

Protocolo para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 (SARS-CoV-2) en pacientes obstétricas ingresadas en cuidados intensivos^I

Protocol for the treatment of COVID-19 disease (SARS-CoV-2) in obstetric patients admitted in intensive care

Albadio Pérez Assef^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4651-8027>

Hubert B. Rivero Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2245-4110>

Ricardo Pereda González² <https://orcid.org/0000-0003-4969-4085>

Andrés Breto García² <https://orcid.org/0000-0002-6758-2733>

Mercedes Piloto Padrón² <https://orcid.org/0000-0002-3386-0627>

Regino Oviedo Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5694-5570>

¹Hospital General Docente “Enrique Cabrera”. La Habana, Cuba.

²Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: albadio.perez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Alcance: El presente protocolo será aplicado a las pacientes obstétricas (embarazadas y puérperas) que ingresen en una unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico confirmado de COVID-19.

Personal al que va dirigido: médicos especialistas y residentes en Medicina Intensiva y Emergencias, en Obstetricia y Ginecología, y otros especialistas y profesionales que brinden asistencia médica a pacientes obstétricas ingresadas en una unidad de cuidados intensivos.

Objetivo general: Establecer los procesos y procedimientos requeridos para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2 COVID-19 (SARS-CoV-2) en pacientes obstétricas (embarazadas y puérperas) que requieren ingresos en cuidados intensivos.

Validez: Hasta la próxima actualización. Este protocolo será enriquecido en la medida en que se discuta entre intensivistas, obstetras y especialistas dedicados a la atención de estas

pacientes. Las experiencias de otros países, donde la evolución de la enfermedad, las recomendaciones de instituciones internacionales y las publicaciones que sobre el particular se revisen sistemáticamente, servirán para perfeccionarlo. De ahí que las sucesivas versiones llevarán, además de la fecha de emisión, la versión que se trate. Por tal motivo, esta es la primera versión.

Limitaciones: No se contemplan acciones en la atención primaria o en pacientes no graves sin criterios de ingreso en cuidados intensivos. Por otra parte, el presente protocolo se sustenta en guías y publicaciones internacionales, pues aún no existen pacientes obstétricas diagnosticadas con la afección en Cuba.

Fecha de elaboración de la primera versión: 18 de marzo de 2020.

ABSTRACT

Scope: This protocol will be applied to obstetric patients (pregnant and postpartum) admitted in an intensive care unit with confirmed diagnosis of COVID-19.

Personnel to whom it is addressed: Intensive Medicine and Emergencies, Obstetrics and Gynecology specialist doctors and residents, and other specialists and professionals who provide medical care to obstetric patients admitted in an intensive care unit.

General target: To establish the processes and procedures required for the treatment of the coronavirus 2 COVID-19 (SARS-CoV-2) disease in obstetric patients (pregnant and postpartum) who require intensive care admission.

Validity: Until the next update. This protocol will be greatly improved when discussed among intensivists, obstetricians and specialists dedicated to the care of these patients. The experiences of other countries, regarding the evolution of the disease, the recommendations of international institutions and publications that are systematically reviewed on the subject, will serve to improve it. Hence, the successive versions will carry, in addition to the date of issue, the version in question. For this reason, this is the first version.

Limitations: No actions are contemplated in primary care or in those patients with a less serious condition without a criteria for admission in intensive care. On the other hand, this protocol is supported by international guides and publications, since there are not obstetric patients diagnosed with this condition in Cuba.

Date of preparation of the first version: March 18, 2020.

Introducción

Luego de que el 31 de diciembre de 2019 las autoridades de salud de la ciudad de Wuhan, China, reportaron los primeros 27 casos de enfermos con un síndrome respiratorio agudo, de etiología desconocida, de los cuales 7 fueron reportados como severos, y de que apenas una semana después informaron que un nuevo coronavirus era responsable de esta afección, comenzaron a presentarse casos en toda China, luego en países cercanos de Asia y, en la actualidad, se reportan casos prácticamente en todo el mundo. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró esta enfermedad como una nueva pandemia, con una mortalidad en alrededor de 3 % - 5 %.

A diferencia de la pandemia por Influenza A H1N1, donde se reconocía que las embarazadas eran un grupo de elevado riesgo, los datos publicados no reportan diferencias con la población general y se ha publicado que las características clínicas de la neumonía asociada al coronavirus COVID-19 en gestantes son similares a las presentes en mujeres no embarazadas. No obstante lo anterior, el Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias, la Sociedad Cubana de Ginecología y Obstetricia, y el Programa Materno Infantil del Ministerio de Salud Pública han decidido establecer este protocolo específico para pacientes obstétricas, al tener en cuenta los siguientes elementos:

1. La importancia que para la sociedad y la familia reviste este grupo específico, con el binomio madre-hijo.
2. Además de las complicaciones de la nueva enfermedad, la existencia de afecciones propias del embarazo y puerperio que pueden concomitar y requerir acciones diferentes a otros grupos de pacientes.
3. La existencia de particularidades en el empleo de fármacos que pueden estar limitados o contraindicados en el embarazo.
4. El manejo de la vía aérea y de la ventilación artificial tienen características específicas para este tipo de pacientes.

