos a sus centros de atención previa coordinación y asegurando su estabilidad hemodinámica.

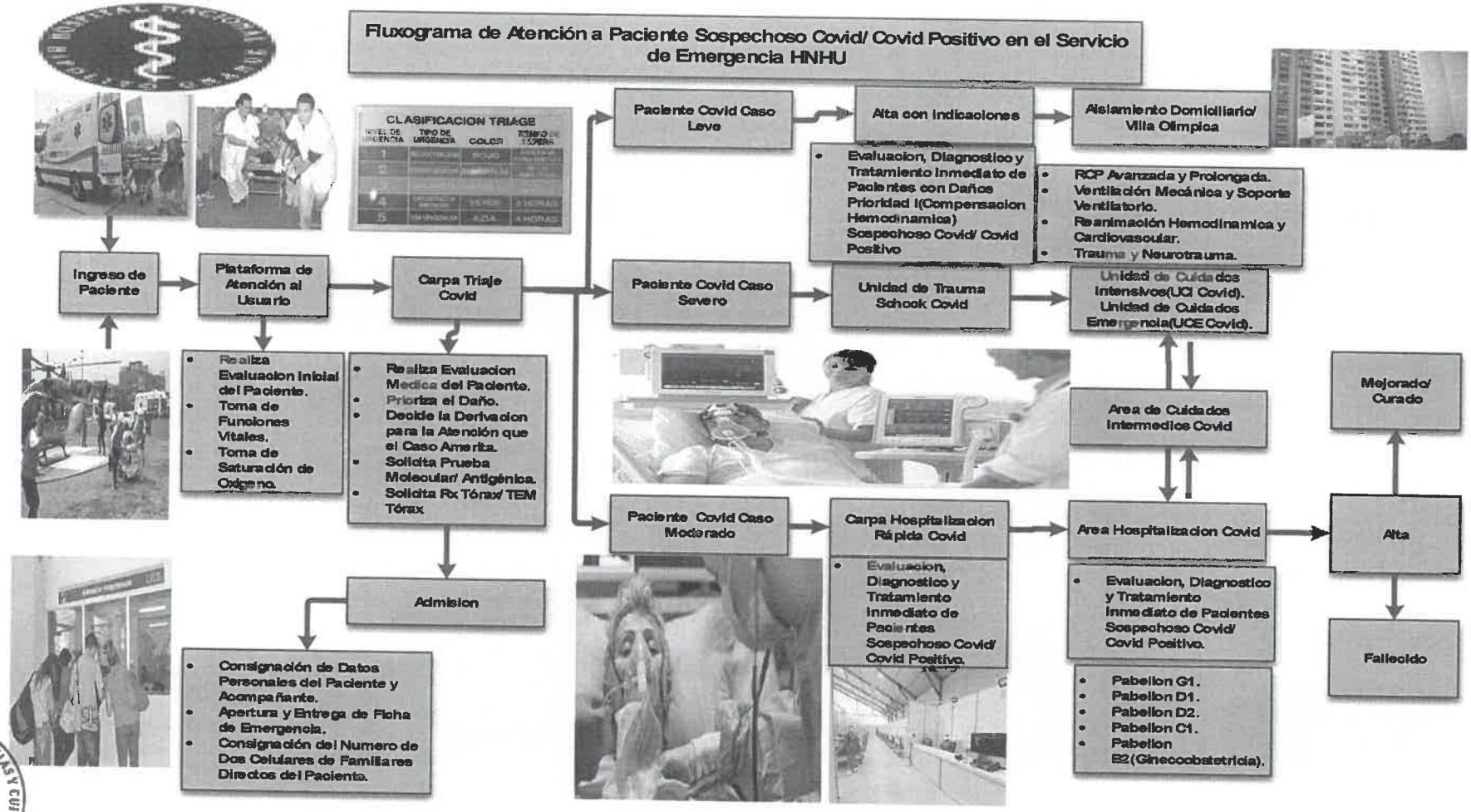
Los pacientes derivados de otras instituciones, podrán ser contrareferidos en cuanto se tengan una evolución clínica adecuada clínica, estabilidad hemodinámica y el nivel de atención sea compatible con la capacidad resolutiva del centro de origen.

6.7 FLUXOGRAMAS:

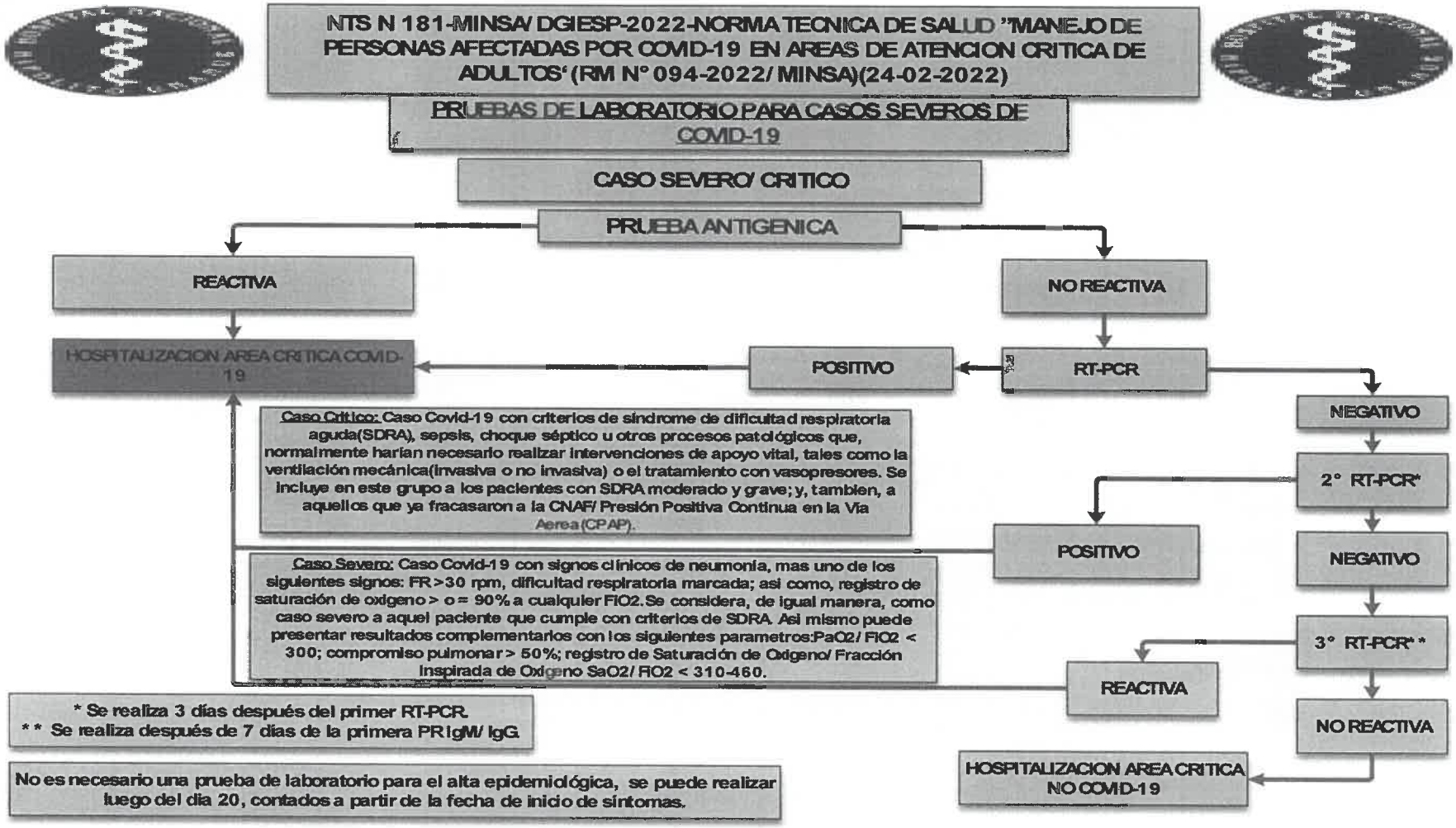
Fluxograma N° 01



FLUXOGRAMA N°02



FLUXOGRAMA N° 03



Fluxograma N° 04

NTS N 181-MINSA/ DGIESP-2022-NORMA TECNICA DE SALUD "MANEJO DE PERSONAS AFECTADAS POR COVID-19 EN AREAS DE ATENCION CRITICA DE ADULTOS" (RM N° 094-2022/ MINSA)(24-02-2022)

TERAPIA RELACIONADA A COVID-19 CRITICO

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE PACIENTES CRITICOS CON COVID 19

