

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

**Actualización**  
**10 de agosto del 2020**

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
Américas

## CONTEXTO

En el transcurso de la pandemia de COVID-19, numerosos países —de ingresos bajos, medianos y altos— han visto agotadas sus reservas de medicamentos esenciales necesarios 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 para afrontar emergencias sanitarias.

## 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 que ayuda a los sistemas de salud de los países a priorizar los medicamentos esenciales que deben estar ampliamente disponibles y ser asequibles para manejar los pacientes en las UCI durante las situaciones de emergencia sanitaria, en este caso con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19.

Está dirigida a las autoridades sanitarias y a los encargados del manejo del sistema de salud de los países.

## METODOLOGÍA, CRITERIOS DE ELABORACIÓN DE LA LISTA Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

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

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

Tampoco se incluyen medicamentos específicos para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, puesto que no existe, por el momento, evidencia científica de alta calidad que avale su uso, salvo en el contexto de ensayos clínicos controlados.

Un equipo de expertos en el tema realizó una búsqueda de información sobre la atención de pacientes en UCI durante la pandemia de COVID-19, en Medline (a través de PubMed), Cochrane, Tripdatabase, Epistemonikos y en buscadores generales de internet (Google). Se identificaron también revisiones o guías generadas por ministerios de Salud de varios países de la Región de las Américas, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) de Reino Unido, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos y los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos.

Entre las estrategias y palabras clave utilizadas en la búsqueda se incluyen 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:(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:(critically ill patients) OR abstract:(critically ill patients)) AND (title:(COVID-19) OR abstract:(COVID-19))

Se identificaron y priorizaron las directrices basadas en la evidencia elaboradas de acuerdo con la metodología GRADE. Fueron identificados también ensayos clínicos controlados randomizados (ECCR), revisiones sistemáticas y metaanálisis, y se consideró además cualquier publicación directa o indirecta que mencionara el tema.<sup>1-85</sup>

Para las preguntas de investigación establecidas, dos revisores seleccionaron los títulos y resúmenes recuperados de las bases de datos biomédicas utilizadas. Para cada pregunta PICO, se evaluaron todos los estudios que reunieran los requisitos.

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<sup>3,38</sup>, la OPS<sup>61</sup> y de la campaña Surviving Sepsis (SSC, por su sigla en inglés)<sup>1</sup>.

Fueron también consideradas la *Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas* de la OPS<sup>61</sup>; el kit de herramientas: atención clínica para la infección respiratoria aguda grave, adaptado para la COVID-19 en el 2020 por la OMS<sup>51</sup>; la guía NICE sobre neumonía adquirida en la comunidad y prescripción de antimicrobianos<sup>59</sup>; la guía rápida NICE de COVID-19 sobre antibióticos para la neumonía en adultos hospitalizados<sup>64</sup>; y revisiones sobre el manejo de pacientes con COVID-19 en estado crítico<sup>65, 66</sup>.

La lista se basa en las recomendaciones de manejo basadas en la evidencia presentadas en dichas guías, así como también en revisiones sistemáticas y metaanálisis, y en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

Los cuadros clínicos seleccionados son:

- 1- Manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica y con síndrome de distrés respiratorio.
- 2- Manejo de pacientes con deterioro hemodinámico y que presentan choque séptico.
- 3- Manejo de pacientes críticos para prevenir complicaciones.

La calidad de la evidencia y el grado de recomendación se consideraron a partir del análisis y las recomendaciones derivadas de las guías priorizadas<sup>1,38</sup>, cuando correspondía.

La guía de SSC<sup>1</sup> utilizó el enfoque GRADE para evaluar la calidad de la evidencia, que se clasificó 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 viabilidad. Las recomendaciones pueden ser fuertes o condicionales o bien en la forma de “mejor práctica”. La guía utiliza la frase “recomendamos” para recomendaciones fuertes y “sugerimos” para recomendaciones condicionales o débiles.

El grupo de elaboración de la guía de la OMS<sup>38</sup> no llevó a cabo un proceso formal de conformidad con el método GRADE. Solo hace una recomendación fuerte cuando se trata una declaración de buena práctica a favor de una intervención. También establece recomendaciones en contra de intervenciones y recomendaciones condicionales cuando se requiere un cuidado especial en su implementación.

La selección de los medicamentos se realizó utilizando la metodología de la OMS, es decir sobre la base de criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y costo, considerando la relación riesgo-beneficio y costo-conveniencia.

Se utilizó el nombre genérico o denominación común internacional (DCI) de los medicamentos, priorizando la inclusión de un solo principio activo en lugar de combinaciones a dosis fijas, salvo para las situaciones en las que su uso esté justificado conforme a la evidencia de disminución de resistencia o aumento de adhesión al tratamiento. Se incluyen los principios activos, 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, 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 otra opción a la propuesta tiene un costo inferior, puede plantearse su utilización. La lista se organizó y clasificó según el grupo terapéutico de los medicamentos. Se priorizó la inclusión de medicamentos y formulaciones farmacéuticas incluidas en la 21<sup>a</sup> edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, publicada en el 2019.

Esta lista será actualizada a medida que se disponga de nueva evidencia.

## FUNDAMENTACIÓN CIENTÍFICA DE MEDICAMENTOS CLAVE INCLUIDOS EN ESTA LISTA. NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

### Medicamentos específicos para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2:

Actualmente se encuentran registrados más de 1000 estudios aleatorizados sobre tratamientos farmacológicos para pacientes con COVID-19.<sup>81</sup>

Los estudios “Solidarity” y “Recovery” han suspendido el uso de la hidroxiquina y el lopinavir y ritonavir en pacientes hospitalizados por esta enfermedad ante la ausencia de beneficios en la reducción de la mortalidad de los pacientes.<sup>78-80,85</sup>

Los datos preliminares del estudio ACTT<sup>72</sup> indican que los pacientes tratados con remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación 4 días más rápido en promedio y estadísticamente significativo que los que recibieron placebo. Sin embargo, la diferencia en la tasa de mortalidad no fue estadísticamente significativa.<sup>72,73</sup>

La revisión rápida de la OPS<sup>74</sup> previa a la actualización de esta lista, realiza un metaanálisis de dos ensayos clínicos aleatorizados y el beneficio significativo con respecto a la mortalidad varía según el método estadístico utilizado. Se consideró la certeza de la evidencia como “moderada”, principalmente por la imprecisión (pequeño número de eventos, muestra pequeña, intervalos de confianza amplios) e inconsistencia (elevado I<sup>2</sup>).<sup>74</sup>

Existen algunos estudios de baja calidad que indican que tocilizumab podría reducir significativamente el riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte en pacientes con neumonía grave por COVID-19.<sup>76-77</sup> En la última revisión de la OPS<sup>74</sup>, en la que se realiza un metaanálisis de la información disponible, no se señalan beneficios derivados del uso de tocilizumab. El panel de expertos de la guía del NIH<sup>43</sup> considera que aún no hay datos suficientes para realizar una recomendación a favor o en contra del uso de inhibidores de interleucina-6 (como el tocilizumab) para el manejo de la COVID-19.

**Por ello, estos medicamentos no se incluyen en la presente lista, debido a la ausencia de evidencia de alta calidad a favor de su uso en el momento de esta actualización.**

### **1. Manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica y con síndrome de distrés respiratorio**

#### ***Fármacos para el manejo de la sedación, analgesia, delirio y relajación muscular en pacientes críticamente enfermos bajo asistencia respiratoria mecánica en la unidad de cuidados intensivo***

La sedación, la analgesia, el manejo del delirio y la relajación muscular son parte integral en el manejo de los pacientes críticos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y especialmente importante en pacientes bajo asistencia respiratoria mecánica (ARM). Gran cantidad de pacientes con COVID-19 necesitarán ARM a causa de la insuficiencia

respiratoria. Un panel de expertos ha recomendado recientemente que los pacientes con diagnóstico de coronavirus deberían ser manejados de forma similar a cualquier otro paciente bajo ventilación mecánica<sup>1</sup>.

