

Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Aspectos de interés para cuidados críticos. Revisión narrativa

FERNANDO RÍOS,^{1,2} ALEJANDRO RISSO-VÁSQUEZ,^{1,3} LADISLAO DIAZ-BALLVE²

¹ Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ Sanatorio Otamendi-Mirolí, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:

Fernando Ríos

fernandrios@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Introducción

Los coronavirus, son llamados así por la forma de corona que presenta en su superficie, son virus de ARN que pertenecen a la subfamilia *Coronavirinae*, de la familia *Coronaviridae* del orden *Nidovirales*. Tienen cuatro subgrupos principales: alfa, beta, gamma y delta, según su estructura genómica. Los alfa y beta coronavirus infectan solo a los mamíferos, generalmente causan síntomas respiratorios en humanos y gastroenteritis en otros animales.^{1,2} Hasta diciembre de 2019, solo se sabía que seis coronavirus diferentes infectaban a los humanos. Cuatro de estos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) causaron síntomas leves, tipo resfriado común en personas inmunocompetentes, los otros dos han causado pandemias en las últimas dos décadas. En 2002–2003, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) causó la epidemia de SARS que resultó en una mortalidad del 10%. Y el coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) causó una pandemia devastadora en 2012 con una tasa de mortalidad del 37%. A fines de 2019, en un grupo de casos de pacientes con neumonías de características virales, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, se identificó un nuevo beta coronavirus, primero llamado coronavirus novedoso 2019 (2019-nCov). Cuando la genómica del 2019-nCov fue secuenciada, se observó que compartía un porcentaje importante (79.5%) de la secuencia genética del SARS-CoV que causó la pandemia 2002-2003.³ A partir de ello el Comité de taxonomía de virus lo renombró como SARS-CoV-2.⁴ Los investigadores de china compartieron el informe de la secuencia genética del nuevo coronavirus y se denominó enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19).⁵ Se han publicado varios informes sobre la presentación clínica, la epi-

demología y las estrategias de tratamiento.⁶⁻⁹ El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de COVID-19 era una emergencia de salud pública mundial, sexto después del H1N1 (2009), la poliomielitis (2014), el ébola en África occidental (2014), el zika (2016) y el ébola en la República Democrática del Congo (2019), el 11 de marzo de 2020, la OMS calificó al COVID-19 como una pandemia.¹⁰

La cantidad de información publicada en cuanto a la pandemia dificulta la actualización y la toma de decisiones con respecto a estos pacientes. A partir de expuesto, nuestro objetivo es brindar un estado de situación acerca de la información relacionada al paciente en la unidad de cuidados intensivos durante pandemia COVID-19.

Origen del SARS-COV-2

Todos los coronavirus que han causado enfermedades a los humanos han tenido origen en animales, generalmente en murciélagos o roedores.⁷⁻¹⁰ Los brotes anteriores de beta coronavirus en humanos involucraron exposición directa a animales que no eran murciélagos. En el caso de SARS-CoV y MERS-CoV, se transmitieron directamente a los humanos desde gatos de civeta y de dromedarios (camellos) respectivamente.¹¹⁻¹³

El mecanismo que facilitaría la entrada viral en las células diana que usan los coronavirus relacionados con el SARS son las proteínas de unión a receptor (RBD). Estas RBD se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2).¹⁴

ACE2 es una proteína de membrana que interactúa con la angiotensina, la angiotensina es una hormona peptídica que controla la vasoconstricción y la presión arterial.¹⁵ En el tracto respiratorio, los ACE2 se expresan ampliamente en las células epiteliales de alvéolos, tráquea, bronquios, glándulas serosas

bronquiales y monocitos alveolares y macrófagos.^{16,17} Según la secuenciación genómica, la RBD del SARS-CoV-2 parece ser una versión mutada de su virus más relacionado muestreado en murciélagos (*Rhinolophus affinis*).¹⁸ Por lo tanto, se cree que el SARS-CoV-2 también se originó en los murciélagos y, después de mutar, pudo infectar a otros animales. Se considera que esta mutación aumentó la afinidad de RBD por los ACE-2 en humanos, pero también otros animales como hurones y pangolines. Es probable que el pangolín fuera el huésped intermedio del SARS-CoV-2. Sin embargo, con la información actual es imposible probar o refutar cualquiera teoría sobre el origen del SARS-CoV-2.¹⁸

Presentación Clínica

El ingreso del COVID-19 en el organismo desencadena una respuesta inmune, que se expresara clínicamente de diversas formas. Las respuestas del sistema inmune a la infección por SARS-CoV-2 pueden ser un arma de doble filo. La respuesta puede provocar la eliminación del virus y la memoria inmune o, para otros, causar una patología grave cursando con neumonía, SDRA, shock séptico, insuficiencia multiorgánica y, finalmente, la muerte. Entre las primeras publicaciones de la presentación clínica (41 pacientes hospitalizados con COVID-19). El 98% de los pacientes tenía fiebre, el 76% tenía tos y el 55% tenían disnea al ingreso, pero podrían haber tenido síntomas menos graves durante 2 a 14 días antes de la presentación.⁷ Cuando los pacientes desarrollaron disnea, habían estado enfermos durante un promedio de ocho días. Una vez ingresados en el hospital, todos los pacientes desarrollaron neumonía clínica con hallazgos en la tomografía axial computada (TAC) de tórax, y 13 de los 41 pacientes (32%) desarrollaron insuficiencia respiratoria hipoxémica que requirió ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). Cuatro pacientes (10%) requirieron ventilación mecánica, dos de los cuales recibieron oxigenación por membrana extracorpórea debido a hipoxia refractaria. En total, seis pacientes murieron, dando una tasa de letalidad del 15%. Si bien los primeros informes sugirieron que las muertes eran más probables en pacientes con afecciones comórbidas, de los 41 pacientes descritos en la revisión china, solo el 38% tenían afecciones comórbidas y la edad promedio era de 49 años. Los datos iniciales sugieren que la mayoría de los pacientes (73%) tenían más de 40 años y que el riesgo de muerte aumenta con la edad. Solo el 2.6% de las muertes totales fueron en pacientes menores de 40 años.⁸ La pandemia actual si se compara con las recientes pandemias de SARS-CoV de 2002 donde se contabilizaron 8096 personas infectadas y 774 muertes (9.6%). Y la pandemia de MERS-CoV de 2012 con 2494 infectados y 858 muertes (34.4%). Por lo tanto, aunque las pandemias de MERS y SARS tuvieron una mayor mortalidad, el número de personas infectadas con SARS-CoV-2 es