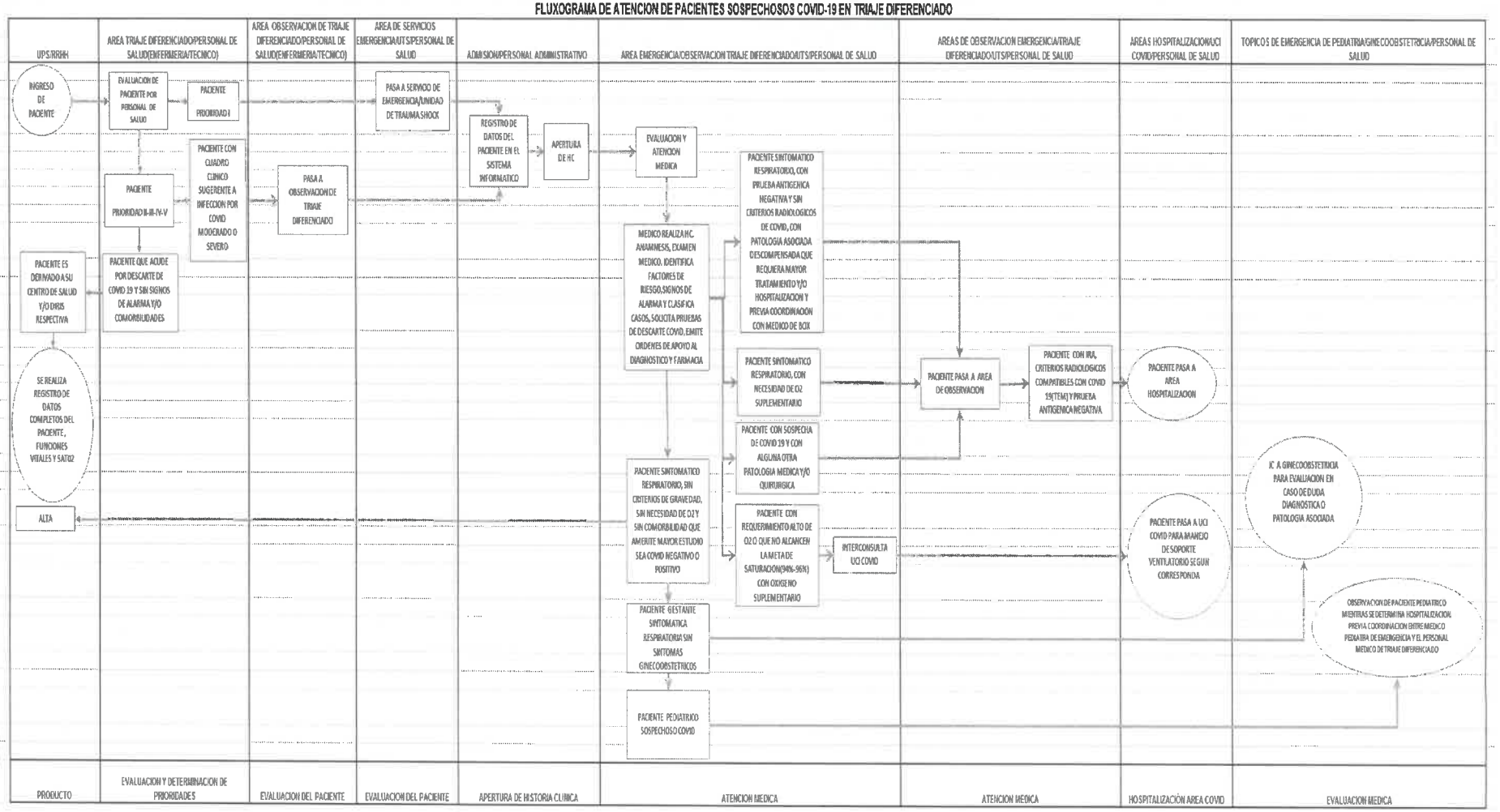
- Se sugiere la administración de Tocilizumab en pacientes críticos que reciben corticosteroides
- Profilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular(HBPM), de acuerdo con los estándares locales o internacionales.
- Se recomienda administrar corticosteroides en dosis bajas a los pacientes críticos que rediben oxigeno suplementario o se encuentran ventilados.
- Administrar antipiréticos y no administrar AINES.
- No se recomienda remdesivir, lopinavir/ ritonavir, cloroquina o hidroxicloroquina con o sin azitromicina, colchicina y plasma convaleciente para el manejo de los pacientes críticos con Covid-19, ni para realizar ensayos clinicos.
- No se sugiere la administración de los siguientes medicamentos fuera del contexto de ensayos clínicos.
  - Antiparasitarios.
  - Antivirales.
  - N-Acetilcisteína.
  - Inmunomoduladores exceptuando Tocilizumab.
- La administración de antibióticos debe iniciarse en menos de una hora de la evaluacion del paciente. Ajustar la terapia antibiótica, debe ser desescalada con base en los resultados microbiológicos y el juicio clinico.

Fuente: Extraido de la Guia para el Cuidado de Pacientes Adultos Criticos con Covid 19 en las Americas. Resumen, Version 3-OPS/ OMS/ Organización Panamericana de la Salud.

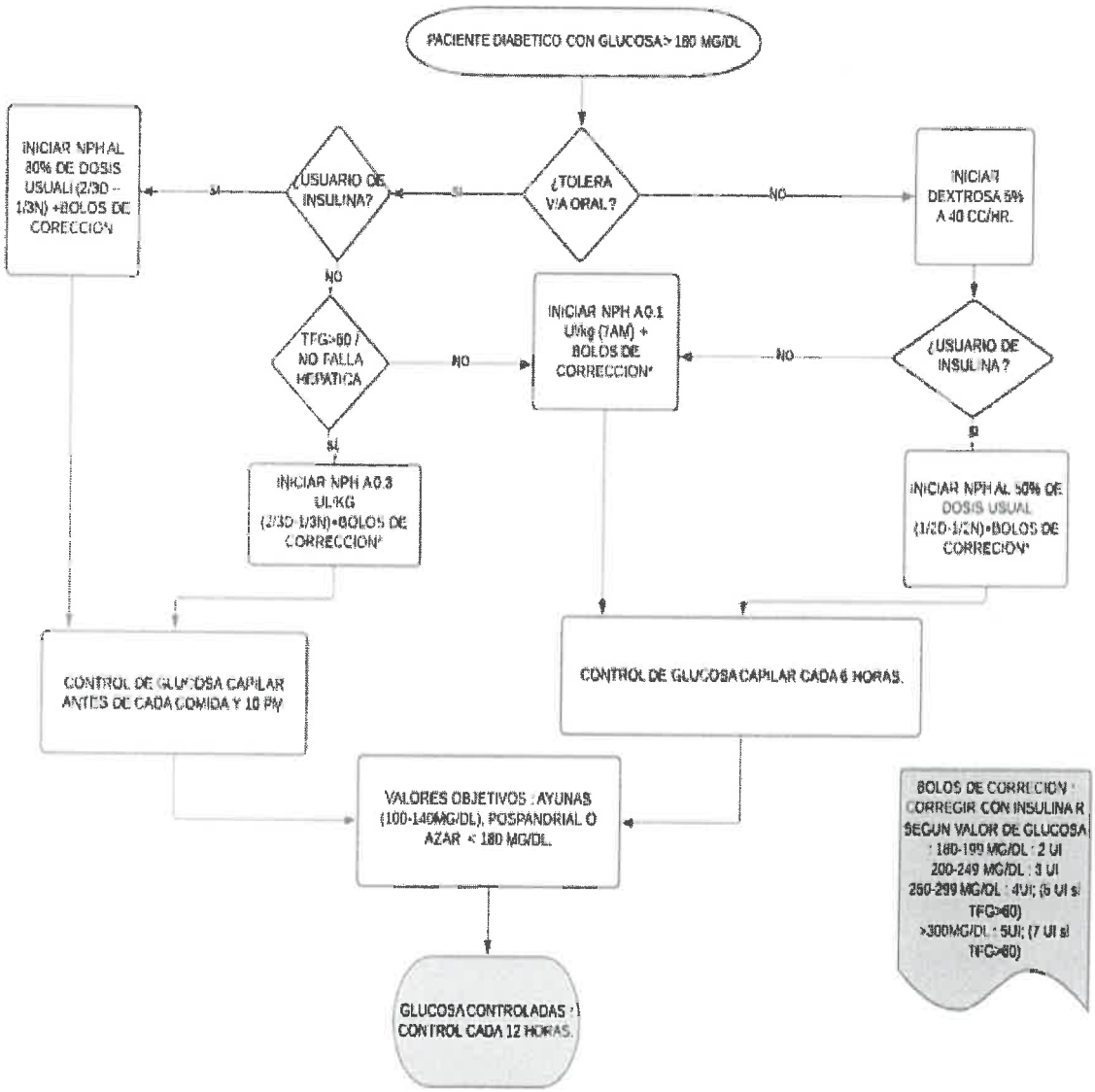
DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRITICOS JEFATURA

FLUXOGRAMA N° 05: ATENCION DE PACIENTES SOSPECHOSOS COVID -19 EN TRIAJE DIFERENCIADO

FLUXOGRAMA DE ATENCION DE PACIENTES SOSPECHOSOS COVID-19 EN TRIAJE DIFERENCIADO



FLUXOGRAMA N° 06: MANEJO DE GLICEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS.