Las primeras guías de práctica clínica recomendaban (con bajo nivel de evidencia) el uso de diazepam o midazolam para una sedación rápida en pacientes agitados, de lorazepam para el manejo de la mayoría de los pacientes que requerían sedación y de 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 al haloperidol como fármaco de elección en el tratamiento del delirio, un cuadro de frecuente presentación en pacientes bajo cuidados críticos<sup>29</sup>.

Los benzodicepinas y el haloperidol han sido y, siguen siendo en muchas UCI los fármacos más utilizados cuando se requiere sedación o tratar el delirio, respectivamente. Sin embargo, guías de práctica clínicas más recientes sugieren el uso de propofol o dexmedetomidina por sobre utilización de los benzodicepinas en tratamiento de la sedación de adultos críticamente enfermos bajo ARM<sup>30-31</sup> y sugieren no utilizar de rutina el haloperidol o antipsicóticos atípicos en el tratamiento del delirio, aclarando que, ambos grupos de antipsicóticos pueden utilizarse por periodos cortos de tiempo en pacientes seleccionados. Dexmedetomidina no es un medicamento incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS del 2019, por lo que se consideró incluir, a pesar de la evidencia limitada, las otras opciones terapéuticas.

El uso de relajantes neuromusculares en pacientes bajo ARM se asocia a mejor oxigenación, previene la asincronía con el respirador, 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 pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>1,32</sup>. En adultos con COVID-19 y SDRA leve a moderado las guías más recientes sugieren utilizar bolos de relajantes musculares a demanda en lugar de infusión continua y sugieren reservar la infusión intravenosa por no más de 48 horas en los siguientes casos: paciente con persistente asincronía con el respirador, paciente que requiera una sedación muy profunda, paciente que se ventile en posición prona y paciente con una presión meseta persistentemente alta en vía aérea<sup>1</sup>. El ensayo clínico más importante en el que se han basado las recomendaciones fue realizando con cisatracurio<sup>33</sup>. El atracurio es un relajante muscular muy relacionado estructuralmente al cisatracurio con similares características farmacodinámicas y farmacocinéticas, pero de menor costo. Tanto el cisatracurio como el atracurio se metabolizan por mecanismos plasmáticos independientes del hígado y su eliminación no se ve afectada por la función renal. El vecuronio, que es considerado una alternativa, puede presentar mayores alteraciones farmacocinéticas en pacientes con deterioro de la función hepática y renal<sup>34</sup>. Como presentes opciones, dada la inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS se incluirá el atracurio y vecuronio.

La succinilcolina un relajante despolarizante de acción corta se reserva para cuando es necesaria una intubación orotraqueal de urgencia en la UCI<sup>35</sup>.

Lo opioides siguen siendo una piedra angular en el manejo del dolor y en la sedo-analgesia del paciente bajo ARM. Los opioides mejor evaluados y más recomendados en las guías de práctica clínica de manejo de pacientes críticamente enfermos son la morfina y el fentanilo<sup>1,29,30</sup>.

***Sobre la base de la evidencia mencionada se considera que una lista de medicamentos esenciales para abordar el manejo de la sedación, la analgesia, el delirio y la relajación muscular en pacientes críticos en la UCI debería incluir los elementos siguientes: sedantes benzodiazepínicos: midazolam y lorazepam; sedantes no benzodiazepínicos: propofol; antipsicóticos: haloperidol; relajantes neuromusculares: succinilcolina, atracurio o vecuronio; opioides: morfina y fentanilo.***

***Es importante destacar que en la guía de la campaña Surviving Sepsis<sup>1</sup> se sugiere utilizar, según sea necesario, bolos intermitentes de agentes bloqueantes neuromusculares, sobre infusión continua de los mismos, para facilitar la ventilación pulmonar protectora (evidencia de baja calidad, recomendación débil).***

#### ***Uso de corticosteroides. Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA-COVID-19).***

##### **a- En pacientes adultos con COVID-19**

No existen datos sobre el uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 y choque, pero evidencia indirecta en pacientes críticos en choque comparando la terapia con corticosteroides en dosis bajas versus sin corticosteroides no mostraron diferencias significativas en la mortalidad a corto plazo (RR 0,96; IC de 95%: 0,91 a 1,02) o largo plazo (RR 0,96; IC de 95%: 0,90 a 1,02) aunque el tiempo para la resolución del choque y la duración de la estadía hospitalaria fueron más cortos con la administración de corticosteroides<sup>21-23</sup>.

En un ECRC multicéntrico de 17 UCI de España en pacientes con SDRA moderado a grave se mostró que la **administración temprana de dexametasona redujo la duración de la ARM y de la mortalidad global.**<sup>36</sup>

En marzo de 2020 se publicó una revisión sistemática<sup>67</sup> sobre el uso de corticosteroides sistémicos en este tipo de pacientes, efectuándose un metaanálisis de los resultados de la última revisión Cochrane del 2019<sup>23</sup> y el ensayo clínico multicéntrico mencionado<sup>36</sup>. **Los resultados obtenidos sugieren que los corticosteroides sistémicos pueden mejorar potencialmente la mortalidad, la duración de la ARM y los días libres de ARM.** Por otra parte, se observó hiperglucemia y un efecto no claro sobre debilidad muscular.

Una revisión sistemática de la OPS evaluó la eficacia y seguridad del uso de corticosteroides y realizó un metaanálisis de 8 ensayos clínicos aleatorizados con COVID-19 y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) reportando una disminución de la mortalidad de los pacientes que recibieron corticosteroides (RR: 0,74 IC95% (0,63-0,86; 1858 pacientes). En el análisis por subgrupos el efecto se mantuvo en los pacientes que

recibieron dexametasona (RR: 0,70 IC95% (0,59-0,83; 1284 pacientes) y no se mantuvo en los pacientes que recibieron hidrocortisona o budesonida. Otro metaanálisis de 8 estudios observacionales con 1.898 pacientes reportó que no se presentaron diferencias en los eventos adversos con la administración de corticosteroides comparado con no recibir esteroides (RR: 2,08 IC95% (0,97-4,46), I2: 85%). La calidad de la evidencia es baja por riesgo de sesgo e imprecisión.<sup>61</sup>

Otra revisión sistemática y metaanálisis informó que en pacientes con COVID-19 y SDRA los corticosteroides pueden reducir significativamente la mortalidad (1 estudio de cohorte con 84 pacientes HR= 0,41; IC 95%: 0,20-0,83; evidencia de muy baja calidad). Esta reducción también se observó en pacientes con SDRA sin COVID-19 (7 ECA con 851 pacientes RR= 0,72, IC 95%: 0,55-0,93; evidencia de baja calidad). En pacientes con COVID-19 grave, pero sin SDRA, la evidencia directa de dos estudios observacionales mostró un aumento de la mortalidad con corticosteroides (HR= 2,30, IC 95% 1,00-5,29), pero era evidencia de muy baja calidad. Los ensayos controlados aleatorizados en neumonía adquirida en la comunidad sugieren que los corticosteroides pueden reducir la mortalidad (RR= 0,70; IC de 95%: 0,50 a 0,98; evidencia de muy baja calidad) y pueden aumentar la hiperglucemia. La calidad de la evidencia de forma general es baja y muy baja por imprecisión, inconsistencia y evidencia indirecta.<sup>82</sup>