muy superior. Para evaluar la magnitud del riesgo por el SARS-CoV-2, revisaremos cuatro parámetros que consideramos importantes: la tasa de transmisión, el período de incubación, la tasa de letalidad (TL) y la determinación de si puede ocurrir una transmisión asintomática.

Tasa de transmisión

La forma de medir el potencial grado de contagio de una enfermedad suele ser mediante el R_0 o número de reproducción básico, R_0 es un término matemático que define de manera numérica la cantidad de personas que un huésped enfermo puede infectar. El R_0 es un número promedio de infecciones partir de un infectado en un entorno no controlado, donde todos son susceptibles.¹⁹ Si el R_0 es menor que uno, la enfermedad desaparecerá. Cuanto mayor es respecto 1, la enfermedad tiene un mayor potencial de propagación. Las estimaciones de la R_0 del SARS-CoV-2 han oscilado entre 2,2 y hasta 4,5,²⁰ aunque la Organización Mundial de la Salud estima que está entre 1,4 y 2,5.²¹ El R_0 para la gripe estacional está entre 1,1 y 2,3 (variable por región y tasas de inmunización), mientras que para el SARS fue entre 1 y 2,7. El R_0 más alto para el SARS-CoV-2 puede deberse a un período prodrómico más largo, haciendo mayor el período de contagio del huésped infectado.

Los coronavirus se transmiten preponderantemente por gotas respiratorias.²¹ Las gotas más grandes tienden a caer al suelo cerca del huésped infectado y solo infectan a otros si la gota es interceptada por un huésped susceptible antes de depositarse sobre una superficie. La transmisión de gotas se limita típicamente a distancias cortas, generalmente menos de 2 metros. Una vez que las gotas infectadas han aterrizado en una superficie, su capacidad de supervivencia en dichas superficies es el determinante de la posible transmisión por contacto.²² Otra beta coronavirus, como el SARS y el MERS pueden sobrevivir y permanecer infecciosos, desde 2 horas hasta 9 días en superficies inanimadas como metal, vidrio o plástico, con una mayor supervivencia en entornos más fríos y secos.^{23,24} De manera tranquilizadora, la limpieza de superficies con biocidas comunes como el etanol y el hipoclorito de sodio es muy efectiva en la inactivación de los coronavirus dentro de 1 min de exposición.²³ Sin embargo, los mecanismos de transmisión por gotas más pequeñas pueden flotar y moverse a distancias mayores con corrientes de aire, Bajo ciertos ambientes de humedad y temperatura, las gotas en el aire pueden permanecer en vuelo durante horas. En general, los patógenos que son transmisibles a través de la ruta aérea tienen mayores R_0 , porque las partículas infectadas pueden permanecer en el aire mucho después de que el individuo infectado haya abandonado las instalaciones. Este mecanismo de transmisión aéreo ocurre, por ejemplo, en sarampión con R_0 entre 12

y 18 y la varicela (R_0 entre 3,7 y 5,0).²³ Por ello cobra importancia la realización de maniobras que generen micro-aerosoles en pacientes con CoVID-19.²⁵

Período de incubación

Comprender los períodos de incubación es muy importante, esto determina los sistemas de cuarentena más eficaces para casos sospechosos. Las mejores estimaciones actuales de la infección por SARS-CoV-2 varían de 2 a 14 días. El análisis de los primeros 425 casos de COVID-19 en Wuhan se observó un período de incubación medio fue de 5,2 días.²⁶ Un informe posterior, basado en 1324 casos, el período de incubación promedio fue de 3 días.²⁷ Otro informe, sobre 88 casos que viajaron a Wuhan, tuvo períodos de incubación de 2,1 a 11,1 días, con una media de 6,4 días.²⁸ Se puede estimar que menos del 2.5% de las personas infectadas mostrarán síntomas dentro de los 2,2 días (IC95%; 1,8 a 2,9 días) de exposición, y el inicio de los síntomas ocurrirá dentro de los 11,5 días (IC95%; 8,2 a 15,6 días) para el 97.5% de las personas infectadas.²⁹

Tasa de fatalidad de caso

Para calcular la tasa de letalidad (TL) de una infección, se debe dividir el número de fallecidos (mortalidad=M) entre todos los infectados. El número total de personas infectadas incluye aquellas que se infectaron y se recuperaron sin atención médica (Ir), se infectaron y se presentaron en un centro de atención médica (Ip), y se infectaron y murieron (Id).