Fuente: 10 datos que debe saber sobre el control glucemico en pacientes hospitalizados.TAJM.2016 TAJM. 2016

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRITICOS JEFATURA

VII. ANEXOS.

ANEXO N° 1: HOJA DE INGRESO EN AREA DE TRIAJE COVID - 19

- **DATOS GENERALES**
  - ✓ NOMBRES Y APELLIDOS:
  - ✓ FECHA DE INGRESO:
  - ✓ N° HISTORIA CLINICA
  - ✓ N° DNI:
- **ANTECEDENTES PATOLOGICOS:**
- **DIAGNOSTICO:**
- **TELEFONOS DE REFERENCIA**
  - ✓ NUMERO TELEFONICO 1:
  - ✓ NUMERO TELEFONICO 2:
  - ✓ NUMERO TELEFONICO 3:

DEPARTAMENTO DE ENFERMERIA Y CUIDADOS ESPECIALES JEFATURA

ANEXO N° 2: GUIA PARA EL USO DE TOCILIZUMAB

Indicaciones

Pacientes con COVID grave mayores de 18 años no gestantes con progresión de necesidad de oxigenoterapia a dispositivos de alto flujo o ventilación sin mejoría con el uso de corticosteroides luego de 24 a 48 horas y sin sospecha de infección sobreagregada.

Lista de Verificación

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	SI/NO
Adulto mayor de 18 años	
Resultado de prueba antigénica o molecular positiva a SARS-COV-2	
Saturación Oxigeno menor a 90	
Proteína C Reactiva ≥ 75 mg/l (7.5 mg/dL).	
Resultado de Procalcitonina Negativo (Relativo)	

Lista de Verificación

CONTRAINDICACIONES	SI/NO
AST/ALT más de 5 veces límite superior de la normalidad	
Neutrófilos menores a 500 cel/mm3	
Plaquetas <50.000 células/mm3	
Tuberculosis Pulmonar Activa	
Infecciones Bacterianas o Fúngicas Activas	

Dosificación, Preparación y Administración

- Dosis 8 mg/kg con un máximo de 800 mg por dosis. La dosis puede repetirse en 24 a 48 horas en caso de deterioro clínico no atribuible a infección (disminución de paO_2/fiO_2, aumento de requerimiento de oxígeno, mal patrón ventilatorio).
- Tocilizumab se prepara diluido en 100 ml de SF y administrar IV en 1 hora. Tocilizumab diluido es estable 4 h a temperatura ambiente y 24 h en refrigeración.

Seguimiento

- Se debe evaluar si se produce alguna reacción inmediata de hipersensibilidad durante la administración del fármaco. Se debe monitorizar el hemograma y el perfil hepático al menos a las 48 horas y 5 días de administrado el tratamiento.

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS JEFATURA

ANEXO N° 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR COVID- 19

Nombre y Apellidos del Paciente……

N° DNI/Carnet Extranjería……

Edad:……Sexo:……Fecha de Ingreso:……Hora:……

(Para residentes con incapacitación judicial o presuntos incapacitados)

Nombre y Apellidos de la Persona Representante/Familiar/Tutor (a):……

……

N° DNI/Carnet Extranjería:……Parentesco o Relación:……

Nombre y Apellidos del Médico que prescribe:……

Número de Colegio Médico/RNE……; considera necesario aplicar la/s siguientes indicaciones correspondientes al tratamiento con Tocilizumab:

Beneficios: La administración de Tocilizumab, tiene como beneficio disminuir la progresión a ventilación mecánica o complicaciones mortales para los pacientes con diagnóstico de Covid-19 que presenten empeoramiento. Se estima que el uso de este medicamento disminuye el riesgo de muerte en aproximadamente un 15%.

Riesgos: La administración de Tocilizumab, puede acompañarse de los algunos efectos indeseados, siendo los más frecuentes el aumento del colesterol sérico, alteraciones en el recuento de células de la sangre y marcadores de daño del hígado.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída y he tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente que se me brinde el tratamiento con Tocilizumab habiendo sido informado de los riesgos y beneficios del mismo

Yo; ……con historia clínica N°…… identificado(a) con DNI N°…… DECLARO haber comprendido y recibido información clara y completa sobre el tratamiento con tocilizumab, los riesgos inherentes al mismo, habiendo tenido oportunidad de aclarar mis dudas en entrevista personal con el (la) médico tratante (a)…… con CMP N°…… y RNE N°…… del Hospital Nacional Hipólito Unanue, habiendo tomado la decisión de manera libre y voluntaria, por lo que declaro estar debidamente informado (a), y firmo el consentimiento para el tratamiento con tocilizumab, conocedor que el consentimiento informado puede ser revocado por escrito en cualquier momento.

Lima; ……de……20……

……		……	
Firma del paciente DNI N° ……	Huella	Firma del familiar DNI N°……	Huella

……
Firma del Médico

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS JEFATURA

DENEGACIÓN

Yo; ……con historia clínica N°…… identificado (a) con DNI N°…… después de haber comprendido y recibido información clara y completa sobre los beneficios y riesgos del tratamiento con tocilizumab, de forma libre y consciente expreso mi DENEGACIÓN para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.

Lima; …… de …… 20……

……		……	
Firma del paciente		Firma del familiar	
DNI N° ……	Huella	DNI N° ……	Huella

REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo,……con historia clínica N°…… identificado (a) con DNI N°…… de forma libre y consciente he decidido RETIRAR EL CONSENTIMIENTO y no deseo proseguir con la aplicación del tratamiento con tocilizumab, que doy con esta fecha como finalizado. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

Lima; …… de …… 20……

……		……	
Firma del paciente		Firma del familiar	
DNI N° ……		DNI N° ……	

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS
JEFATURA

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Documento Técnico "Metodología de la Elaboración de las Guías de práctica clínica: RM N°414-2015 –MINSA. **(1a)**
2. Codificación del COVID-19 con la CIE-10 . 25 de marzo de 2020 https://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/.**(2a)**
3. Características clinico-epidemiológicas de la COVID-19. Revista Habanera de Ciencias Médicas . Manuel Ramon Pérez Abreu, Jairo Jesús Gómez Tejada, Ronny Alejandro. Rev Haban med vol 19 n°3 .La Habana mar-abril 2020 Ep ub 22-Abr-2020. **(3a)**
4. WHO Director-Generals remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 . Citado [12/03/2020] ; 26(1) : Disponible en : https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020. **(4a)**
5. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. Chin Med J (Engl). 2020 May 5;133(9):1015-24. **(5a)**
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-33. **(6a)**
7. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):565-74. **(7a)**
8. Chan JJF , Kok K-H. Zhu Z. Chu H, To Kk-W, Yuan S , et al. Genomic characterization of the 2019 novel human- pathogenic coronavirus is olated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerging Microbes and infections. 2020; 9 (1) : 221-36. **(8a)**
9. Zhu N . Zhang D, Wang W , Li X , Yang B , Song J , et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 . New England Journal of Medicine 2020. **(9a)**
10. World Health Organization. Statement on the second meeting of the international Health Regulations (2005) Emergency committee regarding the outbreak of coronavirus (2019- nCoV) 2020 [Mar 1, 2020]. Available from: https://www.who.int/newsroom/detail/30-01-2020-statement -on-the-second-meeting-of-the-international-healthregulations-(2005)-emergency committeeregarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov). **(10a)**
11. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-51 2020 [Mar 15, 2020]. Available from https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid19.pdf. **(11a)**
12. Devaux CA , Rolain JM , Colson P. Raoult D. New insights on the antiviral effects of the chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? International journal of antimicrobial agents. 2020: 105938. **(12a)**
13. Ministerio de Salud del Perú . Comunicado Oficial de Prensa- coronavirus N°12 [Mar 15, 2020] . Available from: https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/108935-minsacasos-confirmados-por-coronavirus-covid-19-ascienden-a-71. **(13a)**
14. Hanson K, et al., Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. Last updated August 18, 2020. www.idsociety.org/COVID19guidelines/serology. **(15a)**
15. COVID-19 Treatment Guidelines, AGOSTO 2020. **(16a)**
16. Clinical management of COVID-19: interim guidance. WHO/2019-nCoV/Clinical/2020. **(17a)**
17. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.**(24a)**
18. Guía de tratamiento COVID-19. Massachusetts General Hospital. Versión 1.36, 4/5/2020. **(25a)**
19. Horton W. Subauste J. Top 10 Facts to Know About Inpatient Glycemic Control. TAJM. 2016,

