

**LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES
PARA EL MANEJO DE PACIENTES
QUE INGRESAN A UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS
CON SOSPECHA O DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE COVID-19**

**Cuarta versión
18 de febrero del 2022**

OPS



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas

**LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES
PARA EL MANEJO DE PACIENTES
QUE INGRESAN A UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS
CON SOSPECHA O DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE COVID-19**

**Cuarta versión
18 de febrero del 2022**

Washington, D.C., 2022

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas

CONÓCELO. PREPÁRATE. ACTÚA.

www.paho.org/coronavirus

Esta publicación fue elaborada con el apoyo de la Unión Europea a través del proyecto “Trabajando juntos para combatir la resistencia a los antimicrobianos”. Las opiniones expresadas no representan de ningún modo la opinión oficial de la Unión Europea.



Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

OPS/HSS/MT/COVID-19/22-0010

© **Organización Panamericana de la Salud, 2022.** Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

OPS



Organización Panamericana de la Salud



Organización Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

CONÓCELO. PREPÁRATE. ACTÚA.

www.paho.org/coronavirus

Índice

Agradecimientos	iv
Siglas	v
1 ACTUALIZACIONES DESDE LA ÚLTIMA VERSIÓN DE ESTA LISTA.....	1
2 NOTA A LA PRESENTE EDICIÓN.....	1
3 CONTEXTO	1
4 OBJETIVOS Y DESTINATARIOS DE LA LISTA.....	2
5 METODOLOGÍA, CRITERIOS DE ELABORACIÓN Y BÚSQUEDA DE EVIDENCIA.....	2
5.1 Metodología general de la lista original y de las tres versiones actualizadas	2
5.2 Metodología adicional para la tercera versión	4
6 MEDICAMENTOS CLAVE INCLUIDOS EN ESTA LISTA: FUNDAMENTACIÓN, NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN.....	4
6.1 Medicamentos específicos para el tratamiento de pacientes graves o críticos con COVID-19	4
Glucocorticoides	4
Tocilizumab-sarilumab	6
Baricitinib	8
Casirivimab-imdevimab.....	9
Otros tratamientos disponibles	10
6.2 Manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica y síndrome de dificultad respiratoria.....	10
Sedación, analgesia, manejo del delirio y relajación muscular.....	10
6.3 Uso de glucocorticoides: síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19.....	12
6.4 Manejo de pacientes con deterioro hemodinámico y choque séptico	12
Soluciones parenterales	12
Medicamentos vasoactivos.....	14
6.5 Medicamentos para la prevención de complicaciones	14
Tratamiento antipirético	15
Tratamiento antimicrobiano	15
Prevención de los tromboembolismos	19
7 LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES QUE INGRESAN A UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS CON SOSPECHA O DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE COVID-19.....	20
Bibliografía	25

Agradecimientos

Esta publicación ha sido elaborada bajo la dirección de la Unidad de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y contiene los aportes y contribuciones de Analía Porrás, José Luis Castro, Robin Rojas Cortés, Ludovic Reveiz y Pilar Ramón-Pardo.

La OPS agradece el apoyo técnico provisto por Perla Mordujovich-Buschiazzo, Cristian M. Dorati, Gustavo H. Marín, Guillermo R. Prozzi y Héctor O. Buschiazzo, del Centro Universitario de Farmacología (CUFAR), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata (Argentina), centro colaborador de la OPS/OMS en el uso racional de medicamentos, así como de Paola Lichtenberger, de la Universidad de Miami.

Todos los autores declaran carencia de conflicto de intereses.

Siglas

ARM	asistencia respiratoria mecánica
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos)
COVID-19	enfermedad por el coronavirus del 2019
DM	diferencia de medias
ECA	ensayo clínico aleatorizado
ECC	ensayo clínico controlado
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones)
HR	<i>hazard ratio</i> (razón de riesgos instantáneos)
IC 95%	intervalo de confianza de 95%
IL	interleucina
NICE	Instituto Nacional de Excelencia Clínica (Reino Unido)
NIH	Institutos Nacionales de la Salud (Estados Unidos)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	<i>odds ratio</i> (razón de probabilidades)
RR	riesgo relativo
SARS-CoV-2	coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (COVID-19)
SDRA	síndrome de dificultad respiratoria aguda
SSC	Surviving Sepsis Campaign
UCI	unidad de cuidados intensivos

1 ACTUALIZACIONES DESDE LA ÚLTIMA VERSIÓN DE ESTA LISTA

Se incorpora la sección 6.1, “Medicamentos específicos para el tratamiento de pacientes graves o críticos con COVID-19”. Hasta el momento, los medicamentos que han mostrado efecto beneficioso sobre alguno de los desenlaces relevantes para la enfermedad (mortalidad, ingreso en asistencia respiratoria mecánica (ARM), hospitalización y eventos adversos graves) en estos pacientes son los glucocorticoides, el tocilizumab, el baricitinib y la combinación de casirivimab e imdevimab. La evidencia disponible se detalla en cada caso.

Adicionalmente se actualizó la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones previamente incluidas, cuando fue necesario.

2 NOTA A LA PRESENTE EDICIÓN

La información incluida en esta publicación se basa en la evidencia disponible a la fecha de su edición. La OPS actualizará periódicamente esta publicación y las recomendaciones correspondientes.

En el contexto de América Latina y el Caribe, se sugiere que cada país evalúe la decisión del uso de estos medicamentos con base en los recursos disponibles, la factibilidad de su implementación o acceso, los factores específicos del paciente (p. ej., duración de los síntomas, función renal, interacciones farmacológicas, entre otros), la cobertura de vacunación y la forma de administración.

3 CONTEXTO

Durante el transcurso de la pandemia de COVID-19, numerosos países —de ingresos bajos, medianos y altos— han visto agotadas sus reservas de medicamentos esenciales para el manejo de los pacientes con COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos (UCI). El plan de preparación para emergencias sanitarias de los países requiere incluir una lista de medicamentos esenciales y otros dispositivos médicos necesarios en las UCI.

Esta lista considera las definiciones de gravedad de los pacientes con COVID-19 que ha elaborado la Organización Mundial de la Salud (OMS):

COVID-19 crítica: Definida por los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis, choque séptico u otras afecciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital, como ARM (invasiva o no invasiva) o terapia vasopresora.

COVID-19 grave: Definida por alguno de estos parámetros:

- saturación de oxígeno <90% respirando aire ambiente;
- frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto en adultos y niños >5 años; ≥40 respiraciones en niños de 1 a 5 años; ≥50 en niños de 2 a 11 meses; y ≥60 en niños <2 meses;
- signos de dificultad respiratoria grave: uso de músculos accesorios, incapacidad para pronunciar frases completas y, en los niños, retracción muy grave de la pared torácica, gruñidos, cianosis central o presencia de cualquier otro signo de gravedad.

COVID-19 no grave (leve o moderada): Ausencia de los criterios de COVID-19 grave o crítica.

Precauciones: El panel advirtió que el umbral de saturación de oxígeno de 90% para definir la COVID-19 grave era arbitrario y se debe interpretar con cuidado. Los médicos tienen que emplear su juicio clínico. En casos de duda, se sugiere considerar la enfermedad como grave.

4 OBJETIVOS Y DESTINATARIOS DE LA LISTA

La lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 es un documento de orientación fundamental. Sirve de apoyo a los sistemas de salud de los países, para que prioricen los medicamentos esenciales, que deben ser asequibles y estar ampliamente disponibles en las UCI durante las situaciones de emergencia sanitaria. Está dirigida a las autoridades de salud y a los encargados del manejo del sistema de salud de los países.

5 METODOLOGÍA, CRITERIOS DE ELABORACIÓN Y BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

5.1 Metodología general de la lista original y de las tres versiones actualizadas

Esta lista contiene fundamentalmente los medicamentos considerados esenciales para el manejo de los cuadros clínicos que se observan con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados en UCI a causa de la infección por el SARS-CoV-2.

No se incluyen la mayoría de los medicamentos que comúnmente se encuentran en las UCI para el manejo de otras patologías o comorbilidades ni para la estabilización del paciente (p. ej., insulinas, antihipertensivos), salvo aquellos que pueden requerirse para el tratamiento o apoyo de las dolencias generadas por la infección (p. ej., bloqueantes neuromusculares o anestésicos).

Se incluyen en esta tercera versión los medicamentos específicos para el tratamiento de pacientes graves o críticos con COVID-19, de los cuales existen evidencias científicas de calidad que avalan su indicación (dexametasona, tocilizumab, baricitinib y casirivimab-imdevimab).

Un equipo de expertos recopiló revisiones, directrices o guías elaboradas por los ministerios de salud de varios países de la Región de las Américas, la OMS, la OPS, el Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) y los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH).

Se realizó, asimismo, una búsqueda de información sobre la atención de pacientes en la UCI durante la pandemia de COVID-19, en Medline (a través de PubMed), Cochrane, Tripdatabase y Epistemonikos, y en buscadores generales de internet (Google). Entre las estrategias y palabras clave utilizadas en la búsqueda se encuentran las siguientes:

("Intensive Care Units"[Mesh]) AND "Drugs, Essential"[Mesh], (Therapy/Broad[filter]) AND (intensive care unit AND medicines AND covid-19), (Therapy/Broad[filter]) AND (critically ill patients AND COVID-19), (Therapy/Broad[filter]) AND (clinical management AND COVID-19), (title:(intensive care unit) OR abstract:(intensive care unit)) AND (title:(COVID-19) OR abstract:(COVID-19)) OR abstract:(title:(intensive care unit) OR abstract:(intensive care unit)) AND (title:(COVID-19) OR abstract:(COVID-19)), (title:(critically ill patients) OR abstract:(critically ill patients)) AND (title:(COVID-19) OR abstract:(COVID-19)) OR abstract:(title:(critically ill patients) OR abstract:(critically ill patients)) AND (title:(COVID-19) OR abstract:(COVID-19)).

Se dio prioridad a las directrices basadas en la evidencia que estuviesen elaboradas de acuerdo con la metodología GRADE. También se recopilaron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas y metaanálisis, y se consideró además cualquier publicación directa o indirecta que mencionara el tema.