Términos y definiciones

Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Se ha definido la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) como una infección respiratoria aguda que potencialmente puede producir un síndrome respiratorio agudo severo producido por

coronavirus 2 (SARS-CoV-2), con un espectro clínico que va desde una enfermedad muy similar al resfriado común hasta una neumonía grave e insuficiencia respiratoria aguda grave.

Criterios de casos

1. Contacto cercano: Se refiere a personas que tienen contacto con un paciente confirmado o sospechoso de infección de 2019-nCoV, incluidas las siguientes situaciones:

- Aquellos que viven, estudian, trabajan o tienen otras formas de contacto cercano con un paciente.
- Personal médico, miembros de la familia u otras personas que hayan tenido un contacto cercano con un paciente sin tomar medidas de protección efectivas durante el diagnóstico, tratamiento, enfermería y visitas.
- Otros pacientes y sus acompañantes que comparten la misma sala con un paciente infectado.
- Aquellos que compartieron el mismo transporte o elevador con el paciente.
- Aquellos que son considerados como tales a través de la realización de pesquisas activas entre la población.

2. Caso sospechoso: Paciente que presenta manifestaciones clínicas respiratorias (tos, fiebre, disnea, entre otras) con historia de ser un viajero o haber estado en contacto con personas procedentes de alguno de los países que presenta reporte de casos de la infección por COVID-19 en los últimos 14 días. Paciente que presenta manifestaciones clínicas respiratorias con historia de ser contacto de un caso confirmado en los últimos 14 días. Se incluyen también trabajadores de la salud expuestos a casos sospechosos, probables o confirmados (período de incubación de 1 a 14 días).

3. Caso confirmado: Paciente que resulta positivo al estudio virológico para el COVID 19, con o sin sintomatología.

4. Caso confirmado con requerimientos de ingreso en cuidados intensivos: Caso confirmado grave que cumple con los criterios de ingresos en una unidad de cuidados intensivos.

Criterios diagnósticos

Manifestaciones clínicas iniciales

El espectro clínico es una infección prácticamente asintomática, la presencia de síntomas respiratorios leves o una enfermedad respiratoria aguda severa que puede llevar a la muerte del paciente. Los casos con enfermedades crónicas asociadas pueden tener un estado febril confusional, con mínimas manifestaciones respiratorias iniciales. En pacientes asmáticos, puede presentarse un empeoramiento agudo de dicha afección, con insuficiencia respiratoria.

Principales formas clínicas reconocidas por la Organización Mundial de la Salud

1. Enfermedad no complicada (mínimamente sintomática): Se presentan signos no específicos como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, ligera cefalea o malestar general. No hay signos de deshidratación, disnea o sepsis. Los pacientes ancianos e inmunodeprimidos pueden presentar signos atípicos. Pueden existir manifestaciones digestivas como náuseas, vómitos y diarreas. Es, en esencia, un cuadro prácticamente indistinguible de otras afecciones virales respiratorias.

2. Infección no complicada de las vías respiratorias bajas (neumonía no complicada): Además de los síntomas anteriores, las pacientes pueden presentar fiebre. También pueden tener tos, que puede ser productiva, polipnea, con estertores húmedos (crepitantes), o presentarse como una neumonía atípica, pero sin signos de gravedad y con una SpO₂ con aire ambiental >90 %. No existen signos de insuficiencia respiratoria ni de gravedad.

3. Neumonía grave: Presencia de tos productiva, con fiebre, aleteo nasal, taquipnea (frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, limitación de la expansibilidad torácica, con estertores húmedos (crepitantes), o presentarse como una neumonía atípica, pero con signos de gravedad. Puede existir tiraje intercostal o supraesternal, cianosis central, con SpO₂ con aire ambiental <90 % y dolor pleurítico. Puede producir y asociarse a un síndrome de distrés respiratorio agudo.

4. Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se recomienda la definición de Berlín:

- Tiempo: insuficiencia respiratoria que ocurre en la primera semana asociada a una causa conocida.
- Imagenología del tórax: opacidades bilaterales en la radiografía, TC o ultrasonido no completamente explicadas por derrame, colapso o nódulos.
- Origen: insuficiencia respiratoria no completamente explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de volumen (se necesitan criterios objetivos como

ecocardiograma para excluir un edema hidrostático, si no existe un factor de riesgo presente).