Una revisión sistemática de 23 estudios, (incluido un ECA y 22 estudios de cohortes), con un total de 13.815 pacientes encontró que en adultos con COVID-19, el uso de glucocorticoides sistémicos no redujo la mortalidad (RR = 2,00, IC 95%: 0,69- 5,75, I<sup>2</sup> = 90,9%) o la duración de la inflamación pulmonar (diferencia media ponderada (DMP) = -1 días, IC 95%: -2,91 a 0,91], mientras que se encontró una reducción significativa en la duración de la fiebre (DMP = -3,23 días, IC 95%: -3,56 a -2,90). En pacientes con SRAS, los glucocorticoides tampoco redujeron la mortalidad (RR = 1,52, IC 95%: 0,89 a 2,60, I2 = 84,6%), duración de la fiebre (DMP = 0,82 días, IC 95%: -2,88 a 4,52, I2 = 97,9%) o duración de la absorción de inflamación pulmonar (DMP = 0,95 días, IC 95%: -7,57 a 9,48, I2 = 94,6%). El uso de la terapia con glucocorticoides sistémicos prolongó la duración de la estadía hospitalaria en todos los pacientes (COVID-19, SARS y MERS).<sup>83</sup>

Más recientemente la publicación de resultados del ensayo clínico aleatorizado “Recovery” (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy), informó que en pacientes hospitalizados con COVID-19, la dexametasona redujo significativamente la mortalidad a los 28 días en aquellos con requerimiento de ventilación mecánica invasiva (RR=0,64 [95% IC 0,51- 0,81]; p<0,001) u oxígeno (RR=0,82 [95% IC 0,72-0,94]; p=0,002). No hubo beneficio en los pacientes que no requirieron asistencia respiratoria (RR=1,19 [95% IC 0,91-1,55]; p=0,14).<sup>68-69,84</sup> En base a estos resultados, se evitaría 1 muerte mediante el tratamiento de aproximadamente 8 pacientes ventilados o 34 que requieran solamente oxígeno.

La dexametasona es un medicamento incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS desde 1977 en múltiples formulaciones, actualmente está fuera de patente y disponible de forma asequible en la mayoría de los países<sup>70</sup>

La última guía de la SSC<sup>1</sup> recomienda utilizar glucocorticoides sistémicos **solo** en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria **con SDRA**.

En pacientes adultos con COVID-19 y en estado de choque que requieren la adición de un segundo vasopresor **se sugiere administrar una dosis baja de corticosteroides. Es una recomendación condicional con baja calidad de evidencia** <sup>61</sup>

**La última Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas de la OPS recomienda administrar corticosteroides en dosis bajas a los pacientes críticos que reciben oxígeno suplementario o se encuentran ventilados, con el fin de disminuir la mortalidad y la progresión a ventilación mecánica invasiva (recomendación fuerte; calidad de la evidencia: moderada)** <sup>61</sup>

Considerando estos resultados y recomendaciones, que la restricción de volumen en este tipo de pacientes es crítica, y que además en la primera edición de esta lista ya se incluían otros corticosteroides, en la presente actualización se incluye la dexametasona en reemplazo de la metilprednisolona para el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19 y necesidad de oxígeno suplementario o asistencia ventilatoria, y la hidrocortisona para el tratamiento de pacientes con COVID-19 y choque séptico refractario.<sup>43</sup>

#### **En pacientes adultos con COVID-19**

**No se recomienda el uso rutinario de corticosteroides para el tratamiento de la neumonía viral<sup>38,6</sup> en el adulto a menos que estén indicados por otra razón como exacerbaciones de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de choque séptico o de SDRA. Se debe realizar un análisis beneficio/riesgo en cada uno de los pacientes.**

**Se recomienda utilizar glucocorticoides sistémicos solo en pacientes con insuficiencia respiratoria con SDRA.<sup>1</sup>**

**Se recomienda administrar corticosteroides en dosis bajas a los pacientes críticos que reciben oxígeno suplementario o se encuentran ventilados, con el fin de disminuir la mortalidad y la progresión a ventilación mecánica invasiva (recomendación fuerte; calidad de la evidencia: moderada).<sup>61</sup>**

#### **b- En niños**

No existen hasta el momento investigaciones de alta calidad que respalden o refuten el uso rutinario de glucocorticoides adyuvantes para el choque séptico pediátrico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis. Actualmente existe un ensayo clínico en desarrollo para examinar los riesgos potenciales y beneficios de la hidrocortisona adyuvante para el choque séptico refractario a líquidos y agentes vasoactivos-inotrópicos en niños.

**Se indica la prescripción de hidrocortisona en dosis de estrés, con o sin evaluación del eje suprarrenal<sup>2,37</sup> solo en las situaciones en que se conozca que el niño que presenta choque séptico u otra sepsis asociada con disfunción orgánica, ha tenido una exposición aguda o crónica a corticosteroides, trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita u otras endocrinopatías relacionadas con corticosteroides, o hayan sido tratados recientemente con ketoconazol o etomidato.**

### **En niños con COVID-19**

***En el choque séptico u otra disfunción orgánica tampoco hay evidencia de calidad que respalde o refute el uso de corticosteroides.***

***Solo se deben usar si el niño presentaba previamente una exposición aguda o crónica a corticosteroides, trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita u otra endocrinopatía relacionada con corticosteroides, o han sido tratados recientemente con ketoconazol o etomidato. En estos casos se indica la prescripción de hidrocortisona en dosis de estrés, con o sin evaluación del eje suprarrenal<sup>2</sup>.***

***La hidrocortisona se incluye condicionalmente en la presente lista, pendiente de evidencia adicional.***

## **2. Manejo de pacientes con deterioro hemodinámico y que presentan 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 %<sup>6</sup> razón por la cual resulta necesario identificar las mejores opciones terapéuticas para su tratamiento.

### ***Las soluciones parenterales***

La disfunción cardíaca en los pacientes con COVID-19 es frecuente (7% a 23%)<sup>7-10</sup>. 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 y el tipo de fluidos que deben utilizarse en estos casos.

La evidencia indirecta extraída sobre el manejo hemodinámico y de reposición de líquidos de pacientes críticos incluidos en 13 ECCR, muestra que una terapia de aporte apropiado de fluidos es capaz de reducir la mortalidad (RR= 0,59; IC de 95%, 0,42 a 0,83) y la duración de la estadía de los pacientes críticos en área de UCI<sup>11</sup> (DM= -1,16 días; IC de 95%, -1,97 a -0,36).

Este uso apropiado manejo de fluidos tiene relación tanto con la cantidad como el tipo de fluido administrado. En relación con el primer punto (la cantidad de fluidos a utilizar en pacientes críticos), se puede decir que 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 de 95%: 0,69 a 1,10) o eventos adversos graves (RR= 0,91; IC de 95%: 0,78 a 1,05)<sup>12</sup>. Sin embargo, todos los resultados evaluados parecen favorecer la terapia de fluidos conservadora y restrictiva con administración de bajos volúmenes de fluido<sup>13, 38</sup> evitando administrar grandes volúmenes de líquido incluso en pacientes pediátricos<sup>14</sup>.

***En conclusión, la recomendación sobre el volumen de fluidos que se debe utilizar en pacientes críticos es a favor de su uso restrictivo. Esta recomendación es condicional y está basada en evidencia de calidad baja.<sup>1</sup>***

Con respecto al tipo de fluidos que deben utilizarse (cristaloides o coloides), existe una revisión sistemática de 69 ECA (n = 30.020 pacientes) en la que<sup>16</sup> se compararon ambos tipos de fluidos en pacientes críticos con COVID-19 y choque<sup>16</sup>; no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (RR= 0,97; IC de 95%: 0,86 a 1,09) a 1 y 3 meses. Sin embargo, existe un mayor riesgo de daño renal y requerimientos transfusionales con los coloides (RR= 1,30, IC 95% 1,14 a 1,48)<sup>16</sup>. Cuando hablamos de cristaloides nos referimos a solución salina normal y solución Ringer lactato.