Se identificaron los cuadros clínicos, síntomas y manejos más importantes en pacientes críticos que padecen COVID-19, los cuales han sido priorizados en guías de la OMS, la OPS y la iniciativa Surviving Sepsis Campaign (SSC).

También se analizaron los documentos siguientes: la *Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas*, de la OPS; el kit de herramientas de atención clínica para la infección respiratoria aguda grave, adaptado para la COVID-19 en el 2020 por la OMS; la guía del NICE sobre neumonía adquirida en la comunidad y prescripción de antimicrobianos; la guía rápida del NICE sobre antibióticos para la neumonía en adultos hospitalizados con COVID-19; y revisiones sobre el manejo de pacientes con COVID-19 en estado crítico.

Los cuadros clínicos seleccionados son:

- 1) insuficiencia respiratoria hipoxémica con síndrome de dificultad respiratoria;
- 2) deterioro hemodinámico con choque séptico;
- 3) prevención de complicaciones en pacientes críticos.

La calidad de la evidencia y el grado de recomendación se determinaron a partir del análisis y de las recomendaciones de las guías priorizadas, cuando correspondiera.

La guía de la SSC utiliza el sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia, que se clasifica como alta, moderada, baja o muy baja. Las recomendaciones están basadas en un balance entre el beneficio y el riesgo, los recursos y el costo, la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad. Las recomendaciones pueden ser fuertes, condicionales o buena práctica. La SSC utiliza las expresiones “recomendamos” para las recomendaciones fuertes y “sugerimos” para las recomendaciones condicionales.

En la versión actual de la guía de la OMS se utiliza la metodología GRADE, también empleada en la guía de la OPS.

La lista se basa en las recomendaciones presentadas en dichas guías, así como en revisiones sistemáticas y metaanálisis, y en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Las recomendaciones formuladas en el presente documento emanan de dichas guías, según la metodología empleada por cada una de ellas. Cuando no había recomendaciones específicas (en particular, para el tratamiento de infecciones asociadas), el grupo evaluó las evidencias disponibles para incluirlas en la lista, sin establecer una magnitud o clasificación de la recomendación.

Los medicamentos se seleccionaron según criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y costo, valorando la relación riesgo-beneficio y costo-conveniencia (OMS).

Se utiliza el nombre genérico o denominación común internacional de los medicamentos, priorizando la inclusión de un solo principio activo en lugar de combinaciones a dosis fijas, salvo que se justifique por haberse constatado una disminución de la resistencia o un aumento de la adhesión al tratamiento. Se incluyen los principios activos junto con su concentración y forma farmacéutica. Las presentaciones farmacéuticas recomendadas pueden variar según el país.

En cuanto a los medicamentos con el mismo sitio y mecanismo de acción (llamados *me-too* en inglés), se seleccionó el de menor costo en la mayoría de los países de la Región de las Américas, con vistas a mejorar la accesibilidad. Si en algún país hay otra opción con un costo inferior, puede plantearse su utilización. La lista se organizó y clasificó según el grupo terapéutico. Se priorizaron los medicamentos y formulaciones farmacéuticas recogidos en la 21.^a edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, publicada en el 2019.

5.2 Metodología adicional para la tercera versión

Considerando la evolución continua de las evidencias sobre los medicamentos específicos para el tratamiento de la COVID-19, se realizó una búsqueda y selección de revisiones sistemáticas dinámicas. Se seleccionaron las revisiones en curso de la OPS, la OMS y la iniciativa COVID-NMA, porque se actualizan frecuentemente y porque siguen la metodología GRADE, utilizando el marco “de la evidencia a la decisión” para generar recomendaciones según la relación beneficio-riesgo y las implicancias de costo, equidad y factibilidad.

Se priorizaron como desenlaces críticos la mortalidad, el ingreso en ARM, la duración de la hospitalización y los eventos adversos graves. A partir de la revisión dinámica en curso de la OPS, se identificaron los medicamentos con efecto beneficioso para los desenlaces priorizados, con evidencia de certeza moderada o alta. Sobre estos medicamentos se realizó un análisis crítico de la evidencia en relación con la eficacia, la seguridad y la relación beneficio-riesgo. Para el resto de los medicamentos incluidos en la lista, se conservó la metodología de las versiones anteriores.

Esta lista se seguirá actualizando a medida que se disponga de nuevas evidencias.

6 MEDICAMENTOS CLAVE INCLUIDOS EN ESTA LISTA: FUNDAMENTACIÓN, NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

6.1 Medicamentos específicos para el tratamiento de pacientes graves o críticos con COVID-19

Hasta el momento, los medicamentos que han demostrado algún grado de beneficio sobre los desenlaces priorizados (mortalidad, ingreso en ARM, hospitalización y eventos adversos graves) son los glucocorticoides, el tocilizumab, el baricitinib y la combinación de casirivimab e imdevimab. La evidencia disponible sobre cada uno se detalla a continuación.

Glucocorticoides

Evidencia

- La última revisión en curso de la OPS identificó 15 ECA, con 8.404 participantes, en los que se compararon los glucocorticoides sistémicos (dexametasona, metilprednisolona o hidrocortisona) con el tratamiento estándar u otras terapéuticas. Trece de estos estudios, en los que participaron **pacientes con enfermedad grave a crítica**, proporcionan información sobre los desenlaces relevantes. El estudio RECOVERY es el que cuenta con el mayor número de pacientes: 2.104 asignados a la dexametasona y 4.321 al tratamiento estándar. Además, se encontraron cinco estudios, que suman 1.499 pacientes, en los que se compararon diferentes esquemas de dosificación de los corticosteroides.

Los resultados de la revisión, en relación con los corticoides, son los siguientes:

- *Mortalidad: RR 0,90 (IC 95%: 0,80-1,01); calidad de la evidencia: moderada.*
- *Necesidad de ARM invasiva: RR 0,87 (IC 95%: 0,73-1,04); calidad de la evidencia: moderada.*
- *Mejora del tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas: RR 1,19 (IC 95%: 0,95-1,50); calidad de la evidencia: baja.*
- *Aumento del riesgo de eventos adversos graves: RR 0,89 (IC 95%: 0,68-1,17); calidad de la evidencia: baja.*

Al comparar el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides (p. ej., dexametasona, 12 mg/día) frente a otro grupo con la dosis estándar (p. ej., dexametasona, 6 mg/día) se obtuvieron los siguientes resultados.

- *Las dosis altas de glucocorticoides podrían no reducir la mortalidad: RR 0,95 (IC 95%: 0,67-1,34); calidad de la evidencia: baja.*
- *Las dosis altas de glucocorticoides podrían no incrementar el riesgo de eventos adversos graves: RR 0,85 (IC 95%: 0,61-1,19); calidad de la evidencia: baja.*

Sin embargo, considerando que el estudio RECOVERY representa aproximadamente dos tercios del peso del metaanálisis, es importante considerar sus hallazgos en particular. Se trata de un ensayo de plataforma de tipo aleatorizado, controlado, abierto y adaptativo, en el que se compara una gama de posibles tratamientos con la atención habitual en **pacientes hospitalizados con COVID-19**. En el caso de los corticoides, se comparó la pauta de dexametasona de 6 mg al día, durante un máximo de 10 días, en 2.104 pacientes, frente a 4.321 pacientes asignados a la atención habitual. La variable principal es la mortalidad a los 28 días. Se observa que la dexametasona redujo significativamente la mortalidad a los 28 días en pacientes con necesidad de ARM invasiva (RR 0,64; IC 95%: 0,51-0,81) o de oxígeno (RR 0,82; IC 95%: 0,72-0,94), pero no hubo beneficio en los pacientes que no necesitaron asistencia respiratoria (RR 1,19; IC 95%: 0,92-1,55).

- La guía en curso de la OMS presenta una revisión sistemática y concluye que, en **pacientes con COVID-19 críticos y graves**, los corticoides, comparados con el tratamiento estándar, disminuyen significativamente la mortalidad y la necesidad de respiración mecánica invasiva a los 28 días:
 - *Mortalidad en pacientes críticos: siete estudios, 1.703 pacientes, RR 0,79 (IC 95%: 0,70-0,90); calidad de la evidencia: moderada.*
 - *Necesidad de ARM invasiva en pacientes críticos y graves: dos estudios, 5.481 pacientes, RR 0,74 (IC 95%: 0,59-0,93); calidad de la evidencia: moderada.*

Según estas evidencias, la guía en curso de la OMS recomienda:

- Indicar corticosteroides sistémicos **en pacientes graves y críticos** con COVID-19 (recomendación fuerte a favor; calidad de la evidencia: moderada).
- No indicar en pacientes no graves (recomendación condicional en contra).
- Por su parte, la guía de la OPS que aborda el cuidado de pacientes críticos recomienda indicar corticosteroides en dosis bajas a estos pacientes que reciben oxígeno suplementario o se encuentran ventilados (para disminuir la mortalidad y la progresión a ARM invasiva; recomendación fuerte; calidad de la evidencia: moderada). La guía de la OMS, como se ha mencionado, mantiene la misma recomendación e incluye también a los pacientes graves.
- La guía de la SSC para **adultos con COVID-19 grave o crítico**:
 - *Recomienda indicar un ciclo corto de corticosteroides sistémicos (recomendación fuerte; calidad de la evidencia: moderada).*
 - *Sugiere dar preferencia a la dexametasona sobre otros corticoides (recomendación débil; calidad de la evidencia: muy baja).*
 - *En caso de no disponer de dexametasona, recomienda usar otros glucocorticoides en dosis equivalentes a 6 mg diarios de dexametasona durante un máximo de 10 días.*

- La guía de la OMS señala las equivalencias en términos de efecto glucocorticoide de acuerdo a lo siguiente: una dosis de 6 mg de dexametasona equivale a 150 mg de hidrocortisona (50 mg cada 8 horas), a 40 mg de prednisona (8 mg cada 6 horas) o a 32 mg de metilprednisolona (16 mg cada 12 horas).