- Oxigenación: inicio agudo de hipoxemia definida como $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg con al menos PEEP de 5 cmH₂O:
 - Leve: $201 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg
 - Moderado: $101 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg
 - Grave: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg

Si PaO_2 no disponible: $SaO_2/FiO_2 \leq 315$ mmHg

5. Sepsis: Se define como una disfunción orgánica causada por una respuesta no regulada del hospedador ante una infección sospechada o comprobada. Los signos de disfunción orgánica incluyen alteración del estado mental, dificultad para respirar, caída de la saturación de oxígeno, disminución del gasto urinario, taquicardia y pulso débil, gradiente térmico, hipotensión arterial o evidencias en los exámenes de laboratorio de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, aumento del lactato sérico o hiperbilirrubinemia. En el contexto de UCI se empleará para evaluar la disfunción orgánica la escala *Sepsis related Organ Failure Assessment* (SOFA), y se identificará la sepsis cuando exista un cambio agudo en el puntaje total de dos o más puntos consecuentes a la infección.

6. Síndrome de choque séptico: Se define cuando están presentes los tres elementos siguientes:

- a. Sepsis (como se definió anteriormente).
- b. Hipotensión arterial que no responde a líquidos más requerimientos de vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg en ausencia de hipovolemia.
- c. Lactato sérico > 2 mmol/L

Criterios de ingreso en una unidad de cuidados intensivos

1. Disnea creciente. Taquipnea sostenida (frecuencia respiratoria > 25 respiraciones/minuto).
2. Uso de músculos accesorios de la respiración, tiraje intercostal o subcostal.
3. Oximetría de pulso con saturación de oxígeno ≤ 92 %.
4. Estertores húmedos o secos en aumento. Cianosis.
5. Necesidad de ventilación artificial mecánica.
6. Taquicardia persistente > 120 latidos/minuto. Ruidos cardiacos apagados.
7. Hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg). Síndrome de choque.

8. Asociación con enfermedades crónicas descompensadas (diabetes *mellitus*, asma bronquial, cardiopatías, enfermedad drepanocítica, hepatopatías crónicas, enfermedad renal crónica, entre otras).
9. Toda gestante o puérpera con una afección que por su gravedad requiera ingreso en cuidados intensivos y en la que, además, exista confirmación de infección por coronavirus COVID-19.
10. Lactato elevado (superior a 2 mmol/L).
11. Elevación de la creatinina.
12. Manifestaciones gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, diarreas).
13. Trastornos del nivel de conciencia (confusión, desorientación).
14. Presencia de complicaciones.

Importante: Todas las embarazadas con neumonía ingresarán en una unidad de cuidados intensivos.

Exámenes complementarios iniciales

- Hemograma con diferencial
- Coagulograma completo. Conteo de plaquetas
- Eritrosedimentación
- Proteína C reactiva
- Química sanguínea (glucemia, creatinina, urea, TGP, TGO, bilirrubina, LDH, CK, dímero D, ionograma, gasometría y lámina periférica)
- Rayos X de tórax. Se debe considerar durante el embarazo cambios que pueden estar presentes y provocar interpretaciones erróneas: aparente cardiomegalia [incremento del diámetro transversal, aumento de aurícula izquierda (vista lateral), incremento de la trama vascular, rectificación del borde cardíaco izquierdo, efusión pleural postparto (lado derecho)]. Por otra parte, en una paciente deshidratada las manifestaciones radiológicas iniciales pueden no corresponder con la gravedad del cuadro.
- Electrocardiograma (ECG)

Principales diagnósticos diferenciales

- Infección por influenza A
- Resfriado común
- Influenza aviar A (H7N7, H5N1)

- Otras infecciones virales respiratorias
- Dengue
- Neumonía extrahospitalaria
- Tuberculosis pulmonar

Complicaciones

- Neumonía viral, mixta o bacteriana secundaria
- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)
- Síndrome de choque
- Insuficiencia cardíaca, arritmias, elevación de troponinas, probable miocarditis
- Arritmias
- Insuficiencia renal
- Síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO).
- Descompensación de una enfermedad crónica asociada.

Recomendaciones terapéuticas

Principios generales

- Se recomienda que los casos confirmados de SARS-CoV-2 sean ingresados y manejados en las instituciones designadas, de acuerdo con el procedimiento de actuación emitido por el Ministerio de Salud Pública de Cuba. En el caso particular de la paciente obstétrica, todas ingresarán en salas de aislamiento respiratorio o de cuidados intensivos, si la gravedad de la afección lo requiere.
- Se ha observado en los pacientes que presentan un cuadro grave de la enfermedad una progresión de unos 10 - 15 días tras el inicio de síntomas hasta presentar SDRA, por lo que se requiere, al existir signos de gravedad, el ingreso precoz en una unidad de cuidados intensivos.