Considerando que algunos coloides son perjudiciales, son más costosos que los cristaloides y la disponibilidad de los mismos es limitada en algunos escenarios (países de bajo y medio ingreso) el panel de elaboración de la guía de la SSC<sup>1</sup> recomienda usar soluciones cristaloides como fluidos para la resucitación de pacientes con COVID-19 y choque.

***En conclusión, la recomendación sobre si utilizar cristaloides o coloides en pacientes críticos con COVID-19, resulta a favor del uso de cristaloides. Esta recomendación es fuerte, y está basada en evidencia de calidad moderada<sup>1</sup>.***

Cuando se discrimina sobre el tipo de coloide utilizado en estos estudios comparativos con cristaloides, se puede observar que:

El uso de albúmina como coloide expansor de volumen plasmático en pacientes críticos se analizó en 20 ensayos clínicos controlados (ECC) con 13.047 pacientes. Los resultados de los mismos mostraron una ausencia de beneficios asociada a la administración de albúmina (recomendación débil, con calidad de evidencia moderada)<sup>16</sup>.

Por otro lado, se carece de estudios sobre el uso de gelatinas en pacientes con COVID-19, aunque evidencia indirecta sobre una revisión sistemática que incluyó a 6 ECC con 1698 pacientes críticos debido a otras causas en las que el coloide era una gelatina, no se observaron ventajas en el uso de la misma en relación a la mortalidad observada a los 30 y 90 días, existiendo desventajas en relación al costo/beneficio; razón por la cual no se recomienda su uso (recomendación condicional, con baja calidad de evidencia)<sup>16</sup>.

Diecinueve ECC en los que se enrolaron 4736 pacientes, compararon el uso de cristaloides con un coloide como el dextrán, no reportándose ventajas a favor de este último, y sí la desventaja de un aumento en el requerimiento transfusional de glóbulos rojos (recomendación débil, con baja calidad de evidencia)<sup>16</sup>.

Más de 11.000 pacientes incorporados a 24 ECC en los que se utilizó como coloide al almidón de hidroxietilo en la comparación con los cristaloides, mostraron que, si bien no existieron diferencias en términos de mortalidad, los almidones tienen un mayor riesgo de

requerir transfusiones de glóbulos rojos y una terapia de remplazo renal que con los cristaloides. (recomendación fuerte, con moderada calidad de evidencia)<sup>16</sup>.

***El uso de expansores plasmáticos del tipo coloides como albúmina, gelatinas, dextrán o almidones; ha mostrado poseer una menor relación costo-efectividad en relación con el uso de los cristaloides. Esta recomendación es condicional y con una baja o moderada calidad de evidencia (a excepción del almidón, en el que la recomendación es fuerte con una calidad de evidencia moderada).***<sup>1, 16</sup>

Resulta entonces recomendable el uso de cristaloides para pacientes adultos críticos con COVID-19.

Para determinar qué tipo de cristaloides son los que aportan mejores beneficios para reponer o expandir volumen (soluciones cristaloides balanceadas versus solución salina a 0,9%)<sup>1</sup> para la reanimación de pacientes críticos, una revisión sistemática de Cochrane del 2019 no mostró diferencias significativas en la mortalidad (OR= 0,91, IC de 95%: 0,83 a 1,01) o lesión renal aguda (OR= 0,92; IC de 95%: 0,84 a 1,00)<sup>15</sup> 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<sup>39</sup> se observa que en pacientes adultos críticos, pero no específicamente aquellos con sepsis, la resucitación con soluciones cristaloides balanceadas mostró menor mortalidad a los 28-30 días comparado con el uso de solución salina.

La guía de la SCC sugiere que el uso de cristaloides balanceados bufereados resulta superior al de los cristaloides no balanceados. Esta es una evidencia de calidad moderada, la recomendación es condicional.

***En conclusión, se recomienda el uso de soluciones de cristaloides balanceadas como Ringer lactato, y en su defecto soluciones de cloruro de sodio a 0,9% para reponer fluidos, con administración restrictiva de los mismos, en los pacientes críticos con COVID-19. No usar soluciones hipotónicas. Es una recomendación basada en evidencia de calidad moderada, recomendación condicional.***<sup>1</sup>

Ante la disponibilidad limitada de soluciones cristaloides<sup>1</sup> balanceadas, la solución salina de cloruro de sodio a 0,9% sigue siendo una alternativa razonable.

<sup>1</sup> Las soluciones cristaloides se definen como aquellas que contienen agua, electrolitos y/o azúcares en diferentes proporciones y osmolaridades. Respecto al plasma pueden ser hipotónicas, hipertónicas o isotónicas. Dentro de estas soluciones tenemos a la hidrosalina de cloruro de sodio a 0,9% (sodio 154 mEq / osmolaridad 308 mOsm/L), Ringer (148mEq de sodio / osmolaridad 310 mOsm/L), Ringer lactato (sodio 130 mEq / lactato 28 mEq / osmolaridad 272 mOsm/L), dextrosa a 5% en solución salina (glucosa 50 g / sodio 154 mEq y osmolaridad 560 mOsm/L); y dextrosa a 5% en agua (glucosa 50 g y osmolaridad 253 mOsm/L). Las soluciones coloidales como el dextran, son agentes expansores plasmáticos que contienen partículas en suspensión de alto peso molecular que no atraviesan las membranas capilares de forma que son capaces de aumentar la presión osmótica plasmática y retener agua en el espacio intravascular. La albúmina humana también ha sido

Si bien en los pacientes críticos con COVID-19 se ha recomendado un uso conservador de los fluidos, la elección de cristaloides y dentro de este grupo a las soluciones de cristaloides balanceadas como Ringer lactato; resulta necesario determinar la forma y ritmo de administración de estos fluidos según el tipo de paciente que debe ser tratado<sup>38</sup>.

Así, en **pacientes adultos** la administración de 250-500 ml de fluidos cristaloides en forma de bolo en los primeros 15-30 minutos de la reanimación por choque séptico está recomendada.<sup>38</sup>

En la reanimación de un **choque séptico en niños**, resulta recomendable administrar 10-20 ml/kg de líquido cristaloides en bolo en los primeros 30-60 minutos.<sup>38</sup>

Es posible que sean necesarios administrar bolos adicionales (250-500 ml en adultos; 10-20 ml/kg en niños) en función de la respuesta clínica y la mejora de los objetivos de perfusión; siempre estando alerta sobre posibles signos de sobrecarga de líquido después de cada bolo. Los objetivos de perfusión incluyen lograr una presión arterial media >65 mmHg en adultos, o una presión equivalente apropiada según la edad de los niños afectados; una producción de orina >0,5 ml/kg/ h en adultos o 1 ml/kg/ h en niños; y una mejora en la perfusión de la piel y de las extremidades, en frecuencia cardíaca, y en el nivel de conciencia.<sup>14, 38, 40</sup>

### **Los medicamentos vasoactivos**

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

En adultos con COVID 19 y choque se recomienda noradrenalina como primera elección (la noradrenalina comparada con la vasopresina o epinefrina en este tipo de pacientes no muestra diferencias significativas en relación con la mortalidad, aunque la epinefrina se asoció a una mayor taquicardia y a un exceso de producción de lactato<sup>1,17</sup>). Si no hay disponible noradrenalina usar vasopresina o adrenalina como primera opción.<sup>1</sup>

En adultos con COVID-19 y choque con evidencia de disfunción cardíaca y persistente hipoperfusión a pesar de resucitación con líquidos y noradrenalina se sugiere agregar dobutamina<sup>1,18,19, 20</sup> sin previo intento de subir la dosis de noradrenalina.