Dada la recomendación fuerte (calidad de la evidencia: moderada) para el uso de glucocorticoides en pacientes con COVID-19 críticos y graves, basada en que disminuyen significativamente la mortalidad y la necesidad de respiración mecánica invasiva, esta lista incluye la dexametasona para pacientes críticos que reciben oxígeno suplementario o se encuentran ventilados. Alternativamente, pueden utilizarse dosis equivalentes de otros glucocorticoides.

Tocilizumab-sarilumab

Mecanismo de acción de los medicamentos

El tocilizumab y el sarilumab son anticuerpos monoclonales recombinantes humanizados que antagonizan el receptor de la interleucina 6 (IL-6), una de las citocinas que se producen en el organismo luego de la entrada del SARS-COV-2 a las células. Esta interacción desencadena la llamada “tormenta citocínica”, caracterizada por la liberación de interleucinas 1 y 6 (IL-1/IL-6) y factor de necrosis tumoral α , así como también por concentraciones elevadas de dímero D, ferritina y proteína C reactiva. Se dispara así un proceso inflamatorio sistémico que es responsable, entre otros síntomas, de la insuficiencia respiratoria hipóxica. La respuesta inmunitaria del huésped es determinante en el proceso pulmonar inflamatorio agudo, que cursa con daño alveolar difuso, infiltrados de células mieloides y trombosis microvascular.

Ambos medicamentos, al antagonizar la unión de la IL-6 con su receptor, bloquean el proceso de señalización de la citocina, reduciendo la inflamación y el daño tisular correspondiente.

Evidencia

- En la última revisión en curso de Cochrane **en pacientes con COVID-19, la mayoría moderados a críticos** (ocho ECA, 6.363 participantes), se observa que el tratamiento con **tocilizumab**, comparado con la atención estándar sola o el placebo:
 - Reduce la mortalidad por todas las causas en forma significativa al día 28: RR 0,89 (IC 95%: 0,82-0,97); calidad de la evidencia: alta.
 - No produce diferencias significativas en la mejoría clínica (calidad de la evidencia: moderada) ni en la proporción de participantes con una puntuación de progresión clínica de la OMS de nivel 7 o superior al día 28 (calidad de la evidencia: baja).
 - Podría reducir ligeramente los efectos adversos graves; calidad de la evidencia: moderada.

Respecto del sarilumab en comparación con la atención estándar sola o con un placebo, **en pacientes con COVID-19 graves o críticos**, se observa que:

- Es incierto el efecto sobre la mortalidad por todas las causas al día 28: dos estudios, 880 pacientes, RR 0,77 (IC 95%: 0,43-1,36); calidad de la evidencia: baja.
- Es incierto el efecto sobre la mortalidad por todas las causas al día 60: un estudio, 420 pacientes, RR 1,00 (IC 95%: 0,50-2,0); calidad de la evidencia: baja.
- Es incierto el efecto sobre los efectos adversos graves: un estudio, 420 pacientes, RR 1,05 (IC 95%: 0,88-1,25); calidad de la evidencia: moderada.

- La última actualización de la revisión en curso de la OPS incluyó 26 ECA, con un total de 9.029 pacientes, en los que se comparó el tocilizumab frente a la atención estándar u otras intervenciones. En todos los ECA participaron **pacientes graves**, y en algunos también participaron **pacientes críticos**, variando la proporción de estos últimos entre 16,5% y 47,5%. Hay 20 estudios que presentan resultados sobre mortalidad, incluido el ensayo RECOVERY, que brinda datos de 46% del total de los pacientes analizados.

Los resultados de esta revisión sistemática muestran que el tocilizumab:

- *Reduce significativamente la mortalidad: RR 0,85 (IC 95%: 0,79-0,93); calidad de la evidencia: alta.*
- *Reduce significativamente la necesidad de ARM invasiva: RR 0,83 (IC 95%: 0,78-0,90); calidad de la evidencia: alta.*
- *Puede disminuir el tiempo de resolución de los síntomas: RR 1,1 (IC 95%: 1,02-1,2); calidad de la evidencia: baja.*
- *Probablemente no incrementa en forma significativa los efectos adversos graves al día 28-30: RR 0,94 (IC 95%: 0,85-1,05); calidad de la evidencia: moderada.*

Los dos ECA de mayor peso estadístico en el metaanálisis de la revisión de la OPS son el RECOVERY (60,9%) y el REMAP-CAP (15,1%).

La revisión en curso de la OPS, al comparar el sarilumab con el tratamiento estándar, incluye los resultados de nueve ECA con **pacientes con COVID-19 moderado a crítico**. Los resultados muestran que el sarilumab:

- *No disminuye significativamente la mortalidad: RR 0,99 (IC 95%: 0,86-1,14); calidad de la evidencia: baja.*
- *No reduce significativamente la necesidad de ARM invasiva: RR 0,96 (IC 95%: 0,67-1,36); calidad de la evidencia: baja.*
- *No mejora significativamente los síntomas: RR 1,01 (IC 95%: 0,97-1,06); calidad de la evidencia: moderada.*
- *No incrementa significativamente los efectos adversos graves: RR 1,01 (IC 95%: 0,88-1,16); calidad de la evidencia: moderada.*

- La versión actualizada de la guía de la OPS para el cuidado de **pacientes adultos críticos con COVID-19** en las Américas recomienda:
 - *Administrar una dosis endovenosa única de tocilizumab (8 mg/kg de peso, hasta 800 mg) en combinación con corticosteroides (p. ej., dexametasona, 6 mg/día durante 10 días) en las primeras 72 horas de hospitalización o ingreso a UCI, según la presencia de marcadores de inflamación.*

Esta recomendación no es válida para los pacientes que recibieron tocilizumab en un estadio grave (recomendación condicional; calidad de la evidencia: baja).

- La guía en curso de la OMS sobre tratamientos para la COVID-19 concluye que los antagonistas de la IL-6, **en pacientes graves y críticos**:
 - *Reducen significativamente la mortalidad: 27 estudios, 10.930 pacientes, OR 0,86 (IC 95%: 0,79-0,95); calidad de la evidencia: alta.*
 - *Reducen significativamente la necesidad de ARM invasiva: 9 estudios, 5.686 pacientes, OR 0,72 (IC 95%: 0,57-0,90); calidad de la evidencia: alta.*
 - *Reducen la duración de la ARM invasiva: 10 estudios, 1.189 pacientes, diferencia de medias (DM) de -1,2 días (IC 95%: -2,3; -0,1); calidad de la evidencia: baja.*

- *Reducen la duración de la hospitalización: 9 estudios, 6.665 pacientes, DM de -4,5 días (IC 95%: -6,7; -2,3); calidad de la evidencia: baja*
- *No aumentan significativamente las infecciones bacterianas secundarias: 18 estudios, 3.548 pacientes, OR 0,95 (IC 95%: 0,72-1,29); calidad de la evidencia: baja.*

Según estas evidencias, la guía mencionada recomienda utilizar los antagonistas de la IL-6 (tocilizumab, sarilumab) **en pacientes con COVID-19 grave o crítico**, en combinación con corticoides (recomendación fuerte a favor; calidad de la evidencia: alta).

A tenor de las evidencias presentadas, y en concordancia con las guías de la OPS y la OMS, se incluye el tocilizumab en esta tercera versión de la lista, para pacientes con COVID-19 grave o crítico, en combinación con corticoides (recomendación fuerte a favor; calidad de la evidencia: alta).

Con respecto al sarilumab, la evidencia muestra que podría no reducir la mortalidad, y la evaluación de la OPS señala que tampoco reduciría la necesidad de ventilación invasiva en pacientes con cuadros severos o críticos. La certeza en la evidencia resultó baja y se necesita más información para confirmar dichos hallazgos.

Puesto que el tocilizumab reduce significativamente la mortalidad y la necesidad de ARM invasiva, queda incluido en esta lista para pacientes con COVID-19 grave o crítica (dosis intravenosa única de tocilizumab: 8 mg/kg de peso, hasta 800 mg) en combinación con corticosteroides (p. ej., dexametasona, 6 mg/día durante 10 días); recomendación fuerte a favor; calidad de la evidencia: alta.

Con respecto al sarilumab, la certeza en la evidencia resultó baja y se necesita más información, por lo cual por el momento no se incluye en esta lista.

Baricitinib

Mecanismo de acción

El baricitinib es un inmunosupresor que bloquea la acción de las cinasas Jano (JAK1 y JAK2), enzimas que fosforilan proteínas importantes para la señalización de la reacción inmunológica generada por el SARS-COV-2.

Evidencia

- La revisión viva en curso de la OPS identificó tres ECA, que suman un total de 2.659 pacientes hospitalizados moderados a graves, excluyendo los pacientes críticos, en los que se comparó el baricitinib con el tratamiento estándar.

Los resultados del metaanálisis indican que el **baricitinib**, en pacientes hospitalizados con COVID-19 **moderados a graves**:

- *Probablemente reduce la mortalidad: RR 0,64 (IC 95%: 0,51-0,8); calidad de la evidencia: moderada.*
- *Probablemente mejora el tiempo hasta la resolución de los síntomas: RR 1,27 (IC 95%: 1,13-1,42); calidad de la evidencia: moderada.*
- *Puede reducir la necesidad de ARM: RR 0,66 (IC 95%: 0,46-0,93); calidad de la evidencia: baja.*
- *Probablemente no incrementa los eventos adversos graves: RR 0,78 (IC 95%: 0,64-0,95); calidad de la evidencia: moderada.*

- La revisión en curso del grupo COVID-NMA también incluye los ECA anteriormente analizados.

- La guía en curso de la OMS hace una recomendación fuerte a favor de usar baricitinib como alternativa a los antagonistas del receptor de la IL-6, con corticosteroides, en pacientes con COVID-19 grave o crítica. No deben administrarse conjuntamente el tocilizumab y el baricitinib, sino considerarse como alternativas. La escogencia de uno u otro debe basarse en la disponibilidad, así como en factores clínicos o contextuales.