Vol(129). 139-142. **(26a)**
20. Umpierrez G. et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol (97)16–38. **(27a)**
21. 40.Inzucchi S. Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting. N Engl J Med 2006. Vol (355):1903-1911. **(28a)**
22. Whittle J. Pavlov I. Sacchetti A. Respiratory support for adult patients with COVID-19 . JACEP Open 2020;1:95–101. **(29a)**
23. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID19 (confirmed or suspected) . NHS England and NHS Improvement. 6 April 2020, Versión 3. **(30a)**
24. Predictores de éxito del tratamiento con cánula nasal de alto flujo en el fallo respiratorio agudo hipoxémico, 2019. **(31a)**
25. Utilidad de escala HACOR para predecir falla de la ventilación mecánica no invasiva y mortalidad en las Unidades de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC, 2018.**(32a)**
26. Gattinoni L. Chiumello D. Caironi P. COVID-19 pneumonia: diferent respiratory treatments for diferent phenotypes? Intensive Care Med (2020) 46:1099–1102 https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2. **(33a)**
27. Asociación Colombiana de Infectología, IETS. Infectio. Consenso Colombiano de Atención, Diagnóstico y Manejo de la Infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención en salud. 2020;24(3).**(34a)**
28. Predictores de Éxito del Tratamiento con Cánula Nasal de Alto Flujo en el Fallo Respiratorio Agudo Hipoxémica-Medicina Intensiva 45(2021) 80-87-Publicado por Elsevier España. **(35a)**
29. .Respiratory support for adult patients with COVID-19 22 marzo 2020. **(57a)**
30. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. Radiology. 2020. doi: 10.1148/ radiol.2020201160. [Epub ahead of print]. **(61a)**
31. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Whae-Choi, Linh Tran TM, Pan I, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. Radiology. 2020. https://doi.org/10.1148/ radiol.2020200823. **(62a)**
32. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022 [internet publication]. **(2)**
33. UK Health Security Agency. Investigation of SARS-CoV-2 variants: technical briefing documents on novel SARS-CoV-2 variants. 2021 [internet publication]. **(3)**
34. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. 2021 [internet publication]. **(4)**
35. Nyberg T, Twohig KA, Harris RJ, et al. Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. BMJ. 2021 Jun 15;373:n1412. **(5)**
36. Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2021 Nov;21(11):1507-17. **(6)**
37. Patone M, Thomas K, Hatch R, et al. Mortality and critical care unit admission associated with the SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2021 Nov;21(11):1518-28. **(7)**
38. Graham MS, Sudre CH, May A, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. Lancet Public Health. 2021 May;6(5):e335-45. **(8)**

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS JEFATURA

39. Butt AA, Dargham SR, Chemaitelly H, et al. Severity of illness in persons infected with the SARS-CoV-2 Delta variant vs Beta variant in Qatar. JAMA Intern Med. 2021 Dec 22 [Epub ahead of print]. **(9)**
40. Mallapaty S. Where did Omicron come from? Three key theories. Nature. 2022 Feb;602(7895):26-8. **(10)**
41. World Health Organization. Enhancing readiness for Omicron (B.1.1.529): technical brief and priority actions for member states. January 7 2022 [internet publication]. **(11)**
42. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 Omicron wave compared with previous waves. JAMA. 2021 Dec 30 [Epub ahead of print]. **(12)**
43. Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. Lancet. 2022 Jan 29;399(10323):437-46. **(13)**
44. Jassat W, Karim SA, Mudara C, et al; SSRN. Clinical severity of COVID-19 patients admitted to hospitals in Gauteng, South Africa during the Omicron-dominant fourth wave [preprint]. 2021 [internet publication]. **(14)**
45. Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, et al. Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease: national cohort with nested test negative design study in Scotland [preprint]. 2021 [internet publication]. **(15)**
46. Luliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, et al. Trends in disease severity and health care utilization during the early omicron variant period compared with previous SARS-CoV-2 high transmission periods: United States, December 2020 – January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Jan 28;71(4):146-52. **(16)**
47. Kozlov M. Omicron's feeble attack on the lungs could make it less dangerous. 2021 [internet publication]. **(17)**
48. Pfizer Inc. Pfizer and BioNTech initiate study to evaluate Omicron-based COVID-19 vaccine in adults 18 to 55 years of age. 2022 [internet publication]. **(18)**
49. Kozlov M. Omicron overpowers key COVID antibody treatments in early tests. 2021 [internet publication]. **(19)**
50. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020 May 22;369:m1985. **(21)**
51. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): United States, February 12 - March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 27;69(12):343-6. **(22)**
52. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020 Sep 1;370:m3320. **(32)**
53. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Update to living systematic review on covid-19 in pregnancy. BMJ. 2021 Mar 10;372:n615. **(33)**
54. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. EClinicalMedicine. 2020 Aug;25:100446. **(34)**
55. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status: United States, January 22–October 3, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Nov 6;69(44):1641-7. **(37)**

56. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. **(44)**
57. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-13. **(45)**
58. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1199-207. **(46)**
59. Roberts DL, Rossman JS, Jarić I. Dating first cases of COVID-19. PLoS Pathog. 2021 Jun;17(6):e1009620. **(47)**
60. World Health Organization. WHO-convened global study of the origins of SARS-CoV-2. 2020 [internet publication]. **(48)**
61. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, et al. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. Ann Intern Med. 2021 Jan;174(1):69-79. **(49)**
62. World Health Organization. Mask use in the context of COVID-19: interim guidance. 2020 [internet publication]. **(50)**
63. Birgand G, Peiffer-Smadja N, Fournier S, et al. Assessment of air contamination by SARS-CoV-2 in hospital settings. JAMA Netw Open. 2020 Dec 1;3(12):e2033232. **(51)**
64. Razani N, Malekinejad M, Rutherford GW. Clarification regarding "Outdoor transmission of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses: a systematic review". J Infect Dis. 2021 Sep 1;224(5):925-6. **(52)**
65. Goldstein KM, Ghadimi K, Mystakelis H, et al. Risk of transmitting coronavirus disease 2019 during nebulizer treatment: a systematic review. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2021 Jun;34(3):155-70. **(53)**
66. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Spencer EA, et al. SARS-CoV-2 and the role of fomite transmission: a systematic review. F1000Res. 2021 Mar 24;10:233. **(54)**
67. Trypsteen W, Van Cleemput J, Snippenberg WV, et al. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: a systematic review. PLoS Pathog. 2020 Oct;16(10):e1009037. **(55)**
68. World Health Organization. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2: scientific brief. 2021 [internet publication]. **(56)**
69. Zhu F, Zozaya C, Zhou Q, et al. SARS-CoV-2 genome and antibodies in breastmilk: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021 Sep;106(5):514-21. **(57)**
70. Zhou Q, Gao Y, Wang X, et al. Nosocomial infections among patients with COVID-19, SARS and MERS: a rapid review and meta-analysis. Ann Transl Med. 2020 May;8(10):629. **(58)**
71. Menezes RG, Rizwan T, Saad Ali S, et al. Postmortem findings in COVID-19 fatalities: a systematic review of current evidence. Leg Med (Tokyo). 2021 Dec 7;54:102001. **(100)**
72. Lancet Respiratory Medicine. COVID-19: pathophysiology of acute disease. 2021 [internet publication]. **(101)**
73. Peiris S, Mesa H, Aysola A, et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: a systematic review. PLoS One. 2021;16(4):e0250708. **(102)**
74. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-80. **(103)**
75. Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Feb 17;525(1):135-40**(104)**
76. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. Antiviral Res. 2020 Feb 10;176:104742. **(105)**

77. Piplani S, Singh PK, Winkler DA, et al. In silico comparison of SARS-CoV-2 spike protein-ACE2 binding affinities across species and implications for virus origin. Sci Rep. 2021 Jun 24;11(1):13063. **(106)**
78. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. Circ Res. 2021 Apr 30;128(9):1323-6. **(107)**
79. Suzuki YJ, Gychka SG. SARS-CoV-2 spike protein elicits cell signaling in human host cells: implications for possible consequences of COVID-19 vaccines. Vaccines (Basel). **(2)** 2021 Jan 11;9(1):36. **(108)**
80. Ramanathan M, Ferguson ID, Miao W, et al. SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 spike variants bind human ACE2 with increased affinity. Lancet Infect Dis. 2021 Aug;21(8):1070. **(109)**
81. Milross L, Majo J, Cooper N, et al. Post-mortem lung tissue: the fossil record of the pathophysiology and immunopathology of severe COVID-19. Lancet Respir Med. 2021 Dec 3 [Epub ahead of print]. **(110)**
82. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. Lancet Respir Med. 2021 Jun;9(6):622-42. **(111)**
83. Severe Covid-19 GWAS Group; Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. N Engl J Med. 2020 Oct 15;383(16):1522-34. **(112)**
84. Downes DJ, Cross AR, Hua P, et al. Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus. Nat Genet. 2021 Nov;53(11):1606-15. **(113)**
85. Saengsiwaritt W, Jittikoon J, Chaikledkaew U, et al. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: a systematic review with meta-analysis. Rev Med Virol. 2022 Jan 8;:e2323. **(114)**
86. World Health Organization. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance. 2020 [internet publication]. **(115)**
87. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): contact tracing. 2021 [internet publication]. **(116)**
88. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. BMJ Open. 2021 Jan 11;11(1):e044640. **(117)**
89. Romero Starke K, Reissig D, Petereit-Haack G, et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. BMJ Glob Health. 2021 Dec;6(12):e006434. **(118)**
90. Centers for Disease Control and Prevention. Risk for COVID-19 infection, hospitalization, and death by age group. 2021 [internet publication]. **(119)**
91. De Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis. 2020 Sep;20(9):1034-42. **(120)**
92. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. J Am Med Dir Assoc. 2020 Jul;21(7):915-8. **(121)**
93. Damayanthi HDWT, Prabani KIP. Nutritional determinants and COVID-19 outcomes of older patients with COVID-19: a systematic review. Arch Gerontol Geriatr. 2021 Mar 31;95:104411. **(122)**
94. Abate BB, Kassie AM, Kassaw MW, et al. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020 Oct 6;10(10):e040129. **(123)**