La TL surge se calcula mediante la fórmula:

$$TL = \frac{M}{lr + lp + ld}$$

Se debe tener precisión de cada uno de estos parámetros para determinar la TL del COVID-19. Si bien la (M) es parámetro más fácil de obtener, el denominador puede requerir de tiempo para ser obtenido y poder realizar el cálculo correcto. Durante las primeras fases de una epidemia, no se conoce el número de personas infectadas y recuperadas (Ir), ya que solo las personas infectadas y gravemente enfermas son reconocidas y evaluadas. De igual manera la precisión y acceso a las pruebas diagnósticas no son sencillas, esto limita la capacidad de una estimación precisa de Ip.³⁰ La combinación de estos factores conduce a una gran subestimación del denominador del cálculo de la TL y, por lo tanto, a una exageración de la letalidad. Hasta que podamos representar con precisión Ir y Ip, será imposible determinar la TL de SARS-CoV-2.³¹ Si bien es tentador estimar la TL dividiendo el número de muertes conocidas por el número total de casos confirmados, el resultado estará sesgado. Usando el enfoque del período de retraso y dividir el número actual de muertes por el número de casos de un período

x de días puede funcionar como estimador agudo de TL. La TL parece converger en valores alrededor del 5% para los casos dentro de Hubei, y alrededor del 0.8% para los casos fuera de Hubei.¹¹ Podemos decir que el R_0 , y la tasa de letalidad, es contextual. Es decir, dependen de factores como la tasa de prueba diagnósticas, la densidad de población y las estrategias de control epidemiológicos que varían con el tiempo y la zona geográfica.³²

Mecanismos de transmisión

En 1897, Carl Flügge demostró que los patógenos estaban presentes en gotas espiratorias, que se depositan alrededor de un individuo infectado. William F. Wells en la década de 1930 dicotomizó las emisiones de gotas respiratorias en gotas “grandes” y “pequeñas”. Según Wells, las gotas grandes se depositan más rápido de lo que se evaporan, contaminando la vecindad inmediata del individuo infectado. En contraste, las pequeñas gotas se evaporan más rápido de lo que se asientan. La dicotomía de las gotas grandes y pequeñas sigue la forma de clasificación adoptadas por la OMS y el CDC. Estos sistemas de clasificación emplean varios cortes arbitrarios de diámetro de gota, de 5 a 10 μm .³³ Se cree que la propagación de persona a persona del COVID-19 se produce a través de gotas respiratorias, similar a la gripe. El virus es liberado en las secreciones respiratorias cuando una persona infectada tose, estornuda o habla puede infectar a otra persona si las gotas respiratorias emitidas tuvieran contacto directo con las membranas mucosas. La infección también puede ocurrir si una persona toca una superficie infectada y luego toca sus ojos, nariz o boca. Esto habilita el uso masivo de tapabocas como barrera de transmisión.

Transmisión asintomática

La transmisión por individuos asintomáticos puede dificultar el control de la propagación de la enfermedad. Se ha reportado la posibilidad de transmisión del SARS-CoV-2 de individuos infectados pero aún asintomáticos.^{28,34} La evaluación de individuos asintomáticos muestra que las cargas virales alcanzan su punto máximo dentro de los primeros días de síntomas, pero pacientes asintomáticos pueden tener una carga viral igualmente alta sin mostrar síntomas.^{28,35} En un análisis de 157 casos de COVID-19 adquiridos localmente en Singapur, se estimó que la transmisión durante el período de incubación representaba el 6.4%; en tales casos, las exposiciones ocurrieron uno o tres días antes del desarrollo de los síntomas. Pacientes aislados fueron examinados para SARS-CoV-2, y el 17% (629 casos) fueron positivos, y la mitad de estos casos no tenían síntomas. pero casos sin síntomas evidentes tenían imágenes de vidrio esmerilado en la TAC de tórax en hasta el 50% de los pacientes.³⁶ Solo el cribado serológico a gran escala podría proporcio-

nar una mejor idea de la dimensión de las infecciones asintomáticas. En reciente reporte de un centro donde a pacientes sin factores de riesgo que consultaron por síntomas leves (similar a cuadro gripal), la tasa de SARS-CoV-2 fue del 5%, esto es preocupante, ya que estos pacientes tenían una enfermedad lo suficientemente leve como para estar activos en la comunidad incrementando la posibilidad de transmisión en dicha comunidad.

Factores de riesgo asociados a mortalidad

Al inicio de la epidemia, El sistema de salud de la República Popular de China publicó las características epidemiológicas del brote de COVID-19 junto con los factores de riesgo asociados para la mortalidad.²⁶ El mayor factor de riesgo de muerte es la edad, el sexo masculino también se identificó como un factor asociado a mayor mortalidad. Sin embargo, la edad podría ser un factor de confusión y ser el reflejo de las comorbilidades prevalentes entre los ancianos. Con el actual conocimiento sobre el virus SARS-CoV-2, parece razonable suponer que aquellos pacientes con niveles más altos de receptores ACE-2 podrían estar en mayor riesgo. Las personas de cualquier edad pueden adquirir la infección por SARS-CoV-2, aunque los adultos de mediana edad y los adultos mayores demandan una mayor hospitalización. Además a mayor edad se tiene más probabilidad de presentar una enfermedad grave.³⁷⁻³⁹ En un informe de 44.500 infecciones confirmadas, el 87% de los pacientes tenían entre 30 y 79 años, con tasas de letalidad de 8% entre las personas de 70 a 79 años y del 15% en sujetos de 80 años o más.⁴⁰ Se informaron hallazgos similares en Italia, con tasas de letalidad de 12% y 20% en los mismos rangos etarios.⁴¹

En los Estados Unidos, 2449 pacientes diagnosticados con COVID-19. El 67% de los casos se diagnosticaron en personas mayores de 45 años y, la mortalidad fue más alta entre las personas mayores, con un 80% de las muertes ocurridas en las personas mayores de 65 años.⁴² Al parecer los niños son un grupo protegido, probablemente pueden tener una enfermedad asintomática o leve, y por lo tanto, tiene una menor probabilidad de haber sido analizados. La infección sintomática en niños cuando ocurre generalmente es leve, aunque se han informado casos graves.⁴³⁻⁴⁵ En China, solo el 2% de las infecciones se produjeron en personas menores de 20 años.⁴⁶ Del mismo modo, en Corea del Sur, solo el 6.3% de las cerca de 8000 infecciones se produjeron en menores de 20 años.⁴⁷