Según esta guía, los resultados relativos al baricitinib, en comparación con el tratamiento estándar en pacientes con COVID-19 crítica o grave, son:

- *Mortalidad: OR 0,62 (IC 95%: 0,44-0,85), con base en 2.659 pacientes en tres estudios; calidad de la evidencia: moderada.*
- *Necesidad de ARM: OR 0,80 (IC 95%: 0,52-1,19), con base en 2.434 pacientes en dos estudios; calidad de la evidencia: baja.*

Considerando la recomendación fuerte que hace la guía de la OMS respecto de la disminución en la mortalidad de pacientes críticos y graves, así como la evaluación con calidad de evidencia moderada relativa a la disminución de la mortalidad en la guía de la OPS, se incluye en esta lista el baricitinib.

Casirivimab-imdevimab

Mecanismo de acción

El casirivimab y el imdevimab son dos anticuerpos monoclonales que se unen a sitios diferentes en el dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2. Se administran en combinación.

Evidencia

- La revisión en curso de la OPS identificó 10 ECA, que suman un total de 24.659 pacientes, en los que se comparó la combinación de casirivimab e imdevimab frente al tratamiento estándar, en casos de COVID-19 de aparición reciente. El más grande es el ensayo RECOVERY, en el que participaron pacientes graves a críticos; en este ensayo se han constatado diferencias de efecto en pacientes seronegativos al inicio del estudio.

Los resultados de la revisión indican que **la combinación de casirivimab e imdevimab, utilizada en el tratamiento de pacientes graves o críticos con COVID-19:**

- *Potencialmente podría reducir la mortalidad general: RR 0,83 (IC 95%: 0,64-1,04); calidad de la evidencia: baja.*
- *Potencialmente podría reducir la necesidad de ARM invasiva: RR 0,79 (IC 95%: 0,54-1,14); calidad de la evidencia: baja.*
- *Potencialmente podría acelerar la resolución de los síntomas de forma significativa: RR 1,06 (IC 95%: 1-1,12); calidad de la evidencia: baja.*

En estudios en pacientes seronegativos, se observó un efecto diferencial. La combinación de casirivimab e imdevimab:

- *Probablemente reduce la mortalidad: RR 0,8 (IC 95%: 0,71-0,89); calidad de la evidencia: moderada.*
- *Probablemente reduce la necesidad de ARM invasiva: RR 0,82 (IC 95%: 0,74-0,9); calidad de la evidencia: moderada.*
- *Probablemente incrementa la resolución de síntomas: RR 1,12 (IC 95%: 1,05-1,18); calidad de la evidencia: moderada.*

De acuerdo a la guía de la OMS, en pacientes seronegativos, la combinación:

- *Probablemente reduce la mortalidad en pacientes críticos: RR 0,85 (IC 95%: 0,76-0,95); calidad de la evidencia: moderada.*
- *Probablemente reduce la necesidad de ARM invasiva: RR 0,87 (IC 95%: 0,77-0,98); calidad de la evidencia: baja.*

En pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha de infección por ómicron, no se debe administrar la combinación de casirivimab e imdevimab (ni siquiera en los seronegativos), dada su reducida eficacia frente a esta variante del SARS-CoV-2.

Considerando la evidencia presentada por la OPS y la OMS respecto a la mortalidad y la necesidad de ARM invasiva, se incluye la combinación de casirivimab e imdevimab en esta lista, únicamente para el tratamiento de pacientes seronegativos.

Otros tratamientos disponibles

No se incluyen en esta lista otros medicamentos, ya sea porque se han evaluado en pacientes leves o moderados, o porque no hay evidencias de alta calidad sobre su beneficio en relación con variables clínicamente relevantes para pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19 con atención en las UCI.

La guía de la OPS para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas **no recomienda remdesivir, lopinavir/ritonavir, cloroquina e hidroxiclороquina, con o sin azitromicina, ni plasma convaleciente**, para el manejo de los pacientes con COVID-19, ni tampoco para realizar con ellos ensayos clínicos (**recomendación fuerte en contra; calidad de la evidencia: moderada**).

La OMS ha emitido una **recomendación en contra del uso de hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19**, independientemente de su severidad y de la duración de los síntomas (**calidad de la evidencia: moderada, para las variables clave de mortalidad y ARM**). En los pacientes hospitalizados por COVID-19, independientemente de la severidad, se emitió una **recomendación condicional en contra del uso de remdesivir (calidad de la evidencia: baja)**.

La OMS recomienda no usar ivermectina en pacientes con COVID-19, con cualquier severidad de la enfermedad y duración de los síntomas, excepto en el contexto de un ensayo clínico (**calidad de la evidencia: muy baja**).

6.2 Manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica y síndrome de dificultad respiratoria

Sedación, analgesia, manejo del delirio y relajación muscular

La sedación, la analgesia, el manejo del delirio y la relajación muscular son parte integral de la atención a los pacientes críticos en las UCI, y especialmente importantes en pacientes bajo asistencia respiratoria mecánica (ARM).

Gran cantidad de pacientes con COVID-19 necesitan ARM a causa de la insuficiencia respiratoria. Un panel de expertos ha recomendado que los pacientes con diagnóstico de coronavirus debieran ser manejados de forma similar a cualquier otro paciente bajo ARM.

Las primeras guías de práctica clínica recomendaban (con bajo nivel de evidencia): diazepam o midazolam para una sedación rápida en pacientes agitados; lorazepam para el manejo de la mayoría de los pacientes que requerían sedación; y propofol como sedante de preferencia cuando se requiere un despertar rápido (evaluación neurológica o paciente al que se va a extubar). Del mismo modo, recomendaban el haloperidol como fármaco de elección en el tratamiento del delirio, un cuadro frecuente en pacientes bajo cuidados críticos.

Las benzodiacepinas y el haloperidol han sido y siguen siendo en muchas UCI los fármacos más utilizados cuando se requiere sedar o tratar el delirio, respectivamente. Sin embargo, hay guías clínicas más recientes que sugieren reemplazar las benzodiacepinas por propofol o dexmedetomidina para tener mejor desenlace a corto plazo en la sedación de adultos críticos bajo ARM. Sugieren además no utilizar sistemáticamente el haloperidol o los antipsicóticos atípicos en el tratamiento del delirio, si bien aclaran que ambos grupos de antipsicóticos pueden utilizarse en periodos cortos y en determinados pacientes. Considerando que la dexmedetomidina no está incluida en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS del 2019, se consideró válido incluir las benzodiacepinas para sedación, a pesar de existir evidencia limitada de su beneficio.

El uso de relajantes neuromusculares en pacientes bajo ARM se asocia a una mejor oxigenación, previene la asincronía con el respirador y disminuye las presiones de la vía aérea, las potenciales lesiones pulmonares y el barotrauma. Diferentes guías coinciden en la necesidad de utilizar bloqueantes neuromusculares en el manejo de adultos con SDRA. En adultos con COVID-19 y SDRA leve a moderado, las últimas guías sugieren utilizar bolos de relajantes musculares a demanda, en lugar de infusión continua, y reservar la infusión intravenosa, de no más de 48 horas, para los siguientes casos: asincronía persistente con el respirador; necesidad de sedación muy profunda; ventilación en decúbito prono; y presión meseta persistentemente alta en vía aérea.

El ensayo clínico más importante en el que se basan las recomendaciones se realizó con cisatracurio. Sin embargo, existe otro relajante muscular muy relacionado estructuralmente con el cisatracurio y que posee similares características farmacodinámicas y farmacocinéticas, pero cuyo costo es menor: el atracurio. Ambos se metabolizan por mecanismos plasmáticos independientes del hígado y su eliminación no se ve afectada por la función renal.

El vecuronio, que se considera una alternativa, puede conllevar mayores alteraciones farmacocinéticas en pacientes con deterioro de la función hepática y renal. Como opciones actuales, dada la inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, se recogerá el atracurio y el vecuronio.

La succinilcolina, un relajante despolarizante de acción corta, se reserva para cuando se necesite una intubación orotraqueal de urgencia en la UCI.

Los opioides siguen siendo una piedra angular en el manejo del dolor y en la sedoanalgesia del paciente bajo ARM. Los que mejor se han evaluado y más se recomiendan en las guías de práctica clínica para pacientes críticos son la morfina y el fentanilo.

A tenor de las evidencias mencionadas, se considera que una lista de medicamentos esenciales para sedación, analgesia, tratamiento del delirio y relajación muscular en pacientes críticos en la UCI debería comprender los elementos siguientes: sedantes benzodiacepínicos: midazolam y lorazepam; sedantes no benzodiacepínicos: propofol; antipsicóticos: haloperidol; relajantes neuromusculares: succinilcolina, atracurio o vecuronio; opioides: morfina y fentanilo.

Es importante destacar que en la directriz de la iniciativa SSC se sugiere utilizar, según sea necesario, bolos intermitentes de bloqueantes neuromusculares, en detrimento de la infusión continua, para facilitar la ventilación pulmonar protectora (recomendación condicional; calidad de la evidencia: baja).

6.3 Uso de glucocorticoides: síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19

Véase esta información en la sección 6.1, “Medicamentos específicos para el tratamiento de pacientes graves o críticos con COVID-19”, en la que hay un epígrafe dedicado a los glucocorticoides.

6.4 Manejo de pacientes con deterioro hemodinámico y choque séptico

La prevalencia de choque en pacientes adultos con COVID-19 es muy variable (de 1% a 35%). En pacientes hospitalizados la incidencia puede alcanzar valores de 20-35%, razón por la cual resulta necesario conocer las mejores opciones terapéuticas.

Soluciones parenterales

La disfunción cardíaca en los pacientes con COVID-19 es frecuente (7% a 23%). El manejo de la hidratación en pacientes críticos con COVID-19 internados en UCI (tengan o no choque séptico) es un elemento clave y de relevancia clínica, ya sea por la cantidad como por el tipo de fluidos que deben utilizarse en estos casos.

La evidencia indirecta sobre el manejo hemodinámico y la reposición de líquidos, obtenida de los pacientes críticos incluidos en 13 ECA, indica que un aporte apropiado de fluidos puede reducir la mortalidad (RR 0,59; IC 95%: 0,42-0,83) y la duración de la estadía de los pacientes críticos en UCI (DM -1,16 días; IC 95%: -1,97; -0,36).