95. Baldassarri M, Picchiotti N, Fava F, et al. Shorter androgen receptor polyQ alleles protect against life-threatening COVID-19 disease in European males. EBioMedicine. 2021 Feb 26;65:103246. **(124)**
96. Sze S, Pan D, Nevill CR, et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020 Dec;29:100630. **(125)**
97. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19-related infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. Ann Intern Med. 2021 Mar;174(3):362-73. **(126)**
98. Khanijahani A, Iezadi S, Gholipour K, et al. A systematic review of racial/ethnic and socioeconomic disparities in COVID-19. Int J Equity Health. 2021 Nov 24;20(1):248. **(127)**
100. Mathur R, Rentsch CT, Morton CE, et al. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. Lancet. 2021 May 8;397(10286):1711-24. **(128)**
101. Saatci D, Ranger TA, Garriga C, et al. Association between race and COVID-19 outcomes among 2.6 million children in England. JAMA Pediatr. 2021 Sep 1;175(9):928-38. **(129)**
102. Acosta AM, Garg S, Pham H, et al. Racial and ethnic disparities in rates of COVID-19–associated hospitalization, intensive care unit admission, and in-hospital death in the United States from March 2020 to February 2021. JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2130479. **(130)**
103. Magesh S, John D, Li WT, et al. Disparities in COVID-19 outcomes by race, ethnicity, and socioeconomic status: a systematic-review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2134147. **(131)**
104. Agyemang C, Richters A, Jolani S, et al. Ethnic minority status as social determinant for COVID-19 infection, hospitalisation, severity, ICU admission and deaths in the early phase of the pandemic: a meta-analysis. BMJ Glob Health. 2021 Nov;6(11):e007433. **(132)**
105. Raharja A, Tamara A, Kok LT. Association between ethnicity and severe COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. J Racial Ethn Health Disparities. 2021 Sep 1;175(9):928-38. **(133)**
106. McMichael TM, Clark S, Pogosjans S, et al. COVID-19 in a long-term care facility: King County, Washington, February 27 – March 9, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 27;69(12):339-42. **(134)**
107. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19: information for healthcare providers. 2021 [internet publication]. **(135)**
108. Burki T. England and Wales see 20 000 excess deaths in care homes. Lancet. 2020 May 23;395(10237):1602. **(136)**
109. Graham N, Junghans C, Downes R, et al. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. J Infect. 2020 Sep;81(3):411-9. **(137)**
110. Panagiotou OA, Kosar CM, White EM, et al. Risk factors associated with all-cause 30-day mortality in nursing home residents with COVID-19. JAMA Intern Med. 2021 Apr 1;181(4):439-48. **(138)**
111. Liu H, Chen S, Liu M, et al. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Aging Dis. 2020 May 9;11(3):668-78. **(139)**

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y DESASTRES JEFATURA

112. Norris T, Razieh C, Zaccardi F, et al. Impact of cardiometabolic multimorbidity and ethnicity on cardiovascular/renal complications in patients with COVID-19. Heart. 2021 Dec 15 [Epub ahead of print]. **(140)**
113. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, et al. Underlying medical conditions and severe illness among 540,667 adults hospitalized with COVID-19, March 2020 – March 2021. Prev Chronic Dis. 2021 Jul 1;18:E66. **(141)**
114. Adams ML, Katz DL, Grandpre J. Updated estimates of chronic conditions affecting risk for complications from coronavirus disease, United States. Emerg Infect Dis. 2020 Jul 3;26(9). **(142)**
115. Adams SH, Park MJ, Schaub JP, et al. Medical vulnerability of young adults to severe COVID-19 illness: data from the National Health Interview Survey. J Adolesc Health. 2020 Jul 9;67(3):362-8. **(143)**
116. Ng WH, Tipih T, Makoah NA, et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis. mBio. 2021 Feb 9;12(1):e03647-20. **(144)**
117. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, et al. Prognostic role of metabolic syndrome in COVID-19 patients: a systematic review meta-analysis. Viruses. 2021 Sep 27;13(10):1938. **(145)**
118. Choi JH, Choi SH, Yun KW. Risk factors for severe COVID-19 in children: a systematic review and meta-analysis. J Korean Med Sci. 2022 Feb 7;37(5):e35. **(146)**
119. Cai Z, Yang Y, Zhang J. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. BMC Public Health. 2021 Aug 4;21(1):1505. **(147)**
120. World Obesity Federation. COVID-19 and obesity: the 2021 atlas. 2021 [internet publication]. **(148)**
121. Gao M, Piernas C, Astbury NM, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Jun;9(6):350-9. **(149)**
122. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, et al. Body mass index and risk for COVID-19–related hospitalization, intensive care unit admission, invasive mechanical ventilation, and death: United States, March – December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Mar 12;70(10):355-61. **(150)**
123. Xu J, Xiao W, Liang X, et al. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity. BMC Public Health. 2021 Aug 11;21(1):1533. **(151)**
124. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021 Aug;46:382-91. **(152)**
125. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, et al. Pre-existing atrial fibrillation is associated with increased mortality in COVID-19 Patients. J Interv Card Electrophysiol. 2021 Apr 15 [Epub ahead of print]. **(153)**
126. Szarpak L, Filipiak KJ, Skwarek A, et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Cardiol J. 2021 Dec 13 [Epub ahead of print]. **(154)**
127. Liang C, Zhang W, Li S, et al. Coronary heart disease and COVID-19: a meta-analysis. Med Clin (Engl Ed). 2021 Jun 11;156(11):547-54. **(155)**
128. Bae S, Kim SR, Kim MN, et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2021 Mar;107(5):373-80. **(156)**

129. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 11;(3):CD013879. **(157)**
130. Hartmann-Boyce J, Rees K, Perring JC, et al. Risks of and from SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in people with diabetes: a systematic review of reviews. Diabetes Care. 2021 Oct 28 [Epub ahead of print]. **(158)**
131. Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. Diabetes Care. 2020 Jul;43(7):1399-407. **(159)**
132. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Oct;8(10):823-33. **(160)**
133. Pal R, Banerjee M, Yadav U, et al. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature. Diabetes Metab Syndr. 2020 Aug 18;14(6):1563-9. **(161)**
134. Papadopoulos VP, Koutroulos MV, Zikoudi DG, et al. Diabetes-related acute metabolic emergencies in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Int. 2021 Mar 23;1-15. **(162)**
135. Prattichizzo F, de Candia P, Nicolucci A, et al. Impact of pre-infection HbA1c levels on COVID-19 prognosis: systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2021 May 20:e3476. **(163)**
136. Heidarpour M, Abhari AP, Sadeghpour N, et al. Prediabetes and COVID-19 severity, an underestimated risk factor: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2021 Oct 9;15(6):102307. **(164)**
137. Yang W, Sun X, Zhang J, et al. The effect of metformin on mortality and severity in COVID-19 patients with diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Jul 22;178:108977. **(165)**
138. Yang Y, Cai Z, Zhang J. DPP-4 inhibitors may improve the mortality of coronavirus disease 2019: a meta-analysis. PLoS One. 2021;16(5):e0251916. **(166)**
139. Kahkoska AR, Abrahamsen TJ, Alexander GC, et al. Association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 outcomes. Diabetes Care. 2021 Jun 16;44(7):1564-72. **(167)**
140. Patoulias D, Doumas M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and COVID-19-related deaths among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Endocrinol Metab (Seoul). 2021 Aug;36(4):904-8. **(168)**
141. Kan C, Zhang Y, Han F, et al. Mortality risk of antidiabetic agents for type 2 diabetes with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 16;12:708494. **(169)**
142. Han T, Ma S, Sun C, et al. The association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Arch Med Res. 2021 Aug 9 [Epub ahead of print]. **(170)**
143. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Sep;8(9):782-92. **(171)**
144. Yin Y, Rohli KE, Shen P, et al. The epidemiology, pathophysiological mechanisms, and management toward COVID-19 patients with type 2 diabetes: a systematic review. Prim Care Diabetes. 2021 Sep 6 [Epub ahead of print]. **(172)**
145. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):436-8. **(173)**