Diagnóstico

La presentación clínica no permite diferenciar formas graves de COVID-19 de otras causas de neumonía grave adquirida en la comunidad.⁴⁸ Una vez que el número de casos comunitarios presentan un aumento exponencial en la comunidad los intensivistas deben tener un alto índice de sospecha y un umbral bajo pa-

ra solicitar las pruebas de diagnóstico para cualquier paciente con infección respiratoria aguda grave.⁴⁹ Los métodos de detección basados en pruebas de amplificación nucleica (NAT) se prefieren en infecciones por MERS-CoV y otros virus, ya que han demostrado la mayor sensibilidad en fases agudas de la infección.⁵⁰ Los pacientes con neumonía pueden tener falsos negativos en muestras del tracto respiratorio superior.⁵¹ Se recomienda tomar muestras del tracto respiratorio inferior, como esputo y aspirados traqueales, estos procedimientos potencialmente generan aerosoles y microaerosoles, y deben realizarse con estrictas medidas de precauciones.⁵² Si bien el rendimiento diagnóstico del lavado broncoalveolar para COVID-19 podría ser alto, se debe evitar la broncoscopia para minimizar la exposición de los trabajadores de la salud. La sensibilidad de las pruebas de RT-PCR para enfermos críticos es actualmente desconocida. Es posible que se requiera un muestreo repetido cuando las pruebas iniciales son negativas en pacientes con cuadro clínico sospechoso.⁵³ Los métodos diagnósticos serológicos se encuentran en fase de desarrollo. Los informes preliminares sobre los ensayos ELISA han demostrado una buena correlación del resultado con los títulos de anticuerpos neutralizantes.⁵⁴ Las pruebas de detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 tienen una utilidad limitada para diagnóstico en el curso temprano, ya que puede tomar de 6 a 15 días después del inicio de los síntomas para que los pacientes se vuelvan positivos, las pruebas se podrían usar para el diagnóstico de pacientes con presentación tardía o diagnóstico retrospectivo. Una vez validado, las pruebas comerciales de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 serán esenciales para realización de búsqueda de sero-epidemiológica a gran escala, para evaluar el estado inmune del personal de primera línea, como el personal de salud, y para guiar el regreso seguro al trabajo.

Manifestaciones clínicas

Presentación inicial: la neumonía parece ser la manifestación grave más frecuente, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax.^{55,56} No hay características clínicas específicas que puedan distinguir de manera confiable COVID-19 de otras infecciones respiratorias virales. En las Tablas 1 y 2 se resumen los datos clínicos. La fiebre puede no ser un hallazgo universal, existen series donde hasta el 20% tenía temperatura menor a 38°. ²¹ Aunque no se destacó en los estudios de cohorte iniciales de China, los trastornos del olfato y el gusto (i.e., anosmia y disgeusia) también se han descrito como síntomas comunes en pacientes con COVID-19.⁵⁷ En una encuesta de 59 pacientes con COVID-19 en Italia, el 34% informaron una aberración olfativa o del gusto y el 19% refirió tener alteración de ambos sentidos.⁵⁷ Otros síntomas han incluido cefalea, odinofagia y rino-rea. También se han informado síntomas gastrointes-

tinales (i.e. náuseas y/o diarrea); en algunos pacientes estos síntomas leves pueden ser el motivo de consulta, sin constatar otra sintomatología durante el examen físico.^{55,57} Ciertos pacientes con síntomas inicialmente leves pueden progresar en el transcurso de una semana. Wang et al. describió 138 pacientes hospitalizados en Wuhan por neumonía por SARS-CoV-2, la disnea se desarrolló después de una mediana de cinco días desde

el inicio de los síntomas, y el ingreso hospitalario se produjo después de una mediana de siete días de síntomas. En otro estudio, la mediana del tiempo hasta la disnea fue de ocho días.⁵⁶ El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación importante en pacientes con enfermedad grave y puede manifestarse poco después del inicio de la disnea. En el estudio de Wang et al. el SDRA se desarrolló en un 20% una mediana de ocho días después del inicio de los síntomas; La ventilación mecánica se implementó en 12%.⁵⁷ En otro estudio de 201 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, el 41% desarrolló SDRA; edad mayor de 65 años, diabetes mellitus e hipertensión se asociaron con SDRA.²⁹

Entre los pacientes gravemente enfermos, la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda por SDRA es el hallazgo predominante, a su vez la presencia de hipercapnia es rara.^{8,29,58} La necesidad de ventilación mecánica varía entre las series publicadas en un rango del 42% al 100%.^{8,9,29,59} La mecánica respiratoria presentada en distintos estudios en estos pacientes se presenta con una compliance pulmonar alta en comparación con otras etiologías de SDRA y la tasa de barotrauma parece ser baja.^{59,60}

Las complicaciones cardíacas más frecuentes son la presencia de arritmias, lesiones cardíacas agudas y shock cardiogénico estas complicaciones se reportaron que oscilan entre el 9% al 17.7%.⁶¹ La encefalitis y otros síntomas neurológicos pueden ser parte o la única manifestación clínica en algunos pacientes.⁶² En una serie de 21 pacientes graves ingresados a UCI en estados unidos, un tercio desarrolló miocardiopatía.