Para niños, con COVID-19 y choque séptico con disfunción orgánica, en la guía de la SSC<sup>2</sup> se recomienda tanto epinefrina como norepinefrina, que se evaluaron comparadas con dopamina. Pero la decisión de elegir una u otra como primera elección, al no existir estudios clínicos que las hayan comparado, sugieren que se basen en el cuadro fisiopatológico del

---

utilizada como expansor plasmático a 5% o 25% preparada en solución isotónica. Cuando se administra la solución a 25% de albúmina aumenta el volumen intravascular en cinco veces con respecto al volumen de albúmina dado en 30 a 60 minutos.

paciente (preferencia por epinefrina para tratar la disfunción miocárdica y bajo gasto cardíaco y por norepinefrina para aumentar la resistencia vascular) y en factores locales.

***Por lo expuesto se recomienda en pacientes críticos con COVID-19 y choque cardiogénico o séptico en los cuales se deba realizar un sostén hemodinámico, comenzar con norepinefrina. En el caso de no disponer de norepinefrina se puede usar vasopresina o adrenalina. Según la última guía de la OMS<sup>38</sup> es una recomendación fuerte a favor de esta intervención.***

***Si existe evidencia de disfunción cardíaca o persistencia de la hipoperfusión puede utilizarse dobutamina. Esta es una recomendación condicional, ya que requiere cuidado especial.<sup>38</sup>***

***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.<sup>2</sup>***

***Con base en la evidencia presentada, se incluyen en esta lista la dobutamina, vasopresina y la noradrenalina, pese a que no forman parte de la 21.<sup>a</sup> edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS del 2019.<sup>50</sup>***

### **Manejo del choque séptico. Uso de antimicrobianos**

Véase la descripción en la siguiente sección.

### **3- Manejo de pacientes críticos. Medicamentos para prevención de complicaciones**

#### **Tratamiento antipirético**

Resultados de un estudio de cohorte poblacional realizado en pacientes hospitalizados con COVID-19, mostraron que el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) se asoció con un aumento significativo de la muerte por todas las causas, admisión en unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica y/o sepsis (variable primaria compuesta analizada OR= 1,54, 95% IC 1,13-2,11). No se observó un aumento significativo en las complicaciones cardiovasculares o renales (variable secundaria: complicaciones cardiovasculares OR= 1,54, 95% IC 0,96- 2,48 o insuficiencia renal aguda OR= 1,45, 95% IC 0,49- 4,14). A través de los resultados de este trabajo se concluye que los AINES deben utilizarse con precaución en pacientes con COVID-19 hospitalizados ya que los daños asociados con su uso pueden superar sus beneficios en esta población.<sup>71</sup>

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

## Tratamiento antimicrobiano (AM)

Aún no se ha descrito con precisión, la prevalencia de coinfecciones o infecciones secundarias concomitantes con COVID-19, aunque la misma parece ser baja y estar basadas en factores locales y endémicos<sup>38, 75</sup>.

Los síntomas de infección bacteriana secundaria en pacientes con COVID-19 pueden ser similares a los de la infección viral subyacente, lo que dificulta su diagnóstico. Esto se puede ver reflejado indirectamente en las altas tasas de antimicrobianos endovenosos administrados en Wuhan: 53% con enfermedad no grave y >90% de los pacientes hospitalizados o en la UCI<sup>1, 7-8</sup>.

Respecto de los pacientes con COVID-19 que experimentan una infección bacteriana secundaria, una revisión sistemática reciente de pacientes hospitalizados con COVID-19 indicó que solo 8% notificó coinfección bacteriana o fúngica durante el ingreso hospitalario.<sup>8</sup>

Por lo tanto, las recomendaciones están basadas en la extrapolación de datos de otras neumonías virales que pueden sufrir sobreinfección bacteriana, y en guías<sup>26</sup> y recomendaciones basadas en evidencia, en otras situaciones clínicas de este tipo de infecciones (neumonías virales por influenza<sup>1</sup>, neumonías asociadas a ventilación mecánica<sup>3</sup>, sepsis).

**En presencia de coinfecciones agudas** el tratamiento antimicrobiano empírico en adultos críticos con COVID-19 en UCI debe basarse en el diagnóstico clínico, en el tiempo transcurrido entre el ingreso del paciente al hospital, en el diagnóstico de sepsis y en los datos epidemiológicos locales de sensibilidad a los antimicrobianos (neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a la atención de la salud).

Ante estas consideraciones, las recomendaciones que atañen al uso de antimicrobianos en pacientes críticos con COVID-19 con sospecha de sobreinfección bacteriana concomitante a dicho virus, se exponen a continuación:

### Sobre el inicio de antibioticoterapia empírica:

- En pacientes con sospecha o confirmación diagnóstica de **COVID-19 leve** se recomienda NO USAR terapia o profilaxis con AM (**recomendación fuerte en contra de su uso**)<sup>38</sup>
- En pacientes con sospecha o confirmación diagnóstica de **COVID-19 moderado** se recomienda no usar AM a menos que haya una sospecha clínica de infección bacteriana
- En pacientes con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19 con un cuadro clínico de **COVID-19 grave**, se recomienda comenzar con el uso empírico temprano de antimicrobianos para tratar los probables patógenos, basados en el juicio clínico, factores del huésped y epidemiología local (**recomendación fuerte a favor de la intervención**).<sup>38</sup>

Sobre el momento y oportunidad del uso de AM y duración de tratamiento en pacientes graves:

- Con respecto a tiempo y oportunidad con la cual los AM deben administrarse en pacientes críticos con COVID-19 y sepsis; se deben administrar antimicrobianos empíricos para tratar los patógenos responsables **dentro de la primera hora** de su diagnóstico<sup>3,5</sup>. En general la duración del tratamiento con AM tiene que ser lo más corta posible, dependiendo de la evolución clínica: 5 a 7 días.

Sobre el tipo de AM que debe utilizarse:

- En términos generales, la mayoría de los pacientes con sepsis grave y choque séptico tiene algún grado de compromiso inmunitario, por lo que se considera iniciar el tratamiento con un grupo AM de amplio espectro como los carbapenemes (p. ej., meropenem, imipenem/cilastatina) o una combinación de penicilinas de amplio espectro/inhibidores de beta lactamasa (p. ej., piperacilina/tazobactam). También se pueden utilizar cefalosporinas de tercera (ceftriaxona) o cuarta generación, especialmente como parte de un régimen de tratamiento combinado<sup>26</sup>.
- En algunos pacientes, pueden existir factores de riesgo que hacen sospechar de infecciones invasivas por *Candida spp.*<sup>2</sup> Si el riesgo de sepsis por *Candida spp* justifica el tratamiento antifúngico empírico, la selección del agente específico debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad, el patrón local de las especies de *Candida* más frecuentes y cualquier exposición reciente a fármacos antifúngicos. El uso empírico de anfotericina B constituye una recomendación razonable en estos pacientes<sup>26</sup>.
- Por otro lado, en pacientes pediátricos con COVID-19, se estima que 20% presenta coinfección con *Mycoplasma pneumoniae*, y aunque este porcentaje no está aún claramente establecido<sup>27</sup>, se ha utilizado tanto en esta población como en adultos, la combinación de un beta-lactámico como ampicilina + un macrólido, si los pacientes provienen de la comunidad.