146. Centre for Evidence-Based Medicine; Hartmann-Boyce J, Otunla A, Drake J, et al. Asthma and COVID-19: risks and management considerations. 2020 [internet publication]. **(174)**
147. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021 Mar;33:100789. **(175)**
148. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. Lancet Respir Med. 2021 Jul;9(7):699-711. **(176)**
149. Otunla A, Rees K, Dennison P, et al. Risks of infection, hospital and ICU admission, and death from COVID-19 in people with asthma: systematic review and meta-analyses. BMJ Evid Based Med. 2021 Dec 21 [Epub ahead of print]. **(177)**
150. World Health Organization. Asthma and COVID-19: scientific brief, 19 April 2021. 2021 [internet publication]. **(178)**
151. Hariyanto TI, Kurniawan A. Obstructive sleep apnea (OSA) and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med. 2021 Apr 1;82:47-53. **(179)**
152. Strausz S, Kiiskinen T, Broberg M, et al. Sleep apnoea is a risk factor for severe COVID-19. BMJ Open Respir Res. 2021 Jan;8(1):e000845. **(180)**
153. Mathew HR, Choi MY, Parkins MD, et al. Systematic review: cystic fibrosis in the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. BMC Pulm Med. 2021 May 20;21(1):173. **(181)**
154. Wang Y, Feng R, Xu J, et al. An updated meta-analysis on the association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality. J Med Virol. 2021 Oct;93(10):5682-6. **(182)**
155. Aggarwal AN, Agarwal R, Dhooria S, et al. Active pulmonary tuberculosis and coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(10):e0259006. **(183)**
156. Ouyang L, Gong J, Yu M. Pre-existing interstitial lung disease in patients with coronavirus disease 2019: a meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2021 Sep 9;100:108145. **(184)**
157. Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: a systematic review and call for data. Pediatr Pulmonol. 2020 Sep;55(9):2412-8. **(185)**
158. Lin YC, Lai TS, Lin SL, et al. Outcomes of coronavirus 2019 infection in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Chronic Dis. 2021;12:2040622321998860. **(186)**
159. Chung EY, Palmer SC, Natale P, et al. Incidence and outcomes of COVID-19 in people with CKD: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2021 Aug 5 [Epub ahead of print]. **(187)**
160. Nopsopon T, Kittrakulrat J, Takkavatakarn K, et al. Covid-19 in end-stage renal disease patients with renal replacement therapies: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Jun 15;15(6):e0009156. **(188)**
161. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2020 Jul 10;1-9. **(189)**
162. Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Int. 2020 Sep;14(5):612-20. **(190)**
163. Middleton P, Hsu C, Lythgoe MP. Clinical outcomes in COVID-19 and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open Gastroenterol. 2021 Oct;8(1):e000739. **(191)**

164. Tao Z, Li Y, Cheng B, et al. Risk of severe COVID-19 increased by metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2021 Nov-Dec 01;55(10):830-5. **(192)**
165. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. Gut. 2020 Aug;69(8):1545-7. **(193)**
166. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, et al. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: a multicenter preliminary analysis. J Hepatol. 2020 Sep;73(3):719-21. **(194)**
167. Gajbhiye RK, Sawant MS, Kuppusamy P, et al. Differential impact of COVID-19 in pregnant women from high-income countries and low- to middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynaecol Obstet. 2021 Oct;155(1):48-56. **(195)**
168. Zhang H, Ma S, Han T, et al. Association of smoking history with severe and critical outcome in COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. Eur J Integr Med. 2021 Feb 18:101313. **(196)**
169. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with worse outcomes of COVID-19 particularly among younger adults: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2021 Aug 16;21(1):1554. **(197)**
170. Salah HM, Sharma T, Mehta J. Smoking doubles the mortality risk in COVID-19: a meta-analysis of recent reports and potential mechanisms. Cureus. 2020 Oct 7;12(10):e10837. **(198)**
171. Cai G, Bossé Y, Xiao F, et al. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jun 15;201(12):1557-9. **(199)**
172. World Health Organization. Smoking and COVID-19: scientific brief. 2020 [internet publication]. **(200)**
173. Yu J Ouyang W, Chua ML, et al. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. JAMA Oncol. 2020 Mar 25;6(7):1108-10. **(201)**
174. Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. JNCI Cancer Spectr. 2021 Feb 24;5(2):pkaa102. **(202)**
175. Zarifkar P, Kamath A, Robinson C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2021 Mar;33(3):e180-91. **(203)**
176. Nadkarni AR, Vijayakumaran SC, Gupta S, et al. Mortality in cancer patients with COVID-19 who are admitted to an ICU or who have severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. JCO Glob Oncol. 2021 Aug;7:1286-305. **(204)**
177. Kaur H, Thakur JS, Paika R, et al. Impact of underlying comorbidities on mortality in SARS-COV-2 infected cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2021 May 1;22(5):1333-49. **(205)**
178. OnCovid Study Group; Pinato DJ, Patel M, Scotti L, et al. Time-dependent COVID-19 mortality in patients with cancer: an updated analysis of the OnCovid registry. JAMA Oncol. 2021 Nov 24 [Epub ahead of print]. **(206)**
179. Chavez-MacGregor M, Lei X, Zhao H, et al. Evaluation of COVID-19 mortality and adverse outcomes in US patients with or without cancer. JAMA Oncol. 2021 Oct 28 [Epub ahead of print]. **(207)**
180. Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, et al. COVID-19 in children with cancer in New York City. JAMA Oncol. 2020 Sep 1;6(9):1459-60. **(208)**

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS JEFATURA

181. Mukkada S, Bhakta N, Chantada GL, et al. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): a cohort study. Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):1416-26. **(209)**
182. Dorantes-Acosta E, Ávila-Montiel D, Klünder-Klünder M, et al. Survival and complications in pediatric patients with cancer and COVID-19: a meta-analysis. Front Oncol. 2020 Jan 21;10:608282. **(210)**
183. Schlage S, Lehrnbecher T, Berner R, et al. SARS-CoV-2 in pediatric cancer: a systematic review. Eur J Pediatr. 2022 Jan 10 [Epub ahead of print]. **(211)**
184. Xu J, Xiao W, Liang X, et al. The association of cerebrovascular disease with adverse outcomes in COVID-19 patients: a meta-analysis based on adjusted effect estimates. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020 Nov;29(11):105283. **(212)**
185. Patel U, Malik P, Shah D, et al. Pre-existing cerebrovascular disease and poor outcomes of COVID-19 hospitalized patients: a meta-analysis. J Neurol. 2021 Jan;268(1):240-7. **(213)**
186. Fond G, Nemani K, Etchecopar-Etchart D, et al. Association between mental health disorders and mortality among patients with COVID-19 in 7 countries: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2021 Nov 1;78(11):1208-17. **(214)**
187. Ceban F, Nogo D, Carvalho IP, et al. Association between mood disorders and risk of COVID-19 infection, hospitalization, and death: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2021 Oct 1;78(10):1079-91. **(215)**
188. Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature. Transplant Rev (Orlando). 2020 Nov 14;35(1):100588. **(216)**
189. Ao G, Wang Y, Qi X, et al. The association between severe or death COVID-19 and solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. Transplant Rev (Orlando). 2021 May 21;35(3):100628. **(217)**
200. Shahzad M, Chaudhary SG, Zafar MU, et al. Impact of COVID-19 in hematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Transpl Infect Dis. 2022 Jan 14:e13792. **(218)**
201. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, et al. COVID-19 mortality risk in Down syndrome: results from a cohort study of 8 million adults. Ann Intern Med. 2021 Apr;174(4):572-6. **(219)**
202. Williamson EJ, McDonald HI, Bhaskaran K, et al. Risks of covid-19 hospital admission and death for people with learning disability: population based cohort study using the OpenSAFELY platform. BMJ. 2021 Jul 14;374:n1592. **(220)**
203. Bosworth ML, Ayoubkhani D, Nafilyan V, et al. Deaths involving COVID-19 by self-reported disability status during the first two waves of the COVID-19 pandemic in England: a retrospective, population-based cohort study. Lancet Public Health. 2021 Oct 6 [Epub ahead of print]. **(221)**
204. Lee JX, Chieng WK, Lau SCD, et al. COVID-19 and hemoglobinopathies: a systematic review of clinical presentations, investigations, and outcomes. Front Med (Lausanne). 2021 Oct 13;8:757510. **(222)**
205. Clift AK, Saatci D, Coupland CAC, et al. Sickle cell disorders and severe COVID-19 outcomes: a cohort study. Ann Intern Med. 2021 Oct;174(10):1483-7. **(223)**
206. Panepinto JA, Brandow A, Mucalo L, et al. Coronavirus disease among persons with sickle cell disease, United States, March 20 – May 21, 2020. Emerg Infect Dis. 2020 Jul 8;26(10). **(224)**
207. Hussain FA, Njoku FU, Saraf SL, et al. COVID-19 infection in patients with sickle cell disease. Br J Haematol. 2020 Jun;189(5):851-2. **(225)**