TABLA 1
 Síntomas al momento de la admisión al hospital

Síntoma	Porcentaje
Fiebre	44-94%
Tos	68-83%
Odinofagia	14-61%
Disnea	11-44%
Fatiga	23-38%
Síndrome Gripal	5-25%
Mialgias	11-15%
Cefalea	8-14%
Confusión	9%
Síntomas Gastrointestinales	3-17%
Anosmia/Ageusia	14%

Fuentes: ([Arentz et al, JAMA, 2020](#); [Chen et al, Lancet, 2020](#); [Guan et al, N Engl J Med, 2020](#); [Li et al, N Engl J Med, 2020](#); [Wu et al, JAMA Internal Medicine 2020](#); [Zhou et al, Lancet, 2020](#); [WHO-China Joint Mission on COVID-19](#); [Young et al, JAMA, 2020](#))

TABLA 2
 Características del curso y evolución de los pacientes con diagnóstico de COVID 19

Periodo de incubación reportados, mediana; días	3 a 7
Fiebre, mediana; días	4 a 12
Tos al ingreso	19% (45% al alta hospital)
Presencia de Odínofagia	14-61%
Disnea, mediana; días	13
Aparición de complicaciones (desde inicio de síntomas)	
Sepsis, mediana (P ₂₅₋₅₇); días	9 (7-13)
SDRA, mediana (P ₂₅₋₅₇); días	12 (8-15)
Injuria Cardíaca, mediana (P ₂₅₋₅₇)	15 (13-19)
Días a Ventilación mecánica, mediana (P ₂₅₋₅₇); días	10 (3-12)
Admisión a UCI, mediana (P ₂₅₋₅₇); días	12 (3-14)
Fallecimiento, mediana (P ₂₅₋₅₇); días	18 (15-22)
Duración VMI reportados, medianas; días	10-14
Días de hospitalización, (mediana)	12 (7-229)

Fuentes: ([Zhou et al, Lancet, 2020](#); [Young et al, JAMA, 2020](#)). ([Guan et al, N Engl J Med, 2020](#)) ([Ruan et al, Intensive Care Med, 2020](#)).

Estas afecciones incluyen a cardiomiopatía, pericarditis, derrame pericárdico, arritmias y muerte súbita cardíaca. La lesión cardíaca podría ser una complicación tardía, que se desarrolla después de que la enfermedad respiratoria mejora.

Entre los pacientes con COVID-19 grave es común que desarrollen algún grado de lesión renal aguda, elevación enzimas hepáticas. En una cohorte retrospectiva de 52 pacientes de china en estado crítico con COVID-19. Las complicaciones incluyeron insuficiencia renal aguda en el 29%; la mitad de las cuales necesitaron terapia de reemplazo renal, disfunción hepática en el 29% y lesión cardíaca en un 23%.⁸ Se observaron tasas más altas de miocardiopatía en una cohorte de los Estados Unidos (33%).⁴⁹ Dada la incidencia de disfunción miocárdica en COVID-19 es prudente realizar un manejo conservador de los fluidos, con detección temprana de afectación miocárdica mediante la medición de troponina, pro-BNP y ecocardiografía.⁶⁴⁻⁶⁶

De los pacientes admitidos a UCI una proporción significativa necesita soporte vasopresor, los datos sobre el riesgo de neumonía nosocomial bacteriana son limitados.^{7,8} Se necesitan más datos para dilucidar la tasa de infección nosocomiales agregadas. Según la OMS, el tiempo de recuperación parece ser de alrededor de dos semanas para infecciones leves y de tres a seis semanas para enfermedades graves.^{7,8,11}

Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda

La mayoría de las recomendaciones actuales se basan en evidencias que surgen de otras infecciones respiratorias virales o del manejo general de cuidados intensivos.⁶⁷ Las series de casos sugieren que la ventilación no invasiva (VNI) y la cánula nasal de alto flujo (CNAF) se utilizaron entre un tercio y dos tercios de los pacientes críticos con COVID-19 en China.^{68,69} Existen datos mínimos sobre la seguridad respecto a la generación de aerosoles por estos dispositivos. En la Tabla 3 se detallan los procedimientos realizados con frecuencia en la UCI que producen aerosolización.

Los datos epidemiológicos sugieren que la VNI se asoció con la transmisión nosocomial del COVID-19.⁷⁰ Con respecto a la CNAF su aplicación es cuestionable, ya que no hay reportes adecuados que examinan la propagación viral.^{71,72} El uso de CNAF debería evitarse cuando no se dispone de salas de aislamiento con presión negativa. A pesar de que la utilización de VNI puede reducir la intubación en el SDRA leve,^{73,74} su uso se asocia a una mayor mortalidad en el SDRA moderado a severo por múltiples causas.⁷⁴ Sumado a esto el uso de VNI presentó alto riesgo de falla en el MERS,⁷⁵ y el retraso inadecuado de la intubación traqueal como consecuencia del uso de VNI o CNAF puede incrementar la mortalidad.⁷⁶ Si bien la VNI y la CNAF podrían usarse en pacientes con SDRA leve, su uso implica un riesgo para el personal de salud, y puede conducir a intubaciones de emergencia, situación

de alto riesgo de transmisión al equipo de atención médica y un mayor riesgo para el paciente.⁷⁶⁻⁷⁸

Tanto el VNI como CNAF deben considerarse procedimientos de aerosol para los pacientes con COVID-19, en ausencia de evidencia de beneficio en comparación con la oxigenoterapia convencional y el potencial de una mayor contaminación viral ambiental, se debe evitar el uso de VNI y CNAF en la medida de lo posible, por el riesgo de transmisión viral a los trabajadores de la salud.

Realizar simulacros de intubación es crucial.⁷⁹ El procedimiento de intubación debe ser realizado por el operador más calificado disponible y con equipo de protección personal (EPP) completo. Se debe considerar siempre la preparación necesaria para una vía aérea difícil. El número de asistentes debe limitarse para reducir la exposición. La ventilación con mascarilla tipo ambú es un procedimiento que genera aerosoles, debe minimizarse mediante una oxigenación previa con máximo oxígeno disponible, y siempre debe colocarse un filtro viral entre la válvula de exhalación y la máscara. Se recomienda usar una secuencia rápida de intubación con relajantes musculares. Además, una vez realizado el procedimiento es mandatorio el uso de sistemas de succión cerrados. La ventilación mecánica para COVID-19 debe priorizar evitar la lesión pulmonar inducida por el ventilador a través de estrategias de ventilación de protección pulmonar.^{80,81}

TABLA 3
Procedimientos que generan Aerosoles

Intubación/Extubación
Broncoscopia
Aspiración de secreciones nasotraqueales
Aspiración de paciente intubados de manera abierta
Reanimación cardiopulmonar
Ventilación con máscara-bolsa-reservorio
Nebulización
Cánulas nasales de alto flujo
Ventilación No-Invasiva
Procedimientos en la vía área superior/cirugías
Endoscopias altas y bajas
Ecocardiograma transesofágico
Autopsias

Fuentes: (Tran et al, *PLOS one*, 2012)
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035797>

Para la realización de algunos de estos procedimientos se requiere máximo nivel de EPP (Camisolín hidro-repelente, máscara facial, antiparras, mascarilla tipo N95 o superior y guantes).