Sobre la vía de administración:

- **Para COVID-19 con neumonía grave**, el tratamiento con antimicrobianos se realiza por vía intravenosa.<sup>51</sup>

---

<sup>2</sup> Estos factores incluyen estados de compromiso inmunológico (neutropenia, quimioterapia, trasplante, diabetes mellitus, insuficiencia hepática crónica, insuficiencia renal crónica), dispositivos vasculares invasivos prolongados (catéteres de hemodiálisis, catéteres venosos centrales), nutrición parenteral total, pancreatitis necrotizante, cirugía reciente (particularmente abdominal), administración prolongada de antimicrobianos de amplio espectro, admisión de hospital/UCI prolongada, colonización.

### Consideraciones respecto del tratamiento de neumonía grave:

Cuando un paciente se presenta para recibir atención médica con sospecha de neumonía, es difícil diferenciar entre la neumonía causada por la COVID-19 y la neumonía bacteriana solo por las características clínicas.<sup>64</sup>

Durante la pandemia de COVID-19 hasta la fecha, la mayoría de las neumonías han sido virales. La evidencia hasta ahora sugiere que la coinfección bacteriana ocurre en menos de 10% de los pacientes con COVID-19. Pero los pacientes en cuidados críticos tienen una mayor probabilidad de infección bacteriana en comparación con los pacientes en otras salas o entornos hospitalarios.<sup>64</sup>

Los datos aportados por la experiencia de países que han comenzado más tempranamente con esta pandemia permiten aseverar que en mayor o menor medida la población pediátrica y los adultos pueden presentar hasta en 20% una coinfección con *Mycoplasma pneumoniae*, razón por la cual será necesario contar en el arsenal terapéutico, un macrólido para ser utilizado en esta situación.<sup>27, 52</sup>

Considerando la recomendación de la OMS y las guías basadas en evidencia priorizadas<sup>26,38,51,61,64</sup> 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, neumonía adquirida en la internación hospitalaria) epidemiología local y susceptibilidad bacteriana local- Se recomienda elegir los antibióticos con el menor impacto ecológico basados en datos y guías de la propia institución, del país o de la región (se recomienda elegir los antibióticos del grupo Acceso de la categorización de la OMS).<sup>38</sup>

En el caso de sospecha de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, dentro de las opciones terapéuticas incluidas se recomienda la combinación de un betalactámico (ampicilina, amoxicilina-clavulánico) con un macrólido (claritromicina) o una cefalosporina como ceftriaxona en combinación con un macrólido.

Alternativamente al uso de macrólidos, algunas guías indican que podría utilizarse doxiciclina (evitar en el embarazo) o levofloxacina<sup>51,64</sup> (no incluidas en esta lista por no representar un beneficio adicional).

La utilización de macrólidos puede asociarse a un alargamiento del intervalo QT y potenciar el efecto de otros medicamentos que pueden utilizarse para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Esto se observó en aquellos pacientes con COVID-19 tratados con azitromicina e hidroxiquina, ya que el grupo que recibió azitromicina tuvo un intervalo de QT mayor (23[10-40] milisegundos) comparado con los pacientes que recibieron hidroxiquina sola (5,5 [-15,5 a 34,25] milisegundos;  $p = 0,03$ ).<sup>62</sup>

Chorin y colaboradores<sup>63</sup> indicaron en una prepublicación distribuida por medRxiv que utilizando un tratamiento con hidroxiquina + azitromicina los pacientes presentaron una prolongación de QT en 30% y en 11% esta prolongación podría exceder los 500 milisegundos. Es necesario destacar que es una publicación sin revisión por pares y que el

estudio no presenta otros datos que permitan saber, por ejemplo, si se conocía cual era el nivel de K<sup>+</sup> plasmático de los pacientes.<sup>63</sup>

Por otra parte, de los estudios clínicos sobre COVID-19 publicados con la finalidad de documentar las características de los pacientes hospitalizados por esta enfermedad, la prevalencia de comorbilidades y de complicaciones, entre otros, hay pocos que se refieran a la tasa de aparición de arritmias. Un estudio de China referido a 138 pacientes infectados con coronavirus hospitalizados con neumonía, publicado los primeros días de febrero, mostró que 16,7% presentaba como complicación arritmia y de ellos 44,4% estaban en UCI.<sup>8</sup>

La Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS<sup>50</sup> incluye dentro del grupo de macrólidos a la claritromicina para el tratamiento de la neumonía grave en adultos y niños mayores de 5 años cuando se considere necesaria una cobertura para microorganismos atípicos, no incluyendo azitromicina en esta indicación con arreglo a una revisión del Comité de expertos para la actualización de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS del año 2017<sup>53</sup>, que concluyó que:

1. a partir del análisis de una revisión sistemática Cochrane en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad<sup>54</sup>, la azitromicina presentaba significativamente más efectos adversos que la levofloxacina, y la eritromicina significativamente más efectos adversos que la claritromicina, sin datos de la comparación entre claritromicina y levofloxacina.<sup>54</sup>
2. la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) advirtió sobre eventos cardiovasculares (arritmias) mortales con azitromicina<sup>55</sup>.

Es importante mencionar que en el año 2018 la FDA<sup>56</sup> realizó también una alerta sobre el uso de claritromicina en pacientes con enfermedad cardíaca, a partir de los datos del ensayo clínico CLARICOR.<sup>57-58</sup>

La guía NICE sobre neumonía adquirida en la comunidad y prescripción de antimicrobianos<sup>59</sup> menciona que el comité desarrollador discutió la evidencia de la efectividad de la azitromicina. Sin embargo, acordó que debido a su larga vida media y, por lo tanto, a una mayor probabilidad de resistencia, era una opción menos adecuada que otros macrólidos y decidió no incluirla dentro de sus recomendaciones.

Tomando en consideración las recomendaciones y evidencia anteriormente presentadas, se prioriza la utilización de claritromicina considerando que por su menor vida media permitiría un manejo más adecuado para el tratamiento de la neumonía severa en el contexto de un caso de COVID-19 grave, solo cuando se considere necesario el tratamiento antimicrobiano con una cobertura para microorganismos atípicos. Se recomienda el monitoreo del intervalo QT mediante electrocardiograma, durante la utilización de este medicamento.

Asimismo, ante la existencia de una circulación local continua de influenza estacional, se debe considerar la terapia con un inhibidor de neuraminidasa para el tratamiento de pacientes con gripe en riesgo de sufrir una enfermedad grave por la COVID-19<sup>3,60</sup>.

**Por esta razón, y teniendo en cuenta que los patrones de sensibilidad antimicrobiana varían a nivel local, se recomienda incorporar a la lista de medicamentos para el tratamiento de las complicaciones por sobreinfección en el paciente crítico con COVID-19 los siguientes antimicrobianos: amikacina, amoxicilina-clavulanato/ampicilina-sulbactam, claritromicina, anfotericina b, ceftazidima, ceftriaxona, meropenem/imipenem-cilastatina, piperacilina-tazobactam, vancomicina y oseltamivir<sup>26,28</sup>.**

### **Prevención de tromboembolismo**

La coagulopatía es común en pacientes con COVID-19 grave y con tromboembolismo venoso y arterial.<sup>38</sup> Se ha asociado con inflamación y un estado protrombótico, con aumento de fibrina, productos de degradación de fibrina, fibrinógeno y dímero D<sup>41-43</sup>. Estos marcadores se han asociado con peores resultados clínicos<sup>43-45</sup>.