El uso apropiado de fluidos tiene relación tanto con la cantidad como con el tipo de fluido administrado. En relación con la cantidad, la comparación entre restricción o administración libre de fluidos en pacientes con choque séptico no es concluyente en términos de mortalidad (RR 0,87; IC 95%: 0,69-1,10) o eventos adversos graves (RR 0,91; IC 95%: 0,78-1,05). Sin embargo, todos los resultados evaluados parecen favorecer la terapia de fluidos conservadora y restrictiva, con administración de bajos volúmenes de fluido, evitando administrar grandes volúmenes incluso en pacientes pediátricos.

Con respecto al tipo de fluidos que deben utilizarse (cristaloides o coloides), existe una revisión sistemática de 69 ECA (30.020 pacientes) en la que se compararon ambos tipos en pacientes críticos con COVID-19 y choque, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (RR 0,97; IC 95%: 0,86-1,09) al mes y a los tres meses. Sin embargo, los coloides comportan mayor riesgo de daño renal y de necesidades transfusionales (RR 1,30, IC 95%: 1,14-1,48). Cuando hablamos de cristaloides nos referimos a la solución salina normal y la solución lactato de Ringer.

Considerando que algunos coloides son perjudiciales y más costosos que los cristaloides, y que su disponibilidad es limitada en algunos lugares (países de ingresos bajos y medianos), el comité encargado de la guía de la SSC recomienda usar soluciones cristaloides como fluidos para la reanimación de pacientes con COVID-19 y choque.

Cuando se discrimina por tipo de coloide utilizado en estos estudios comparativos con cristaloides, se observa que el uso de albúmina, como coloide expansor del volumen plasmático en pacientes críticos, se analizó en 20 ensayos clínicos controlados (ECC), que suman 13.047 pacientes. Los resultados señalan que la albúmina no está asociada con beneficios (recomendación débil, calidad de evidencia moderada).

Por otro lado, no hay estudios sobre el uso de gelatinas en pacientes con COVID-19. No obstante, se ha obtenido evidencia indirecta de una revisión sistemática de seis ECC con 1.698 pacientes críticos por otras causas a los que se administraron gelatinas como coloides: primeramente, no se observan ventajas en el uso de la gelatina en relación con la mortalidad a los 30 y 90 días; asimismo, se aprecian desventajas en la relación costo-beneficio. Por este motivo, no se recomienda el uso de gelatinas (recomendación condicional, baja calidad de evidencia).

En 19 ECC, en los que participaron 4.736 pacientes, se comparó el uso de cristaloides con un coloide como el dextrán, y no se describen ventajas a favor de este último. En cambio, sí se constata la desventaja de un aumento en el requisito transfusional de hematíes (recomendación débil, baja calidad de evidencia).

Más de 11.000 pacientes incorporados a 24 ECC en los que se utilizó hidroxietil-almidón como coloide, en comparación con los cristaloides, demuestran que, si bien no existieron diferencias en términos de mortalidad, los almidones tienen un mayor riesgo de requerir transfusiones de hematíes y tratamiento sustitutivo de la función renal (recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia).

En conclusión, se recomienda usar cristaloides antes que coloides en pacientes críticos con COVID-19. Esta recomendación es fuerte; calidad de la evidencia: moderada. Se incluye en esta lista el lactato de Ringer y la solución salina normal.

Se ha demostrado que los expansores plasmáticos de tipo coloidal —como albúmina, gelatinas, dextrán o almidones— poseen una menor relación de costo-efectividad que los cristaloides. En el caso del almidón, la recomendación contraria es fuerte; calidad de la evidencia: moderada. En cuanto a los demás expansores coloidales, la recomendación contraria es condicional; calidad de la evidencia: baja o moderada.

Se recomienda usar cristaloides en adultos críticos con COVID-19. Para determinar qué cristaloides son más beneficiosos a la hora de reponer o expandir el volumen (soluciones cristaloides balanceadas o solución salina a 0,9%) para la reanimación de pacientes críticos, una revisión sistemática de Cochrane del 2019 no encontró diferencias significativas en la mortalidad (OR 0,91; IC 95%: 0,83-1,01) ni en la lesión renal aguda (OR 0,92; IC 95%: 0,84-1,00) entre los tratamientos. Sin embargo, los datos sugerían un potencial beneficio de las soluciones cristaloides balanceadas para la reanimación de pacientes con COVID-19 y choque.

En una última revisión sistemática con metaanálisis se observa que, en adultos críticos, pero no específicamente en aquellos con sepsis, la reanimación con soluciones cristaloides balanceadas comporta una menor mortalidad a los 28-30 días que la solución salina.

La guía de la SSC sugiere que los amortiguadores cristaloides balanceados (como el lactato de Ringer y, en su defecto, las soluciones de cloruro de sodio a 0,9%) son superiores a los no balanceados para reponer fluidos, con administración restrictiva de los mismos, en los pacientes críticos con COVID-19. Esta evidencia tiene calidad moderada; la recomendación es débil.

Ante la disponibilidad limitada de soluciones cristaloides balanceadas, la solución salina de cloruro de sodio a 0,9% sigue siendo una alternativa razonable.

Si bien en los pacientes críticos con COVID-19 se ha recomendado un uso conservador de los fluidos, se deben elegir los cristaloides y, dentro de este grupo, las soluciones de cristaloides balanceadas como el lactato de Ringer. Es necesario determinar la forma y el ritmo de administración de estos fluidos según el tipo de paciente que debe ser tratado. Así, en **pacientes adultos**, se recomienda administrar 250-500 ml de fluidos cristaloides en forma de bolo, en los primeros 15-30 minutos de la reanimación por choque séptico. En la reanimación de un choque séptico **en niños**, se recomienda un bolo de 10-20 ml/kg en los primeros 30-60 minutos.

En función de la respuesta clínica y la mejora de la perfusión, se pueden necesitar bolos adicionales (250-500 ml en adultos; 10-20 ml/kg en niños), prestando atención a los signos de sobrecarga de líquido después de cada bolo. Los objetivos de perfusión son: presión arterial media >65 mmHg en adultos, o presión equivalente apropiada según la edad en los niños; producción de orina >0,5 ml/kg/h en adultos o >1 ml/kg/h en niños; y mejora en la perfusión de la piel y de las extremidades, en la frecuencia cardíaca y en el nivel de la conciencia.

Medicamentos vasoactivos

Ante la ausencia de evidencia directa en pacientes con COVID-19 y choque, la evidencia indirecta sobre pacientes críticos en general puede orientar la decisión terapéutica en estos casos.

En adultos con COVID-19 y choque, se recomienda la norepinefrina como primera elección. La norepinefrina, comparada con la vasopresina o la epinefrina en este tipo de pacientes, no tiene diferencias significativas en relación con la mortalidad, aunque la epinefrina se asoció a una mayor taquicardia y a un exceso de producción de lactato. Si no se dispone de norepinefrina, es conveniente usar vasopresina o epinefrina como primera opción.

En adultos con COVID-19 y choque que presenten signos de disfunción cardíaca e hipoperfusión persistente a pesar de la reanimación con líquidos y norepinefrina, se sugiere agregar dobutamina sin previo intento de subir la dosis de norepinefrina.

Para niños con COVID-19 y choque séptico asociado a disfunción orgánica, en la guía de la SSC se recomienda tanto la epinefrina como la norepinefrina, que se compararon con la dopamina. No obstante, al no existir estudios clínicos que las hayan comparado entre sí, la elección de una u otra se basará en los factores locales y sobre todo en el cuadro fisiopatológico: se prefiere la epinefrina para tratar la disfunción miocárdica y el bajo gasto cardíaco, y la norepinefrina para aumentar la resistencia vascular.

Por lo expuesto, se incluye en esta lista la norepinefrina para pacientes críticos con COVID-19 y choque cardiogénico o séptico que necesiten un sostén hemodinámico. Si no se dispone de norepinefrina, se puede usar vasopresina o epinefrina. Según la última guía de la OMS, se trata de una recomendación fuerte a favor de esta intervención.

Si hay signos de disfunción cardíaca o persistencia de la hipoperfusión, puede utilizarse dobutamina. Esta es una recomendación condicional, ya que requiere cuidado especial.

En niños, la epinefrina se considera la primera línea de tratamiento, mientras que se administra norepinefrina si el choque persiste a pesar de una dosis óptima de epinefrina.

Teniendo en cuenta las evidencias presentadas, se incluyen en esta lista la dobutamina, la vasopresina y la norepinefrina, pese a que no forman parte de la 21.ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, del 2019.

6.5 Medicamentos para la prevención de complicaciones

Esta sección aborda algunos medicamentos para el tratamiento de las principales complicaciones de los pacientes con COVID-19 crítica, entre las que cabe citar la fiebre, las coinfecciones y sobreinfecciones y los fenómenos trombóticos.

Tratamiento antipirético

En el estudio de una cohorte poblacional de pacientes hospitalizados con COVID-19, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) estuvieron asociados a un aumento significativo de la muerte por todas las causas, de los ingresos en UCI, de la necesidad de ARM y de las sepsis (variable principal compuesta): OR 1,54 (IC 95%: 1,13-2,11). No se observó un aumento significativo en las complicaciones cardiovasculares o renales (variable secundaria): complicaciones cardiovasculares, OR 1,54 (IC 95%: 0,96-2,48); insuficiencia renal aguda, OR 1,45 (IC 95%: 0,49-4,14). De este trabajo se desprende que los AINE deben utilizarse con precaución en pacientes con COVID-19 hospitalizados, ya que los daños asociados pueden superar sus beneficios en esta población.

Con la evidencia disponible hasta el momento, considerando los datos mencionados y sobre la base del principio de precaución, esta lista incluye el paracetamol, y no un AINE, como antipirético.

Tratamiento antimicrobiano

Se ha efectuado una clasificación de las recomendaciones formuladas con el método GRADE cuando estaban disponibles. Otras recomendaciones se basan en las mejores evidencias incluidas en guías y publicaciones disponibles.