208. Nur E, Gaartman AE, van Tuijn CFJ, et al. Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). Am J Hematol. 2020 Jun;95(6):725-6. **(226)**
209. World Health Organization. Hypertension and COVID-19. 2021 [internet publication]. **(227)**
210. Pranata R, Lim MA, Huang I, et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2020 Apr-Jun;21(2):1470320320926899. **(228)**
211. De Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2020 Aug 31;12:75. **(229)**
212. Du Y, Zhou N, Zha W, et al. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: a meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Mar 10;31(3):745-55. **(230)**
213. Goldstein MR, Poland GA, Graeber CW. Are certain drugs associated with enhanced mortality in COVID-19? QJM. 2020 Jul 1;113(7):509-10. **(231)**
214. Mackey K, King VJ, Gurley S, et al. Risks and impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults: a living systematic review. Ann Intern Med. 2020 Aug 4;173(3):195-203. **(232)**
215. Mackey K, Kansagara D, Vela K. Update alert 7: risks and impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults. Ann Intern Med. 2021 Feb;174(2):W25-9. **(233)**
216. Hariyanto TI, Putri C, Arisa J, et al. Dementia and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2020 Nov 19;93:104299. **(234)**
217. Saragih ID, Saragih IS, Batubara SO, et al. Dementia as a mortality predictor among older adults with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational study. Geriatr Nurs. 2021 Mar 14 [Epub ahead of print]. **(235)**
218. Office for National Statistics. Deaths involving COVID-19, England and Wales: deaths occurring in June 2020. 2020 [internet publication]. **(236)**
219. Wang Q, Davis PB, Gurney ME, et al. COVID-19 and dementia: analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US. Alzheimers Dement. 2021 Aug;17(8):1297-306. **(237)**
220. Fagni F, Simon D, Tascilar K, et al. COVID-19 and immune-mediated inflammatory diseases: effect of disease and treatment on COVID-19 outcomes and vaccine responses. Lancet Rheumatol. 2021 Oct;3(10):e724-36. **(238)**
221. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Ann Rheum Dis. 2020 Jul;79(7):859-66. **(239)**
222. Nørgård BM, Nielsen J, Knudsen T, et al. Hospitalization for COVID-19 in patients treated with selected immunosuppressant and immunomodulating agents, compared to the general population: a Danish cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2021 Apr;87(4):2111-20. **(240)**
223. Tassone D, Thompson A, Connell W, et al. Immunosuppression as a risk factor for COVID-19: a meta-analysis. Intern Med J. 2021 Feb;51(2):199-205. **(241)**
224. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. Lancet HIV. 2021 Jan;8(1):e24-32. **(242)**

225. Tesoriero JM, Swain CE, Pierce JL, et al. COVID-19 outcomes among persons living with or without diagnosed HIV infection in New York State. JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e2037069. **(243)**
226. Chanda D, Minchella PA, Kampamba D, et al. COVID-19 severity and COVID-19-associated deaths among hospitalized patients with HIV infection: Zambia, March-December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jun 4;70(22):807-10. **(244)**
227. Yang X, Sun J, Patel RC, et al. Associations between HIV infection and clinical spectrum of COVID-19: a population level analysis based on US National COVID Cohort Collaborative (N3C) data. Lancet HIV. 2021 Nov;8(11):e690-700. **(245)**
228. SeyedAlinaghi S, Karimi A, MohsseniPour M, et al. The clinical outcomes of COVID-19 in HIV-positive patients: a systematic review of current evidence. Immun Inflamm Dis. 2021 Jul 29 [Epub ahead of print]. **(246)**
229. Lee KW, Yap SF, Ngeow YF, et al. COVID-19 in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 30;18(7):3554. **(247)**
230. Mellor MM, Bast AC, Jones NR, et al. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV. AIDS. 2021 Mar 15;35(4):F1-10. **(248)**
231. Hariyanto TI, Rosalind J, Christian K, et al. Human immunodeficiency virus and mortality from coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. South Afr J HIV Med. 2021 Apr 15;22(1):1220. **(249)**
232. Danwang C, Noubiap JJ, Robert A, et al. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. AIDS Res Ther. 2022 Jan 14;19(1):3. **(250)**
233. World Health Organization. Clinical features and prognostic factors of COVID-19 in people living with HIV hospitalized with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. 2021 [internet publication]. **(251)**
234. Wang H, Jonas KJ. The likelihood of severe COVID-19 outcomes among PLHIV with various comorbidities: a comparative frequentist and Bayesian meta-analysis approach. J Int AIDS Soc. 2021 Nov;24(11):e25841. **(252)**
235. Baillargeon J, Polychronopoulou E, Kuo YF, et al. The impact of substance use disorder on COVID-19 outcomes. Psychiatr Serv. 2021 May 1;72(5):578-81. **(253)**
236. Allen B, El Shahawy O, Rogers ES, et al. Association of substance use disorders and drug overdose with adverse COVID-19 outcomes in New York City: January-October 2020. J Public Health (Oxf). 2021 Sep 22;43(3):462-5. **(254)**
237. Qeadan F, Tingey B, Bern R, et al. Opioid use disorder and health service utilization among COVID-19 patients in the US: a nationwide cohort from the Cerner Real-World Data. EClinicalMedicine. 2021 Jun 4:100938. **(255)**
238. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. JAMA Netw Open. 2021 Jun 1;4(6):e2111182. **(256)**
239. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2020 Oct 13 [Epub ahead of print]. **(274)**
240. Giovanella L, Ruggeri RM, Ovčariček PP, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. Clin Transl Imaging. 2021 Mar 11:1-8. **(290)**
241. Malik J, Zaidi SMJ, Waqar AU, et al. Association of hypothyroidism with acute COVID-19: a systematic review. Expert Rev Endocrinol Metab. 2021 Sep;16(5):251-7. **(291)**
242. Damara FA, Muchamad GR, Ikhsani R, et al. Thyroid disease and hypothyroidism are associated with poor COVID-19 outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes Metab Syndr. 2021 Oct 22;15(6):102312. **(292)**

243. Sallis R, Young DR, Tartof SY, et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. Br J Sports Med. 2021 Oct;55(19):1099-105. **(297)**
244. Liu N, Zhang T, Ma L, et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. Blood Rev. 2020 Dec 8:100785. **(309)**
245. Gutiérrez-Valencia M, Leache L, Librero J, et al. ABO blood group and risk of COVID-19 infection and complications: a systematic review and meta-analysis. Transfusion. 2021 Nov 12 [Epub ahead of print]. **(310)**
246. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, et al. ABO blood group and COVID-19: an updated systematic literature review and meta-analysis. Blood Transfus. 2021 May 12;19(4):317-26. **(311)**
247. Wu SC, Arthur CM, Wang J, et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain preferentially recognizes blood group A. Blood Adv. 2021 Mar 9;5(5):1305-9. **(312)**
248. Zheng HL, Guo ZL, Wang ML, et al. Effects of climate variables on the transmission of COVID-19: a systematic review of 62 ecological studies. Environ Sci Pollut Res Int. 2021 Aug 16 [Epub ahead of print]. **(318)**
249. Centre for Evidence-Based Medicine; Hoang U, Jones NR. Is there an association between exposure to air pollution and severity of COVID-19 infection? 2020 [internet publication]. **(319)**
250. Copat C, Cristaldi A, Fiore M, et al. The role of air pollution (PM and NO_2) in COVID-19 spread and lethality: a systematic review. Environ Res. 2020 Aug 24;191:110129. **(320)**
251. Frontera A, Cianfanelli L, Vlachos K, et al. Severe air pollution links to higher mortality in COVID-19 patients: the "double-hit" hypothesis. J Infect. 2020 Aug;81(2):255-9. **(321)**
252. Ogen Y. Assessing nitrogen dioxide (NO2) levels as a contributing factor to coronavirus (COVID-19) fatality. Sci Total Environ. 2020 Apr 11;726:138605. **(322)**
253. Bowyer RCE, Varsavsky T, Thompson EJ, et al. Geo-social gradients in predicted COVID-19 prevalence in Great Britain: results from 1 960 242 users of the COVID-19 Symptoms Study app. Thorax. 2021 Jul;76(7):723-5. **(323)**
254. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2021 [internet publication]. **(379)**
255. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. 2021 [internet publication]. **(517)**
256. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines on the management of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU: first update. Crit Care Med. 2021 Mar 1;49(3):e219-34. **(740)**
257. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1023-6. **(808)**
258. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020 May;46(5):846-8. **(1033)**
259. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. PLoS One. 2020;15(11):e0241955. **(1063)**
260. Booth A, Reed AB, Ponzo S, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: a global systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 Mar 4;16(3):e0247461. **(1064)**
261. Zhang L, Hou J, Ma FZ, et al. The common risk factors for progression and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. Arch Virol. 2021 Apr 2 [Epub ahead of print]. **(1065)**