La incidencia de estas complicaciones según la diferente gravedad de la enfermedad no está completamente definida. En pacientes en UCI, la presentación de enfermedad tromboembólica asociada con la COVID-19 parece ser mayor.<sup>43,46-47</sup>

En una cohorte francesa multicéntrica prospectiva de 150 pacientes en UCI, 16,7% presentó embolia pulmonar a pesar de la anticoagulación profiláctica. Los pacientes con COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) tuvieron una mayor incidencia de embolia pulmonar en comparación con los pacientes sin SDRA asociado con la COVID-19.<sup>47</sup> Un estudio holandés de 184 pacientes de UCI informó una incidencia acumulada de tromboembolismo venoso (TEV) de 27% (intervalo de confianza de 95%, de 17% a 32%), a pesar de la profilaxis.<sup>48</sup>

Un estudio que utilizó ultrasonido de rutina informó una incidencia de TEV de 69% en los pacientes ingresados en la UCI.<sup>46</sup>

**Se recomienda en pacientes (adultos y adolescentes) hospitalizados con COVID-19, la profilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular (como enoxaparina)<sup>61</sup>, para prevenir el tromboembolismo venoso, cuando no esté contraindicado. Para aquellos con contraindicaciones, se recomienda la profilaxis mecánica (dispositivos de compresión neumática intermitente). Según la guía de la OMS<sup>38</sup> esta es una recomendación fuerte a favor de esta intervención.**

**Esta guía también recomienda monitorear a los pacientes con COVID-19 en busca de signos o síntomas que sugieran tromboembolismo, como accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o síndrome coronario agudo y si se sospecha clínicamente de esto, proceder de inmediato con las vías de diagnóstico y manejo adecuadas. Recomendación fuerte a favor.<sup>38</sup>**

**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
<b>MEDICAMENTOS PARA LA FIEBRE</b>	
Paracetamol	Inyección: ampolla de 10 mg/ml en 10 ml o vial 50-100 ml
<b>GASES MEDICINALES</b>	
Oxígeno	Inhalación. Para uso en el manejo de hipoxemia.
<b>MEDICAMENTOS PARA ANALGESIA</b>	
Fentanilo	<i>Inyectable: ampolla de 50ug/ml</i>
Morfina	Inyección: ampolla de 10 mg (sulfato o clorhidrato) en 1 ml.
<b>MEDICAMENTOS PARA SEDACIÓN</b>	
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: 1mg/ml y 5mg/ml.
Propofol	Inyección: ampolla de 10 mg/ml, 20 mg/ml
<b>RELAJANTES MUSCULARES</b>	
Atracurio*	Inyección: ampolla de 10 mg/ mL (besilato) *Vecuronio Polvo para inyección: 10 mg (bromuro) en vial., como opción de acuerdo a la disponibilidad local
Succinilcolina	Inyección: ampolla de 50 mg (cloruro)/ ml en 2 ml
<b>ADYUVANTES PARA LA SEDACIÓN</b>	
Atropina	Inyección: ampolla de 1 mg (sulfato) en 1- ml.
<b>ANTIMICROBIANOS</b> (Se utilizan para el tratamiento de coinfecciones. Ver nota sobre uso según guías locales)	
Amikacina	Inyección: 250 mg (como sulfato) /ml en vial de 2- ml
Amoxicilina + ácido clavulánico*	Polvo para inyección: 500 mg (sódica) + 100 mg (como sal de potasio); 1000 mg (sódica) + 200 mg (como sal de potasio) en vial.  *Ampicilina sulbactam 1.5g (ampicilina 1g/sulbactam 0.5g) 3g (ampicilina 2g/sulbactam 1g) como alternativa de acuerdo con la disponibilidad local.
Anfotericina B	Polvo para inyección: 50 mg en vial (como deoxicolato sódico o complejo liposomal).
Claritromicina	Polvo para inyección: 500 mg en vial
Ceftazidima	Polvo para inyección: 250 mg o 1 g (como pentahidrato) en vial.
Ceftriaxona	Polvo para inyección: 250 mg; 500 mg; 1g en vial
Meropenem*	Polvo para inyección: 500 mg (como trihidrato); 1 g (como trihidrato) en vial *Opcionalmente: Imipenem+ cilastatina 250mg/250mg, 500mg/500mg, como alternativas a la disponibilidad local.
Piperacilina + tazobactam	Polvo para inyección: 2 g (como sal sódica) + 250 mg (como sal sódica); 4 g (como sal sódica) + 500 mg (como sal sódica) en vial
Vancomicina	Polvo para inyección: 250 mg (como clorhidrato) en vial.

<b>GLUCOCORTICOIDES</b>	
Hidrocortisona*	Polvo para inyección: 100 mg (como succinato sódico) en vial.  *Condicional. Para usos precisos detallados al pie de la tabla
Dexametasona**	4 mg/ mL in 1- mL ampolla (como fosfato disódico).  **Para usos precisos detallados al pie de la tabla
<b>MEDICAMENTOS VASOACTIVOS</b>	
<i>Dobutamina</i>	Inyección: ampolla de 5, 10, 25, 50 & 100 mg (como clorhidrato) en 20ml.
Epinefrina* (adrenalina)	Inyección: ampolla de 1 mg (como clorhidrato o tartrato) en 1- ml. Inyección: ampolla de 100 microgramos/ ml (como tartrato o clorhidrato) en 10- ml  Primera en niños  <i>*Solución inyectable de Vasopresina 20 units/ml como alternativa de acuerdo con disponibilidad local.</i>
Norepinefrina* (noradrenalina)	Inyección: ampolla de 1 mg /ml en 4-ml  *Como primera elección
<b>EXPANSORES DE VOLUMEN (CRISTALOIDES)</b>	
Lactato de Ringer	Ringer con lactato de sodio, solución compuesta. Inyectable
Solución salina normal	Solución inyectable: 0,9% isotónica (equivalente a Na <sup>+</sup> 154 mmol/L, Cl <sup>-</sup> 154 mmol/L).
<b>MEDICAMENTOS PARA COINFECCIÓN CON VIRUS DE INFLUENZA</b>	
Oseltamivir*	Cápsula: 30 mg; 45 mg; 75 mg (como fosfato). Polvo oral: 12 mg/ml.  * Únicamente reservado a enfermedad severa debido a coinfección sospechada o confirmada con virus de influenza en pacientes críticos hospitalizados
<b>ANTICOAGULANTES</b>	
Enoxaparina	Inyección: ampolla o jeringa prellenada 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
<b>ANTIÁCIDOS</b>	
Omeprazol	Polvo para inyección: 40 mg en vial
Ranitidina	Inyección: ampolla de 25 mg/ ml (como clorhidrato) en 2- ml.
<b>ANTIEMÉTICOS</b>	
Metoclopramida	Inyección: ampolla de 5 mg (clorhidrato)/ ml en 2-ml
Ondansetrón	Inyección: 2 mg/ ml en ampolla de 2- mL (como clorhidrato).
<b>ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES</b>	

Alcohol para las manos	Solución: que contenga alcohol isopropílico (isopropanol) 75% u 80% etanol, volumen/volumen
Clorhexidina	Solución: 5% (digluconato).
Yodopovidona	Solución: 10% (equivalente a 1% de yodo disponible).
<b>BRONCODILATADORES</b>	
Bromuro de ipratropio	Inhalación (aerosol): 20 microgramos/dosis.
Salbutamol	Inhalación (aerosol): 100 microgramos (como sulfato) por dosis. Inyección: ampolla de 50 microgramos (como sulfato) / ml en 5-ml.