Aunque los antimicrobianos no son efectivos para el tratamiento de la COVID-19, se prescriben en este contexto por diferentes razones: presencia o sospecha de coinfección; presencia o sospecha de sobreinfección; o neumonía grave y diagnóstico de COVID-19 no confirmado.

El término “coinfección”, en el contexto de la COVID-19, se refiere a infecciones que se presentan simultáneamente a dicha infección viral, adquiridas comúnmente en la comunidad. El término “sobreinfección” se refiere a una infección secundaria que se presenta tiempo después de diagnosticarse la COVID-19 (normalmente, a partir de las 48 horas), como pueden ser: infecciones en pacientes con hospitalizaciones prolongadas; infecciones en pacientes intubados más de 48 horas; infecciones secundarias al uso de inmunosupresores; infecciones vasculares por catéter; e infecciones urinarias.

La decisión de clasificar las infecciones según si son coinfección o sobreinfección tiene implicaciones para el tratamiento. Aunque en ambos casos hay un incremento del riesgo de mortalidad, se observan diferencias epidemiológicas relativas a los microorganismos responsables, lo cual facilita la elección de los antimicrobianos empíricos y favorece el uso adecuado de los distintos fármacos.

La prevalencia de las infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19, en cualquier momento de la enfermedad, es baja (aproximadamente 6,9%). Este dato varía dependiendo del tipo de población: en pacientes hospitalizados en UCI, por ejemplo, la cifra aumenta a 8,1%. Se estima que entre 3,5% y 8% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan coinfección bacteriana, mientras que el número aumenta a 14%-20% cuando se refiere a las sobreinfecciones.

Además de infecciones bacterianas, se han descrito coinfecciones víricas. Durante el inicio de la pandemia de COVID-19, la mayoría de las neumonías notificadas eran víricas, mientras que la coinfección bacteriana representaba menos de 10%. No obstante, hay que tener en cuenta que los pacientes en cuidados críticos tienen una mayor probabilidad de infección bacteriana que los pacientes en otras salas o entornos hospitalarios.

En pacientes con COVID-19, las bacterias aisladas con mayor frecuencia en el contexto de las coinfecciones son *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*; a estas les siguen *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Escherichia coli*. Entre los virus comúnmente aislados se encontraron los virus de la gripe (o influenza) de tipo A y tipo B y el virus sincicial respiratorio. La frecuencia de hongos es mucho menor, pero se han notificado casos de *Aspergillus* spp.

Por otra parte, en pacientes con sobreinfecciones, los patógenos más frecuentes son *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y, en el caso de las micosis, *Candida* y *Aspergillus*. También se suman a esta lista microorganismos resistentes a múltiples antimicrobianos. Se han descrito neumonías invasivas por *Aspergillus* spp. en pacientes intubados con ARM, así como un aumento en la incidencia de las mucormicosis.

La decisión de la terapia empírica adecuada también debe basarse en el conocimiento previo de la susceptibilidad de los patógenos en la comunidad y en la UCI en la que está ingresado el paciente. Asimismo, habrá que tener en cuenta los factores de riesgo individuales de resistencia antimicrobiana, incluidos los datos de cultivos previos del paciente. Este uso empírico debe ajustarse con arreglo a los resultados microbiológicos y el juicio clínico.

Al mismo tiempo que se decide iniciar una terapia empírica antimicrobiana, se recomienda tomar muestras para cultivo o realizar otros estudios de identificación del microorganismo y sus sensibilidades. Se recomienda tomar muestras de secreciones respiratorias y cultivos de sangre, idealmente antes de comenzar los antimicrobianos.

Ante estas consideraciones, a continuación se exponen las recomendaciones respecto al uso de antimicrobianos en pacientes críticos con COVID-19 y sospecha de coinfección o infección bacteriana secundaria.

Instauración de la antibioticoterapia empírica

- En pacientes con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19 y un **cuadro clínico grave**,¹ se recomienda comenzar con el uso empírico temprano de antimicrobianos para tratar los probables patógenos, basados en el juicio clínico, los factores del huésped y la epidemiología local (**recomendación fuerte a favor de la intervención**). La antibioticoterapia debe evaluarse a diario, según los resultados microbiológicos y el estado clínico, para ir disminuyendo la dosis, para pasar de la vía endovenosa a la oral y para identificar tratamientos específicos según el resultado microbiológico.

Momento y oportunidad del uso de antimicrobianos y duración de tratamiento

- Se deben administrar antimicrobianos empíricos para tratar los patógenos responsables **dentro de la primera hora** del diagnóstico. En general, el tratamiento tiene que durar lo menos posible, dependiendo de la evolución clínica: entre cinco y siete días si hay confirmación de una neumonía bacteriana. Si hay bacteriemia u otra enfermedad localizada, la duración del tratamiento depende de la recomendación por diagnóstico y del microorganismo.

¹ En esta guía se hace referencia específicamente a pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos.

Tipo de antimicrobianos

- Considerando la recomendación de la OMS y las guías priorizadas, se incluyen en esta lista antimicrobianos para el tratamiento empírico de pacientes con neumonía grave. El tratamiento empírico se debe basar en el diagnóstico clínico (neumonía adquirida en la comunidad o intrahospitalaria), la epidemiología local y la susceptibilidad bacteriana local. Se recomienda elegir los antibióticos que tengan el menor impacto ecológico, según los datos y las directrices de la propia institución, del país o de la región (se recomienda elegir los antibióticos del grupo “Acceso” de la categorización de la OMS).

En términos generales, los antimicrobianos dependerán del tipo de sospecha de infección. En la decisión también influyen las características individuales del paciente y el riesgo de resistencia antimicrobiana de la institución y del paciente. En pacientes ingresados en UCI con sospecha de coinfección y un cuadro clínico de neumonía que reúnan tres o más criterios de gravedad, las combinaciones recomendadas son: un betalactámico como amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam o ceftriaxona, más claritromicina.

- En pacientes con alto riesgo de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (EPOC grave, inmunosuprimidos, VIH no controlado, bronquiectasia o tratamiento con una dosis alta de esteroides), se recomienda cambiar el antimicrobiano betalactámico por uno con actividad antipseudomónica, como ceftazidima, piperacilina/tazobactam o meropenem, todos en combinación con claritromicina.
- Los macrólidos pueden asociarse a un alargamiento del intervalo QT y potenciar el efecto de otros medicamentos utilizados en la infección por SARS-CoV-2. Esto se observó en aquellos pacientes con COVID-19 tratados con azitromicina e hidroxicloroquina, ya que el grupo que recibió azitromicina tuvo un intervalo QT mayor (23 ms [10-40 ms]) que los pacientes que recibieron hidroxicloroquina sola (5,5 ms [-15,5; 34,25 ms]; $p = 0,03$). Como alternativa a los macrólidos, algunas guías indican que podría utilizarse doxiciclina (aunque no en el embarazo) o levofloxacino.
- En pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado, la incidencia de coinfecciones por virus de la gripe se sitúa en torno a 0,8%, si bien existe un amplio rango, que va de 0,4% en América a 4,5% en Asia. Otros estudios plantean una incidencia mayor, de hasta 22%. En un contexto donde haya circulación continua de gripe estacional, se debe iniciar una terapia con un inhibidor de la neuraminidasa, como el oseltamivir, para pacientes con gripe y COVID-19 grave.
- En pacientes con sospecha de sobreinfección, se recomienda administrar antimicrobianos para tratar las neumonías iatrogénicas de aparición tardía, asociadas o no a la ARM. Los antimicrobianos recomendados son un betalactámico con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, como piperacilina/tazobactam o meropenem, más vancomicina o linezolid si hay riesgo elevado de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
- Es importante reconocer en un paciente el riesgo elevado de infecciones por bacterias multirresistentes, como las *Klebsiella* productoras de carbapenemasas o las especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* multirresistentes. Entre los factores de riesgo asociados cabe citar la colonización previa por estos microorganismos, el ingreso en UCI o en salas con incidencia alta y el tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro en los últimos tres meses. En estos casos se recomienda el uso concomitante de colistina.
- En pacientes con riesgo o antecedentes de colonización por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, se recomienda el uso de linezolid.

- En algunos pacientes con sospecha de sobreinfección, puede haber factores de riesgo que hacen sospechar de infecciones invasivas por *Candida* spp. Si el riesgo de sepsis por *Candida* spp. justifica el tratamiento antifúngico empírico, la selección del agente debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad, el patrón local de las especies más frecuentes y la exposición reciente a fármacos antifúngicos. Se prefiere el uso empírico de una equinocandina (micafungina) en la mayoría de los pacientes con enfermedad grave, especialmente en los que presenten choque septicémico, o bien las formulaciones liposomales de amfotericina B en los pacientes con intolerancia o toxicidad por equinocandinas.
- La incidencia de *Aspergillus* en pacientes con COVID-19 críticos bajo ARM prolongada es baja (3,3-13,5%). Debe sospecharse de esta sobreinfección en los pacientes previamente inmunocomprometidos. Ante la necesidad de tratamiento, es posible utilizar antifúngicos azólicos (voriconazol o isavuconazol) y, en caso de resistencia, amfotericina B liposomal.
- Se han descrito casos de mucormicosis en pacientes críticos con COVID-19, generalmente cuando coexiste con comorbilidades previas como la diabetes mal controlada, el uso de corticoides o la sobrecarga de hierro. Una vez corroborada la presencia de lesiones histocompatibles en la punción-biopsia dirigida del tejido pulmonar, o bien aislado el hongo responsable mediante lavado broncoalveolar, se requiere cirugía para eliminar la lesión y desbridar la zona afectada. El tratamiento indicado como primera línea farmacoterapéutica es amfotericina B liposomal durante tres a seis semanas.
- La evidencia actual indica que la amfotericina B liposomal es menos nefrotóxica que la amfotericina B desoxicolato (teniendo en cuenta un aumento de la creatinina sérica igual o mayor que el doble del nivel inicial). En caso de intolerancia a la amfotericina, está recomendado el grupo de los azoles (isavuconazol o posaconazol).