EPP: Equipo de Protección Personal.

En los pacientes que desarrollan SDRA la utilización de posición prona debería aplicarse tempranamente basado en la reducción de la mortalidad en otras causas de SDRA severo. Existen pocos datos acerca de la utilización del prono en pacientes con COVID-19, solo hay un estudio que informa que esta estrategia se utilizó solo en el 12% de los pacientes.⁶⁸ La tendencia del SARS-CoV-2 a afectar las áreas periféricas y dorsales de los pulmones proporciona las condiciones ideales para una respuesta de oxigenación positiva al posicionamiento prono. El beneficio debe sopesarse con el costo de la exposición del personal interviniente y el consumo de EPP. Este punto debe ser tenido en cuenta al momento de decidir la duración de la estrategia de prono. La oxigenación con sistemas de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) está reservada para los pacientes con formas graves al extremo de SDRA, la evidencia sugiere que podría mejorar la supervivencia en este grupo particular de pacientes.⁶²⁻⁶⁴ Sin embargo, la decisión de proporcionar atención muy avanzada para menos pacientes debe ser balanceada contra el requisito de proporcionar atención menos compleja para un número mayor de pacientes.⁶⁵ Los datos preliminares para COVID-19 no son alentadores.^{11,13,15,17} En un informe de 28 pacientes que recibieron ECMO, 14 murieron, nueve continuaban en ECMO al final del estudio y solo cinco fueron destetados con éxito.⁶⁶

La liberación rápida de la ventilación mecánica invasiva reduce los riesgos de desarrollar neumonía asociada al ventilador y a su vez incrementa la capacidad en la UCI. Pero debe equilibrarse con los riesgos de una extubación prematura (especialmente debido a que no se aconseja en pacientes positivos para SARS-CoV-2 el uso VNI en la modalidad cambio de interfase o CNAF posteriores a la extubación como facilitadores, ya que el riesgo de transmisión viral a los trabajadores de la salud es alto).^{70,71}

Otros aspectos de cuidados intensivos

Los pacientes con COVID-19 pueden tener hipovolemia debido a vómitos y diarrea. Sin embargo, los líquidos deben administrarse con precaución y preferiblemente con evaluaciones de respuesta a la carga con fluidos, como la prueba de elevación pasiva de los miembros inferiores. La mayoría de los pacientes con COVID-19 en China recibieron antibióticos empíricos de amplio espectro y muchos también Osetamivir. Un estudio de 201 pacientes con COVID-19 encontró solo una coinfección con un virus diferente y ninguno con sobreinfección bacteriana.⁸⁷ Otro estudio de 115 pacientes reportó cinco coinfecciones con gripe.⁸⁸ Cualquier tratamiento empírico con antibióticos y Osetamivir se debe desescalar rápidamente en función de los cultivos y la respuesta clínica. Los informes provenientes de China también muestran que se han administrado corticosteroides sistémicos

en aproximadamente la mitad de los pacientes con COVID-19 con enfermedad grave o crítica.^{8,9,89} Un estudio retrospectivo con 84 pacientes con SDRA asociado con COVID-19 encontró una mortalidad más baja en aquellos tratados con metilprednisolona, pero debe tomarse con extremo cuidado estos resultados por el diseño observacional, el pequeño tamaño de muestral y posibles factores de confusión del estudio.⁶⁰

Debido a que COVID-19 podría estar asociado con una tormenta de citoquinas como se describe en otras infecciones virales, se ha propuesto la inmunosupresión como un enfoque beneficioso para pacientes con signos de hiperinflamación tal como el aumento de la ferritina sérica.⁹⁰ El uso de corticosteroides en MERS no afectaron la mortalidad, pero sí, retrasaron el aclaramiento viral.⁹¹ En una revisión sistemática de estudios observacionales acerca de neumonías por gripe, se sugiere que los corticosteroides sistémicos podrían aumentar la mortalidad y las infecciones secundarias.⁹² Hasta que se disponga de más datos, no es recomendable el uso rutinario de corticosteroides en infecciones respiratorias agudas virales graves, incluido COVID-19. Se han publicado posibles opciones terapéuticas para la tormenta de citoquinas, donde se prioriza el bloqueo selectivo de citoquinas (i.e. anakinra o tocilizumab).⁹⁰ Se debe recordar que la complejidad y la fragilidad de los pacientes críticos suele ser motivo del fracaso de muchos tratamientos que tenían por objetivo el bloqueo de alguna vía específica del mecanismo inflamatorio.⁹³

Otro punto relevante es el traslado de pacientes fuera de la UCI para realizar estudios, por ejemplo la realización de una TAC significa un riesgo de propagar el SARS-CoV-2, y deben minimizarse. Sería recomendable utilizar alternativas como la ecografía pulmonar en la cabecera del paciente.⁹⁴ Está descrito un patrón típico intersticial y consolidación en la ecografía pulmonar de paciente con COVID-19.⁹⁵

Se recomienda que el aislamiento de los pacientes se mantenga hasta la recuperación clínica y se obtengan dos ensayos negativos de RT-PCR realizados con 24 horas de diferencia.⁹⁶ Este hecho tiene implicaciones significativas para el uso de instalaciones nosocomiales y la complejidad del aislamiento. Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (entre 104 y 108 copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva). En pacientes con formas leves, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10 o una carga viral 100-1.000 veces menor, lo cual sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días. En pacientes con formas graves la carga viral es hasta 60 veces mayor y la excreción viral suele ser más prolongada.⁹⁶⁻⁹⁸ En una serie de 137 pacientes

que sobrevivieron a COVID-19, la duración media del desprendimiento de ARN viral de las muestras orofaríngeas fue de 20 días, con un rango de 8 a 37 días.⁹⁹

Consideraciones Finales

Acerca del cuidado del personal de salud en la UCI...