262. Dumitrascu F, Branje KE, Hladkowicz ES, et al. Association of frailty with outcomes in individuals with COVID-19: a living review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2021 May 28 [Epub ahead of print]. **(1066)**
263. Bellou V, Tzoulaki I, van Smeden M, et al. Prognostic factors for adverse outcomes in patients with COVID-19: a field-wide systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2021 Jun 25 [Epub ahead of print]. **(1067)**
264. Santus P, Radovanovic D, Saderi L, et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. BMJ Open. 2020 Oct 10;10(10):e043651. **(1068)**
265. Shi C, Wang L, Ye J, et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2021 Jul 8;21(1):663. **(1069)**
266. Javanmardi F, Keshavarzi A, Akbari A, et al. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020 Oct 23;15(10):e0241265. **(1070)**
267. Shi Q, Wang Z, Liu J, et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021 Nov;41:101155. **(1071)**
268. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, et al. Clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19. JAMA. 2022 Feb 8;327(6):559-65. **(1108)**
269. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost. 2020 Jul;18(7):1747-51. **(1109)**
270. Gendron N, Dragon-Durey MA, Chocron R, et al. Lupus anticoagulant single positivity during the acute phase of COVID-19 is not associated with venous thromboembolism or in-hospital mortality. Arthritis Rheumatol. 2021 Apr 21 [Epub ahead of print]. **(1110)**
271. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. Thorax. 2021 Feb 23 [Epub ahead of print]. **(1111)**
272. Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, et al. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: a systematic review of the literature. Thromb Res. 2021 Jul 16;205:92-98. **(1112)**
273. Centre for Evidence-Based Medicine; Kernohan A, Calderon M. What are the risk factors and effectiveness of prophylaxis for venous thromboembolism in COVID-19 patients? 2020 [internet publication]. **(1113)**
274. Cui LY, Cheng WW, Mou ZW, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2021 Aug 18 [Epub ahead of print]. **(1114)**
275. Sabatino J, De Rosa S, Di Salvo G, et al. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome: a meta-analysis. PLoS One. 2020 Aug 14;15(8):e0237131. **(1120)**
276. Li G, Yang Y, Gao D, et al. Is liver involvement overestimated in COVID-19 patients? A meta-analysis. Int J Med Sci. 2021;18(5):1285-96. **(1161)**
277. Bzeizi K, Abdulla M, Mohammed N, et al. Effect of COVID-19 on liver abnormalities: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021 May 19;11(1):10599. **(1162)**
278. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: the current evidence. United European Gastroenterol J. 2020 Jun;8(5):509-19. **(1163)**
279. Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, et al. Drug-induced liver injury in COVID-19 patients: a systematic review. Front Med (Lausanne). 2021 Sep 20;8:731436. **(1164)**
280. Wong GL, Wong VW, Thompson A, et al. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Aug;5(8):776-87. **(1165)**

281. Guerrero JI, Barragán LA, Martínez JD, et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. BMC Infect Dis. 2021 Jun 2;21(1):515. **(1166)**
282. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. Neurol Sci. 2020 Dec;41(12):3437-70. **(1167)**
283. Sullivan BN, Fischer T. Age-associated neurological complications of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Front Aging Neurosci. 2021 Aug 2;13:653694. **(1168)**
284. Chua TH, Xu Z, King NKK. Neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Brain Inj. 2020 Oct 19:1-20. **(1169)**
285. Kubota T, Kuroda N. Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: a systematic review. Clin Neurol Neurosurg. 2020 Nov 1;106349. **(1170)**
286. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients: an MRI-based 3-month follow-up study. EClinicalMedicine. 2020 Aug;25:100484. **(1171)**
287. Hayek SS, Brenner SK, Azam TU, et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. BMJ. 2020 Sep 30;371:m3513. **(1183)**
288. Khan DSA, Hamid LR, Ali A, et al. Differences in pregnancy and perinatal outcomes among symptomatic versus asymptomatic COVID-19-infected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Dec 1;21(1):801. **(1184)**
289. Sun S, Savitz DA, Wellenius GA. Changes in adverse pregnancy outcomes associated with the COVID-19 pandemic in the United States. JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2129560. **(1185)**
290. Huntley BJF, Mulder IA, Di Mascio D, et al. Adverse pregnancy outcomes among individuals with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2021 Apr 1;137(4):585-96. **(1186)**
291. Stowe J, Smith H, Thurland K, et al. Stillbirths during the COVID-19 pandemic in England, April-June 2020. JAMA. 2021 Jan 5;325(1):86-7. **(1187)**
292. DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, et al. Risk for stillbirth among women with and without COVID-19 at delivery hospitalization: United States, March 2020 – September 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Nov 26;70(47):1640-5. **(1188)**
293. Dhir SK, Kumar J, Meena J, et al. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in neonates: a systematic review. J Trop Pediatr. 2020 Aug 28 [Epub ahead of print]. **(1189)**
294. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kyprianou M, et al. Coronavirus disease 2019 as cause of viral sepsis: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2021 Jul 12 [Epub ahead of print]. **(1190)**
295. Song JC, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. Mil Med Res. 2020 Apr 20;7(1):19. **(1191)**
296. Zhou X, Cheng Z, Luo L, et al. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2021 Feb 17;201:23-9. **(1192)**
297. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? Intern Emerg Med. 2021 Mar;16(2):309-12. **(1193)**
298. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020 Jun 4;135(23):2033-40. **(1194)**
299. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1094-9. **(1195)**

300.Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20200702. **(1196)**
301.Jain S, Khanna P, Sarkar S. Comparative evaluation of ventilator-associated pneumonia in critically ill COVID-19 and patients infected with other corona viruses: a systematic review and meta-analysis. Monaldi Arch Chest Dis. 2021 Sep 28 [Epub ahead of print]. **(1197)**
302.Singh A, Singh Y, Pangasa N, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of air leak syndrome in COVID-19: a systematic review. Indian J Crit Care Med. 2021 Dec;25(12):1434-45. **(1198)**
303.Que Y, Hu C, Wan K, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: a major mechanism of morbidity and mortality. Int Rev Immunol. 2021 Feb 22;1-14. **(1199)**
304Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. Lancet Microbe. 2022 Jan 25 [Epub ahead of print]. **(1230)**
305.Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA): from immunology to treatment. J Fungi (Basel). 2020 Jun 24;6(2):91. **(1239)**
306.Prestel C, Anderson E, Forsberg K, et al. Candida auris outbreak in a COVID-19 specialty care unit: Florida, July – August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;70(2):56-7. **(1240)**
307.Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. Lancet Respir Med. 2021 Nov 26 [Epub ahead of print]. **(1241)**
308.Wang F, Wang H, Fan J, et al. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. Gastroenterology. 2020 Apr 1;159(1):367-70. **(1242)**
309.Mutneja HR, Bhurwal A, Arora S, et al. Acute pancreatitis in patients with COVID-19 is more severe and lethal: a systematic review and meta-analysis. Scand J Gastroenterol. 2021 Aug 31 [Epub ahead of print]. **(1243)**
310.Yang F, Huang Y, Li T, et al. Prevalence and outcomes of acute pancreatitis in COVID-19: a meta-analysis. Gut. 2021 Oct 20 [Epub ahead of print]. **(1244)**
311.Gubatan J, Levitte S, Patel A, et al. Prevalence, risk factors and clinical outcomes of COVID-19 in patients with a history of pancreatitis in Northern California. Gut. 2021 Feb;70(2):440-1. **(1245)**
312.Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic review. SN Compr Clin Med. 2020 Sep 19:1-11. **(1246)**
313.Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, et al. The association of subacute thyroiditis with COVID-19: a systematic review. SN Compr Clin Med. 2021 Apr 29:1-13. **(1247)**
314.El Moheb M, Naar L, Christensen MA, et al. Gastrointestinal complications in critically ill patients with and without COVID-19. JAMA. 2020 Sep 24;324(18):1899-901. **(1248)**
315.Ojha V, Mani A, Mukherjee A, et al. Mesenteric ischemia in patients with COVID-19: an updated systematic review of abdominal CT findings in 75 patients. Abdom Radiol (NY). 2021 Nov 10 [Epub ahead of print]. **(1249)**
316.Keshavarz P, Rafiee F, Kavandi H, et al. Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation. Clin Imaging. 2020 Dec 8;73:86-95. **(1250)**
317.Patel S, Parikh C, Verma D, et al. Bowel ischemia in COVID-19: a systematic review. Int J Clin Pract. 2021 Oct 4:e14930. **(1251)**
318.Marasco G, Maida M, Morreale GC, et al. Gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: a systematic review with meta-analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021 Sep 1;2021:2534975. **(1252)**

319. Chen J, Hang Y. Characteristics, risk factors and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in COVID-19 patients: a meta-analysis. Pak J Med Sci. 2021 Sep-Oct;37(5):1524-31. **(1253)**
320. Hussain N, Agarwala P, Iqbal K, et al. A systematic review of acute telogen effluvium, a harrowing post-COVID-19 manifestation. J Med Virol. 2021 Dec 20 [Epub ahead of print]. **(1254)**
321. Revision de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Covid 19-Mayo 2021-IETSI EsSalud.
322. Revision de la Pagina Web BMJ BEST PRACTICE - Enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19), https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/complications.
323. NTS N° 181-MINSA/DGIESP-2022-Norma Técnica de Salud "Manejo de Personas Afectadas por Covid-19 en Areas de Atención Critica de Adultos".

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS
JEFATURA