Vía de administración

- **En cuadros de COVID-19 con neumonía grave**, los antimicrobianos se administrarán idealmente en forma endovenosa si el paciente no tolera la vía oral o si su absorción entérica está cuestionada. Se recomienda revisar periódicamente la posibilidad de cambiar de la vía endovenosa a la oral y proveer tratamientos orientados a los resultados microbiológicos.

Necesidad de evitar el uso excesivo de antimicrobianos

- El uso de antimicrobianos puede incrementar el riesgo de complicaciones, incluidas las colitis por *Clostridioides difficile*. Se debe valorar esta infección en pacientes que han recibido antimicrobianos y presentan síntomas de colitis, diarrea o leucocitosis con o sin fiebre.
- Se deben seguir manteniendo los programas de optimización del uso de antimicrobianos en pacientes con COVID-19.

Considerando los fundamentos expuestos, y dado que los patrones de sensibilidad antimicrobiana varían a nivel local, se incorporan a la lista de medicamentos para el tratamiento de las complicaciones por coinfección y sobreinfección los siguientes antimicrobianos: amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam, ceftriaxona, claritromicina, ceftazidima, piperacilina/tazobactam, vancomicina, linezolid, amikacina, meropenem, colistina, ceftazidima/avibactam, micafungina, voriconazol, amfotericina B y oseltamivir.

Prevención de los tromboembolismos

La coagulopatía es frecuente en pacientes con COVID-19 grave y tromboembolismos venosos y arteriales. Se ha asociado con inflamación y un estado protrombótico, con aumento de fibrina, productos de degradación de fibrina, fibrinógeno y dímero D. Estos marcadores se han asociado con peores resultados clínicos.

La incidencia de los fenómenos trombóticos en pacientes con COVID-19 está en el orden de 14,7% (IC 95%: 12,1%-17,6%). La profilaxis con heparina de bajo peso molecular se asoció a una reducción de la mortalidad (HR 0,71; IC 95%: 0,51-0,90).

En pacientes en UCI, la presentación de enfermedad tromboembólica asociada con COVID-19 es del doble de este valor: 28,4% (IC 95%: 20,0-36,8%). En una cohorte francesa multicéntrica y prospectiva, integrada por 150 pacientes en UCI, 16,7% presentaron embolia pulmonar a pesar de la anticoagulación profiláctica. Los pacientes con COVID-19 y SDRA tuvieron una mayor incidencia de embolia pulmonar en comparación con los pacientes sin SDRA asociado con la COVID-19. Un estudio holandés de 184 pacientes de UCI describe una incidencia acumulada de tromboembolismos venosos de 27% (IC 95%: 17%-32%), a pesar de la profilaxis.

Un estudio que utilizó ecografías de rutina presenta una incidencia de tromboembolismos venosos de 69% entre los pacientes ingresados en la UCI.

Se incluye en esta lista, para pacientes hospitalizados con COVID-19 (adultos y adolescentes) y necesidad de profilaxis farmacológica, las heparinas de bajo peso molecular (como la enoxaparina) para prevenir el tromboembolismo venoso, cuando no estén contraindicadas. Para los pacientes con contraindicaciones, se recomienda la profilaxis mecánica (dispositivos de compresión neumática intermitente). La recomendación es fuerte; calidad de la evidencia: muy baja

Según la guía de la OMS, la recomendación anterior es condicional; calidad de la evidencia: muy baja.

Esta guía también recomienda monitorear a los pacientes con COVID-19 en busca de signos o síntomas indicativos de tromboembolismo, como accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o síndrome coronario agudo. Si hay sospecha clínica de estos fenómenos, se recomienda proceder de inmediato con las vías de diagnóstico y manejo adecuadas (recomendación fuerte a favor).

7 LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES QUE INGRESAN A UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS CON SOSPECHA O DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE COVID-19

MEDICAMENTO	FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN
ANTIPIRÉTICOS	
Paracetamol	Inyección: ampolla de 10 mg/ml en 10 ml o vial de 50-100 ml.
GASES MEDICINALES	
Oxígeno	Inhalación: para uso en el manejo de la hipoxemia.
ANALGÉSICOS	
Fentanilo	<i>Inyectable: ampolla de 50 µg/ml.</i>
Morfina	Inyección: ampolla de 10 mg (sulfato o clorhidrato) en 1 ml.
SEDANTES	
Haloperidol	Inyección: ampolla de 5 mg en 1 ml.
Lorazepam	Formulación parenteral: ampolla de 2 mg/ml en 1 ml; ampolla de 4 mg/ml en 1 ml.
Midazolam	Inyección: 1 mg/ml y 5 mg/ml.
Propofol	Inyección: ampolla de 10 mg/ml y 20 mg/ml.
RELAJANTES MUSCULARES	
Atracurio	Inyección: ampolla de 10 mg/ml (besilato). Como alternativa, según disponibilidad local, vecuronio (bromuro) en polvo para inyección: 10 mg en vial.
Succinilcolina	Inyección: ampolla de 50 mg/ml (cloruro) en 2 ml.
ADYUVANTES PARA LA SEDACIÓN	
Atropina	Inyección: ampolla de 1 mg (sulfato) en 1 ml.

MEDICAMENTO	FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN
ANTIMICROBIANOS PARA COINFECCIÓN	
Amoxicilina/ácido clavulánico	Polvo para inyección: 500 mg (sódica) + 100 mg (como sal de potasio); 1.000 mg (sódica) + 200 mg (como sal de potasio) en vial. Como alternativa, según disponibilidad local, ampicilina/sulbactam 1,5 g (ampicilina 1 g / sulbactam 0,5 g) o 3 g (ampicilina 2 g / sulbactam 1 g).
Claritromicina	Polvo para inyección: 500 mg en vial.
Ceftriaxona	Polvo para inyección: 250 mg; 500 mg; 1 g en vial.
ANTIMICROBIANOS PARA SOBREENFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA	
Vancomicina	Polvo para inyección: 250 mg (clorhidrato) en vial. Para sobreinfección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina.
Piperacilina/tazobactam	Polvo para inyección: 2 g (sal sódica) + 250 mg (sal sódica); 4 g (sal sódica) + 500 mg (sal sódica) en vial.
Ceftazidima	Polvo para inyección: 250 mg o 1 g (pentahidrato) en vial.
Meropenem	Polvo para inyección: 500 mg (trihidrato); 1 g (trihidrato) en vial. Como alternativa, según disponibilidad local, imipenem/cilastatina 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg.
Amikacina	Inyección: 250 mg/ml (sulfato) en vial de 2 ml.
ANTIMICROBIANOS PARA SOSPECHA DE INFECCIÓN POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES, INCLUIDAS LAS CARBAPENEMASAS Y LAS RESISTENCIAS A LA VANCOMICINA	
Colistina	Polvo para inyección: 1 millón UI (colistimetato sódico) en vial.
Ceftazidima/avibactam	Polvo para inyección: 2 g/0,5 g en vial.
Amikacina	Inyección: 250 mg/ml (sulfato) en vial de 2 ml.

MEDICAMENTO	FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN
Linezolid	Polvo para suspensión oral: 100 mg/5 ml. Comprimidos de 600 mg; comprimidos dispersables de 150 mg.
ANTIFÚNGICOS	
Micafungina	Polvo para inyección: 50 mg (sodio); 100 mg (sodio) en vial. Alternativas: anidulafungina, caspofungina.
Fluconazol	Cápsula: 50 mg. Inyección: 2 mg/ml en vial. Líquido oral: 50 mg/5 ml.
Voriconazol	Comprimidos: 50 mg; 200 mg. Polvo para inyección: 200 mg en vial. Polvo para líquido oral: 40 mg/ml.
Amfotericina B	Polvo para inyección: 50 mg en vial (complejo liposomal o, en su defecto, desoxicolato sódico).
GLUCOCORTICOIDES	
Dexametasona	4 mg/ml en 1 ml, en ampolla (fosfato disódico). Si no se dispone de dexametasona, puede utilizarse otro corticosteroide en dosis equivalentes a 6 mg diarios de dexametasona durante un máximo de 10 días. Una dosis de 6 mg de dexametasona equivale (en términos de efecto glucocorticoide) a 150 mg de hidrocortisona (es decir, 50 mg cada 8 horas), 40 mg de prednisona o 32 mg de metilprednisolona (8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas).
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA INTERLEUCINA 6	
Tocilizumab	Inyección: 20 mg/ml en 20 ml.
INHIBIDORES DE LAS CINASAS JANO	
Baricitinib	Comprimidos: 2 mg; 4 mg.