- *Los medicamentos o presentaciones señalados con letra cursiva no forman parte de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, pero se incluyeron en función de la evidencia y recomendaciones referenciadas.*
- *\*Uso de hidrocortisona solo en pacientes con: a- insuficiencia respiratoria y SDRA; b- COVID-19, en choque y antes de adicionar un 2do vasopresor; c-COVID-19 y neumonía viral solo si presentan exacerbación de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), choque séptico o SDRA.*
- *\*\*Dexametasona: uso con evidencias de eficacia solo en pacientes críticos con COVID-19 y necesidad de oxígeno suplementario o asistencia ventilatoria.*

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) agradece el apoyo técnico provisto por Perla Mordujovich-Buschiazzo, Cristian M. Dorati, Gustavo H. Marín, Guillermo R. Prozzi y Héctor O Buchiazzo. CUFAR. Centro Universitario de Farmacología. Centro Colaborador de la OPS/OMS en el uso racional de medicamentos. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata (Argentina).

Todos los autores declaran carencia de conflicto de intereses.

**Fecha de la primera edición:** 24 de marzo del 2020. **Actualización:** 10 de Agosto del 2020.

Este documento fue elaborado con el apoyo de la Unión Europea a través del proyecto Trabajar Juntos para la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos. Las opiniones expresadas en este documento 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/IMS/HSS/COVID-19/20-0031

© Organización Panamericana de la Salud, 2020. 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/).

## Referencias

1. Walhazzani W, Møller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, 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; 46:854–887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
2. 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. *Intensive Care Med* 2020; 46 (Suppl 1): S10–S67; <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>.
3. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. 13 March 2020.
4. España. Ministerio de Salud. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) 3 de marzo de 2020
5. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 7 de marzo de 2020.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24, (Published online) doi:10.1001/jama.2020.26482020.
7. 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 Feb 21, (Published online) doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5 43.
8. 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. doi:10.1001/jama.2020.1585.
9. 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
10. 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 March 11; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
11. 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.
12. Meyhoff TS, Moller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J. Lower versus higher fluid volumes during initial management of sepsis: a systematic review with metaanalysis and trial sequential analysis. *Chest* 2020 Jan 23; doi: 10.1016/j.chest.2019.11.050
13. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E, 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: 155-170 53.
14. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM, Group FT, Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2483-2495.
15. Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, Saez I, Chico-Fernandez M, EstradaLorenzo JM, Plana MN, Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 7: CD012247;

16. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I, Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst* 2018 Rev 8: CD000567
17. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Mullner M, Herkner H, Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003709;2016
18. Honarmand K, Um KJ, Belley-Cote EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, Fiest K, Grey D, Hajdini E, Herridge M, Hrymak C, Moller MH, Kanji S, Lamontagne F, Lauzier F, Mehta S, Paunovic B, Singal R, Tsang JL, Wynne C, Rochweg B, 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
19. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP, 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: 1889-1900
20. Moller MH, Granholm A, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018; 62: 420-450
21. Rygard SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1003- 1016
22. Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Moller MH, Annane D, et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 362: k3284.
23. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 7. Art. No.: CD004477.DOI: 10.1002/14651858.CD004477.pub3.
24. Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2019; 23: 99.
25. Huang C, Wang Y, Li Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
26. 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; 43:304–377er6
27. Sinha I. Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with proven COVID-19. Alder hey children’s hospital: clinical management of children admitted to hospital with covid-19 (covid-19). version 1. March 2020.
28. Barton, G.J., Morecroft, C.W. & Henney, N.C. A survey of antibiotic administration practices involving patients with sepsis in UK critical care units. *Int J Clin Pharm* 2019; <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00938-9>.
29. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. Practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002; 30:119-41.
30. Barr j, Gilles LF 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.
31. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, 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: e825–e873.
32. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med* 2016; 44:2079–2103.

33. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107-16.
34. Miller's ANESTHESIA. Chapter 34 Pharmacology of Neuromuscular. Blocking Drugs. Saunders Eighth Edition 2015.
35. Lavery GG, McCloskey BV. The difficult airway in adult critical care. *Crit Care Med.* 2008; 36: 2163-73.
36. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):267-276.
37. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2171–2180.
38. WHO. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 27 May 2020.
39. Hammond DA, Lam SW, Rech MA, et al. Balanced Crystalloids Versus Saline in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2020;54(1):5-13. doi:10.1177/1060028019866420
40. 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.
41. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172226>.
42. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, 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.
43. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
44. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>.
45. 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.
46. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320517>.
47. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020:[Preprint]. [https://www.esicm.org/wpcontent/uploads/2020/04/863\\_author\\_proof.pdf](https://www.esicm.org/wpcontent/uploads/2020/04/863_author_proof.pdf).
48. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291094>.
49. 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. Epub 2020/05/03.
50. WHO. World Health Organization Model List of Essential Medicines. 21st List 2019.
51. WHO. Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit. COVID-19 adaptation. Geneva 2020 (WHO/2019nCoV/SARI\_toolkit/2020.1).

52. Wanga R, Pana M, Zhanga X et al. Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *International Journal of Infectious Diseases* (2020) 421–428.
53. WHO. 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).
54. 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; 2014(10):CD002109.
55. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. 2013
56. 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. 2018.
57. Winkel P, Hilden J, Fischer Hansen J, 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. *International Journal of Cardiology* 2015; 182:459-465.
58. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicenter trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006; 332:22-7.
59. NICE. Pneumonia (community acquired): antimicrobial prescribing. 16 September 2019.
60. NHS. Clinical guide for the management of critical care for adults with COVID-19 during the coronavirus pandemic. 8 April 2020 Version 2
61. OPS. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 2. Actualizada al 29 de julio del 2020
62. 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 May 1:e201834. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
63. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen R, Barbhuiya C, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. Published online April 2, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1>
64. NICE. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. 1 May 2020
65. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C, Divatia J, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 506–17. April 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
66. Murthy S, Gomersall C, Fowler R. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* 2020; 323 (15): 1499-1500
67. Mammen MJ, Aryal K, Alhazzani, W et al. Corticosteroids for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials *Pol Arch Intern Med.* 2020 Apr 30;130(4):276-286. doi: 10.20452/pamw.15239.
68. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 16 June 2020. <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>
69. Horby P, Shen Lim W, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. doi:

<https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>.<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>

70. WHO. WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients. 16 June 2020.<https://www.who.int/news-room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients>
71. Jeong H, Lee H, Shin H, Choe Y, Filion K, Shin JY. Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalised with COVID-19 in South Korea: A nationwide study. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1056. doi: 10.1093/cid/ciaa1056. Online ahead of print.
72. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020 May 22: NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
73. Dorati C, Mordujovich Buschiazzi P, Marin G, Buschiazzi H. Remdesivir para el tratamiento de infección por COVID-19. Informe de Revisión Rápida 18 de mayo de 2020. CUFAR. Centro Universitario de Farmacología. Centro Colaborador OPS/OMS en el uso racional de medicamentos. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina. <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.1096930>
74. PAHO. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Rapid Review – July 13th 2020.
75. 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. Epub 2020/05/03
76. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* Published: June 24, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
77. Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia. 2020. Disponible en: <https://pipelinereview.com/index.php/2020042874458/Antibodies/Tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-of-patients-with-moderate-or-severe-COVID-19-pneumonia.html>
78. WHO. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
79. (RECOVERY) Trial. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. 5 June 2020. Disponible en <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
80. (RECOVERY) Trial. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. 29 June 2020. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>
81. WHO. International Clinical Trials Registry Portal (ICTRP). <https://apps.who.int/trialsearch/>
82. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020;192(27):E756-E767. doi:10.1503/cmaj.200645

83. Lu S, Zhou Q, Huang L, Shi Q, Zhao S, Wang Z, Li W, Tang Y, Ma Y, Luo X, Fukuoka T, Ahn HS, Lee MS, Luo Z, Liu E, Chen Y, Zhou C, Peng D. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(10):627.
84. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
85. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell J, Staplin N, Emberson J, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. 15 July 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>