Una situación en rápida evolución exige un enfoque flexible para aprender y adquirir nuevos conocimientos y habilidades en corto plazo. La capacitación del personal requiere de preparación individual y organizacional. Debe incluir la capacitación cruzada del personal de otras áreas (como las salas de anestesia o sala general). Las modalidades pueden ser la simulación, conferencias, talleres, educación en práctica bajo supervisión de mentores. Se han creado varios recursos, como sitios web, seminarios web, y cursos en línea masivos abiertos. El objetivo común es capacitar eficientemente a una gran cantidad de personal en un corto período de tiempo. Los temas incluyen la seguridad personal y del paciente, en particular la colocación / retiro de EPP, el manejo de la vía aérea y la reanimación cardiopulmonar para pacientes con coronavirus, pronación, sedación, vasopresores e inotrópicos, y principios de cuidados críticos. El objetivo es ensayar y refinar el proceso de gestión de casos clínicos complejos y potencialmente peligrosos. Se debe considerar a la UCI como área de riesgo, el personal debe mantener de manera estricta el distanciamiento personal, barbijos de manera permanente, estricta adherencia al lavado de manos y protocolo especial de limpieza frecuente de superficies, con reducción del mobiliario y no uso de papeles.

Acerca de hacer y a la vez conocer...

Existen una serie de tratamientos propuestos, ninguno de ellos cuenta con evidencia para su uso, como los medicamentos antipalúdicos a base de quinina (cloroquina o hidroxicloroquina).

El núcleo del problema es uno de los dilemas más antiguos en salud, la relación “*explotación-exploración*”:

- a. La explotación, se refiere a actuar sobre los conocimientos, hábitos o creencias actuales a pesar de la incertidumbre. Esta es la opción “*simplemente hazlo*”: administrar tratamientos (p. Ej., Cloroquina) a los pacientes afectados según el conocimiento actual o basándose en una deducción por datos extrapolados.
- b. La exploración, hace referencia a acciones tomadas para generar nuevos conocimientos (investigación), por ejemplo, probar terapias en un ensayo controlado (con grupo tratado de manera alternativa). Esta, creemos es la mejor opción, todavía “*debemos conocer y aprender*”.¹⁰⁰

En la actual pandemia en curso, se practica esta dicotomía de manera conjunta, *hacer algo* (tratar al

paciente) y a su vez *aprender algo* (probar el medicamento). Por ello, se recomiendan tratamientos como agentes antivirales o medicamentos inmunomoduladores que presentan un racional fisiológico, pero que adolecen de evidencia que los sustente. La realidad nos impulsa a *aprender* mientras *se hace*, este equilibrio es difícil de alcanzar, es riesgoso y es utópico. Un sistema único que “*aprende mientras hace*” de manera simultánea. Claramente la situación actual no es un escenario deseado, el mundo enfrentó una epidemia similar en 1919 y millones murieron. Ahora frente otra pandemia, recordamos que los médicos intentaron tratar la denominada *Gripe española* con quinina y los resultados no fueron exitosos. Un siglo después y en un contexto de similar de desesperación, es sorprendente y a la vez entendible que la comunidad científica médica se repita la misma pregunta sobre las mismas drogas. Sin embargo, el método inductivo en estas situaciones (*ceteris paribus*) suele ser determinante ¿*Si no funcionó antes, por qué funcionaría ahora?*

Bibliografía

1. Cui, J.; Li, F.; Shi, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17: 181–192.
2. Zhou, P.; Fan, H.; Lan, T.; et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 2018; 556: 255–258.
3. Zhou, P.; Yang, X.-L.; Wang, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–273.
4. Gorbalenya, A.E.; Baker, S.C.; Baric, R.S.; de Groot, R.J.; et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—A statement of the Coronavirus Study Group. *Microbiology* 2020.
5. Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 727–733.
6. Lu, H.; Stratton, C.W.; Tang, Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 401–402.
7. Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513.
8. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
9. Tan, W.; Zhao, X.; Ma, X.; Wang, W.; Niu, P.; Xu, W.; Gao, G.F.; Wu, G. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases—Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Wkly.* 2020; 2: 61–62.
10. Fan, Y.; Zhao, K.; Shi, Z.-L.; Zhou, P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses* 2019; 11: 210.
11. Ye, Q.; Wang, B.; Mao, J.; et al. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. *J Med Virol.* 2020; 1–15.
12. Ksiazek, T.G.; Erdman, D.; Goldsmith, C.S.; Zaki, S.R.; Pe-ret, T.; Emery, S.; Tong, S.; Urbani, C.; Comer, J.A.; Lim, W.; et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1953–1966.