MEDICAMENTO	FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN
ANTICUERPOS MONOCLONALES	
<i>Casirivimab/imdevimab</i>	<i>Vial de 60 mg/ml de casirivimab + vial de 60 mg/ml de imdevimab.</i> <i>Vial de 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml) de casirivimab + vial de 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml) de imdevimab.</i>
MEDICAMENTOS VASOACTIVOS	
<i>Dobutamina</i>	<i>Inyección: ampolla de 5, 10, 25, 50 y 100 mg (clorhidrato) en 20 ml.</i>
<i>Epinefrina (adrenalina)</i>	<i>Inyección: ampolla de 1 mg (clorhidrato o tartrato) en 1 ml.</i> <i>Inyección: ampolla de 100 µg/ml (tartrato o clorhidrato) en 10 ml.</i> <i>Primera elección en niños.</i> <i>Como alternativa, según disponibilidad local, solución inyectable de vasopresina de 20 unidades/ml.</i>
<i>Norepinefrina (noradrenalina)</i>	<i>Inyección: ampolla de 1 mg/ml en 4 ml.</i> <i>Como primera elección.</i>
EXPANSORES DE VOLUMEN (CRISTALOIDES)	
<i>Lactato de Ringer</i>	<i>Solución inyectable: Ringer con lactato de sodio, solución compuesta.</i>
<i>Solución salina normal</i>	<i>Solución inyectable: 0,9% isotónica (equivalente a Na⁺ 154 mmol/l, Cl 154 mmol/l).</i>
MEDICAMENTOS PARA COINFECCIÓN CON VIRUS DE LA GRIPE (O INFLUENZA)	
<i>Oseltamivir</i>	<i>Cápsula: 30 mg; 45 mg; 75 mg (fosfato).</i> <i>Polvo oral: 12 mg/ml.</i> <i>Únicamente reservado a enfermedad severa debido a coinfección sospechada o confirmada con virus de la gripe en pacientes críticos hospitalizados.</i>
ANTICOAGULANTES	

MEDICAMENTO	FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN
Enoxaparina	Inyección: ampolla o jeringa prellenada de 20 mg/0,2 ml; 40 mg/0,4 ml; 60 mg/0,6 ml; 80 mg/0,8 ml; 100 mg/1 ml; 120 mg/0,8 ml; 150 mg/1 ml. Alternativas limitadas a nadroparina y dalteparina.
ANTIÁCIDOS	
Omeprazol	Polvo para inyección: 40 mg en vial.
Ranitidina	Inyección: ampolla de 25 mg/ml (clorhidrato) en 2 ml.
ANTIEMÉTICOS	
Metoclopramida	Inyección: ampolla de 5 mg/ml (clorhidrato) en 2 ml.
Ondansetrón	Inyección: ampolla de 2 mg/ml (clorhidrato) en 2 ml.
ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES	
Alcohol para las manos	Solución: que contenga alcohol isopropílico (isopropanol) a 75% u 80% etanol, volumen/volumen.
Clorhexidina	Solución: 5% (digluconato).
Yodopovidona	Solución: 10% (equivalente a 1% de yodo disponible).
BRONCODILADORES	
Bromuro de ipratropio	Inhalación (aerosol): 20 µg/dosis.
Salbutamol	Inhalación (aerosol): 100 µg (sulfato) por dosis. Inyección: ampolla de 50 µg/ml (sulfato) en 5 ml.

Nota: los medicamentos o presentaciones señalados con letra cursiva no forman parte de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, pero se incluyen en función de la evidencia y las recomendaciones referenciadas.

Bibliografía

- Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. FDA Drug Safety Communication. FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease. FDA; 22 de febrero del 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/111300/download>.
- Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. FDA; 12 de marzo del 2013. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/85787/download>.
- Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, 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;49(3):e219-e234.
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-887.
- Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(13):1233-40.
- Antequera Martín AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, Sáez I, Chico Fernández M, Estrada Lorenzo JM, et al. Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD012247.
- Balli E, Venetis C, Miyakis S. Systematic Review and Meta-Analysis of Linezolid versus Daptomycin for Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):734-739.
- Barr J, Gilles LF, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2013;41:263-306.
- Barton GJ, Morecroft CW, Henney NC. A survey of antibiotic administration practices involving patients with sepsis in UK critical care units. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(1):65-71.
- Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA*. 2016;316:1298-1309.
- Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2015(11):CD010481.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC). Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). CDC; 7 de marzo del 2020.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
- Chong WH, Neu KP. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review. *J Hosp Infect*. 2021;113:115-129.
- Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhuiya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*. 2020;26:808-809.
- COVID-NMA. The COVID-NMA initiative: A living mapping and living systematic review of Covid-19 trials [sitio web]. Disponible en: <https://covid-nma.com/>.

- Dadashi M, Khaleghnejad S, Abedi Elkhichi P, Goudarzi M, Goudarzi H, Taghavi A, et al. COVID-19 and Influenza Co-infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2021;8:681469.
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636-1643.
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-e873.
- Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R, et al. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:192-201.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-2371.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith C, French C, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):1974-1982.
- Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Mullner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD003709.
- García Vidal C, Sanjuán G, Moreno García E, Puerta Alcalde P, García Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83-88.
- Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2021;3(3):CD013881.
- Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* 2021;160(2):454-465.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
- Hammond DA, Lam SW, Rech MA, Smith MN, Westrick J, Trivedi AP, et al. Balanced Crystalloids Versus Saline in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2020;54(1):5-13.
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-1120.
- He S, Liu W, Jiang M, Huang P, Xiang Z, Deng D, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study. *PLOS ONE.* 2021;16(4):e0249668.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098.
- Honarmand K, Um KJ, Belley-Cote EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, et al. Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth.* 2020;67:369-376.
- Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, Spata E, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial.

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1395-1399.
- Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. NICE; 2021.
- Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido. Pneumonia (community acquired): antimicrobial prescribing. NICE; 16 de septiembre del 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138>.
- Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido. Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing. NICE; 16 de septiembre del 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng139>.
- Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [sitio web]. NIH; actualizado el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
- Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos. Care of Critically Ill Adult Patients With COVID-19. NIH; 16 de diciembre del 2021. Disponible en: https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_49.pdf.
- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30(1):119-41.
- Jeong HE, Lee H, Shin HJ, Choe YJ, Filion KB, Shin JY. Association Between Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Adverse Clinical Outcomes Among Adults Hospitalized With Coronavirus 2019 in South Korea: A Nationwide Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4179-e4188.
- Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, Hansen JF, Hansen S, Helø OH, et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ*. 2006;332(7532):22-7.
- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807.
- Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
- Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):e149-e162.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):520-531.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-1629.
- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-275.
- Lavery GG, McCloskey BV. The difficult airway in adult critical care. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2163-73.

- Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD000567.
- Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-1746.
- Lu X, Xu X, Wu Y. Norepinephrine was superior in death risk reducing and hemodynamics compared to dopamine in treatment of patients with septic shock. *Pteridines*. 2021;32(1):5-10.
- Machado M, Valerio M, Álvarez-Uría A, Olmedo M, Veintimilla C, Padilla B, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity. *Mycoses*. 2021;64(2):132-143.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2483-2495.
- Marconi V, Ramanan A, De Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. *medRxiv* 2021.04.30.21255934 [original sin revisar].
- McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone with Atrial Fibrillation in Patients with Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(18):1889-1900.
- Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1036-1041.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67.
- Meyhoff TS, Møller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J. Lower vs Higher Fluid Volumes During Initial Management of Sepsis: A Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest*. 2020;157(6):1478-1496.
- Miller RD (ed.). *Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs* [capítulo 34]. En: *Miller's Anesthesia*, 8.^a edición. Filadelfia: Elsevier/Saunders; 2014.
- Møller MH, Granholm A, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Laake JH, et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(4):420-450.
- Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med*. 2016;44(11):2079-2103.
- Murthy S, Gomersall C, Fowler R. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020;323(15):1499-1500.
- Musuuzza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2021;16(5):e0251170.
- Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(1):84-88.

- Organización Mundial de la Salud. Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit. COVID-19 adaptation. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331736>.
- Organización Mundial de la Salud. Clinical Management of COVID-19: Living Guidance [sitio web]. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/j1WBYN/rec/E8AYPj>.
- Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.
- Organización Mundial de la Salud. The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th Model List of Essential Medicines for Children). Ginebra: OMS; 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>.
- Organización Mundial de la Salud. Therapeutics and COVID-19: living guideline [sitio web]. OMS. Disponible en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E>.
- Organización Mundial de la Salud. World Health Organization Model List of Essential Medicines. 21st List. Ginebra: OMS; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06>.
- Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica: Mucormicosis asociada a la COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 11 de junio del 2021. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54284/EpiUpdate11June2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y.
- Organización Panamericana de la Salud. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Resumen, versión 3. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53894>.
- Organización Panamericana de la Salud. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. Washington, D.C.: OPS; actualización de 11 de enero del 2022. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-1922-0001_eng.pdf?sequence=75&isAllowed=y.
- Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJ, Kochen MM, Rohde GG, Bjerre LM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (10):CD002109.
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363(12):1107-16.
- Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med. 2020;8(5):506-517.
- Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis. 2020;71(9):2459-2468.
- Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. Clin Microbiol Infect. 2021;27(1):9-11.
- RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397(10285):1637-45.

- REMAP-CAP Investigators, Derde LPG. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial. medRxiv. 2021.06.18.21259133 [original sin revisar].
- REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:1491-502.
- Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferr R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.
- Rudramurthy S, Hoenigl M, Meis JF. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses.* 2021;64(9):1028-1037.
- Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS). Clinical guide for the management of critical care for adults with COVID-19 during the coronavirus pandemic. Versión 2. NHS; 8 de abril del 2020.
- Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017;43(2):155-170.
- Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(4):102146.
- Sinha I. Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with proven COVID-19. Liverpool: Alder Hey Children's Hospital; marzo del 2020. Disponible en: https://alderhey.nhs.uk/application/files/1815/8422/1173/COVID_19_IN_CHILDREN_CLINICAL_GUIDANCE_v1..pdf.
- Soltani S, Faramarzi S, Zandi M, Shahbahrami R, Jafarpour A, Akhavan Rezayat S, et al. Bacterial coinfection among coronavirus disease 2019 patient groups: an updated systematic review and meta-analysis. *New Microbes New Infect.* 2021;43:100910.
- Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertoletti L, Douplat M, Dargaud Y, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021;76(10):970-979.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099.
- Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(10):e533-e541.
- Vaughn VM, Yost M, Abshire C, Flanders SA, Paje D, Grant P, et al. Trends in Venous Thromboembolism Anticoagulation in Patients Hospitalized With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2111788.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
- Wang R, Pan M, Zhang X, Han M, Fan X, Zhao F, et al. Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *Int J Infect Dis.* 2020;95:421-428.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):e52-e106.

- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499-518.
- Winkel P, Hilden J, Hansen JF, Kastrup J, Kolmos HJ, Kjølner E, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol*. 2015;182:459-65.
- Wu C, Liu Y, Cai X, Zhang W, Li Y, Fu C. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:603558.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242.
- Xing Q, Li G, Xing Y, Chen T, Li W, Ni W, et al. Precautions are Needed for COVID-19 Patients with Coinfection of Common Respiratory Pathogens. *medRxiv*. 2020.02.29.20027698 [original sin revisar].
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481.
- Zeraatkar D, Cusano E, Díaz Martínez JP, Qasim A, Mangala S, Kum E, et al. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *medRxiv*. 2021.07.05.21259867 [aceptado para publicación en *BMJ Med*].
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.