13. Andersen, K.; Rambaut, A.; Lipkin, W.I.; Holmes, E.C.; Garry, R.F. The Proximal Origin of SARS-CoV-2. Available online: <http://virological.org/t/the-proximal-origin-of-sars-cov-2/398> (accessed on 25 February 2020).
14. Kuba, K.; Imai, Y.; Rao, S.; Gao, H.; Guo, F.; Guan, B.; Huan, Y.; Yang, P.; Zhang, Y.; Deng, W.; et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 2005; 11: 875–879.
15. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87.
16. Liu L, Wei Q, Alvarez X, Wang H, Du Y, Zhu H, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J Virol.* 2011; 85: 4025–30.
17. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11: 875–9.
18. Glowacka, I.; Bertram, S.; Muller, M.A.; Allen, P.; Soilleux, E.; Pfefferle, S.; Steffen, I.; Tsegaye, T.S.; He, Y.; Gnirss, K.; et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J. Virol.* 2011; 85: 4122–4134.
19. Liu Y., Gayle A.A., Wilder-Smith A., Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27.
20. Delamater, P.L.; Street, E.J.; Leslie, T.F.; Yang, Y.T.; Jacobsen, K.H. Complexity of the Basic Reproduction Number (R0). *Emerg. Infect. Dis. J.* 2019; 25.
21. Zhao, S.; Lin, Q.; Ran, J.; Musa, S.S.; Yang, G.; Wang, W.; Lou, Y.; Gao, D.; Yang, L.; He, D.; et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 92: 214–217.
22. Guerra, F.M.; Bolotin, S.; Lim, G.; Heffernan, J.; Deeks, S.L.; Li, Y.; Crowcroft, N.S. The basic reproduction number (R0) of measles: A systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17: e420–e428.
23. Kampf, G.; Todt, D.; Pfaender, S.; Steinmann, E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J. Hosp. Infect.* 2020; 104: 246–251.
24. van Doremalen, N.; Bushmaker, T.; Karesh, W.B.; Munster, V.J. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus in milk. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20: 1263–1264.
25. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, *N Engl J Med.* 2020.
26. Li, Q.; Guan, X.; Wu, P.; Wang, X.; Zhou, L.; Tong, Y.; Ren, R.; Leung, K.S.M.; Lau, E.H.Y.; Wong, J.Y.; et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020.
27. Guan, W.; Ni, Z.; Hu, Y.; Liang, W.; Ou, C.; He, J.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.; Hui, D.S.; et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *Respir. Med.* 2020.
28. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;323(14):1406–1407.
29. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application *Ann Intern Med.* 2020; M20-0504.
30. Yang S, Cao P, Du P, et al. Early estimation of the case fatality rate of COVID-19 in mainland China: a data-driven analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8(4):128. doi:10.21037/atm.2020.02.66
31. Onder G, Rezza G, Brusaferro S Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020; (published online March 23.)
https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2 (acceso 29/3/2020)
32. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA.* Published online March 26, 2020.
33. Rothe, C.; Schunk, M.; Sothmann, P.; Bretzel, G.; Froeschl, G.; Wallrauch, C.; Zimmer, T.; Thiel, V.; Janke, C.; Guggemos, W.; et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N. Engl. J. Med.* 2020.
34. Zou, L.; Ruan, F.; Huang, M.; Liang, L.; Huang, H.; Hong, Z.; Yu, J.; Kang, M.; Song, Y.; Xia, J.; et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N. Engl. J. Med.* 2020.
35. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *The BMJ.* 2020;368 January:1–7.
36. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
37. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507.
38. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
39. 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.
40. Ronco C, Navalesi P, Vincent JL, Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 240-241.
41. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
42. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507.
43. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020.
44. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
45. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol* 2005; 194:1.
46. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020.
47. Zhao D, Yao F, Wang L, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clin Infect Dis* 2020; published online March 12.
48. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early expe-

- rience and forecast during an emergency response. *JAMA* 2020; published online March 13.
50. Kelly-Cirino C, Mazzola LT, Chua A, Oxenford CJ, Kerkhove MDV. An updated roadmap for MERS-CoV research and product development: focus on diagnostics. *BMJ Glob Health*. 2019;4 Suppl 2:e001105.
 51. 0 Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020; published online Feb 26.
 52. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; published online March 17.
 53. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; published online March 3.
 54. Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, Strohmeier S, Stadlbauer D, Javier A, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. medRxiv. 17 March 2020. 20037713.
 55. Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet* 2020; 395:1039.
 56. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020.
 57. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091.
 58. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020.
 59. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020.
 60. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
 61. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020.
 62. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review [published online ahead of print, 2020 Apr 11]. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832.
 63. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020.
 64. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, 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: 155–70
 65. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a metaanalysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; published online March 10.
 66. He XW, Lai JS, Cheng J, et al. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48: E011.
 67. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020.
 68. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a singlecentered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
 69. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; published online Feb 7.
 70. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7: e35797.
 71. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during highflow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802339.
 72. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, et al. Comparison of highflow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 2019; 101: 84–87.
 73. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2017; 45: e727–33. 39
 74. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788–800.
 75. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014; 160: 389–97
 76. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015; 41: 623–32.
 77. Cheung JC-H, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020. 191.
 78. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Jose J, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13:382–90.
 79. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth* 2020; published online Feb 12.
 80. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/ Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1253–63.
 81. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; published online March 20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2)
 82. Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, et al. Assessment of therapeutic interventions and lung protective ventilation in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e198116.
 83. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 3.
 84. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; published online March 20.

85. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* 2020; published online Feb 19.
86. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 2.
87. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; published online March 13.
88. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients co-infected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020.
89. Cao J, Hu X, Cheng W, Yu L, Tu WJ, Liu Q. Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit. *Intensive Care Med* 2020.
90. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; published online March 16.
91. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757–67.
92. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2: CD010406.
93. 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
94. Liew MF, Siow WT, Yau YW, See KC. Safe patient transport for COVID-19. *Crit Care* 2020; 24: 94
95. Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Chinese Critical Care Ultrasound Study Group. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020; published online March 12.
96. Liu Y, Yan L, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; published online March 19.
97. KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;3099(20):1–10.
98. Xing Y, Mo P, Xiao Y, Zhao O, Zhang Y, Wang F. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(10):2–5.
99. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Articles Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;6736(20):1–9.
100. Angus DC. Optimizing the Trade-off Between Learning and Doing in a Pandemic. *JAMA*. Published online March 30, 2020.