Paso 1. Recepción y medidas iniciales

1. El objetivo es que lleguen al servicio cumpliendo con las medidas de traslado establecidas. Todo el sistema (circuito de traslado) debe estar señalizado, con indicación del flujo, y con vías expeditas de entrada y salida hacia la sala de internamiento.

2. Aislamiento estricto de la paciente, de ser factible en cuarto individual o con una separación entre camas de al menos de 2 metros. Cada enferma debe usar mascarilla protectora (nasobuco). Se reporta la paciente como crítica o grave.
3. Examen clínico exhaustivo que incluya vía aérea, respiración, circulación, búsqueda de signos de alarma y diagnóstico diferencial (A: vía aérea, B: respiración, C: circulación y D: diagnóstico diferencial). Se evalúa la comorbilidad.
4. Se realizará una primera evolución al ingresar, donde se plasmen el cronopatograma, interrogatorio y examen físico, la estrategia diagnóstica y terapéutica, el pensamiento del equipo médico, y se emita un pronóstico.
5. En todo momento se cumplirán las medidas de aislamiento y medidas de protección del personal médico, de enfermería y auxiliar. No se permitirán acompañantes ni visitas a partir de su entrada en el sistema. Se debe limitar el número de profesionales que atienden al enfermo al mínimo imprescindible.
6. Reposo 45° cefálico, si no hay choque o hipotensión.
7. Oxigenoterapia continua; se comenzará a 5 L/min con la meta de una $SpO_2 \geq 92\% - 95\%$ en mujeres embarazadas; en otros pacientes, el objetivo es una $SpO_2 \geq 90\%$.
8. Canalización de la vena periférica con trocar grueso para la administración de líquidos por vía intravenosa (IV). Se emplearán soluciones como ringer lactato y solución salina fisiológica. La estrategia es no emplear un aporte agresivo de líquidos (mantener normovolemia).
9. Colocación de monitor de parámetros fisiológicos. Oximetría de pulso permanente.
10. Signos vitales de inicio (frecuencia respiratoria, cardíaca, diuresis horaria, presión arterial, características del pulso, llene capilar, gradiente térmico, nivel de conciencia) y luego cada 1 hora en las pacientes reportadas como críticas, o según requiera la evolución médica.
11. Hoja de balance hidromineral estricta.

Paso 2. Evolución diaria y tratamiento de las complicaciones. Recomendaciones para el tratamiento

Evolución diaria

1. Se realizará una evolución matutina completa, donde se plasmará la evolución, signos vitales de 24 horas, balance hidromineral, complicaciones que se presenten, cumplimiento de la estrategia diagnóstica y terapéutica. Se empleará la escala SOFA para evaluar la

disfunción orgánica diariamente; se plasmará, además, la variación de la puntuación de esta escala con respecto al puntaje al ingreso y al día anterior, así como el consenso del equipo médico con la emisión de un pronóstico.

2. Si la gravedad de la paciente lo requiere, se procederá a realizar monitorización hemodinámica completa según los protocolos del servicio. La realización de abordaje venoso profundo, para medir la presión venosa central (PVC) y administrar medicamentos, es rutinaria en nuestras unidades, pero, salvo indicaciones precisas, no es la medida inicial. La colocación de líneas arteriales se empleará para medir la presión intraarterial en aquellas con inestabilidad hemodinámica, y obtener muestras de sangre para gasometría y otros exámenes en pacientes ventiladas con síndrome de distrés respiratorio agudo.
3. Como parte de la atención multidisciplinaria de este tipo de pacientes, en la evolución diaria de la mañana y las ulteriores, se realizará la evolución obstétrica integral. Se decidirá, en casos concretos, si hay que terminar con el embarazo o si la paciente debe recibir el tratamiento de una afección propia de las pacientes obstétricas, como trastornos hipertensivos del embarazo, sepsis puerperal o enfermedad tromboembólica.
4. Las pacientes reportadas como críticas se evolucionarán cada 1 hora y tantas veces como sea necesario. Se comentarán todos los exámenes complementarios, los posibles diagnósticos diferenciales, las complicaciones y su tratamiento, así como cambios en la terapéutica.
5. Se indicarán los exámenes complementarios requeridos: biometría hemática, estudios de la función hepática y renal, CK, LDH, dímero D, gasometrías arteriales, e ionogramas. Se debe considerar también la eritrosedimentación, proteína C reactiva, ECG, rayos X de tórax, estudios de coagulación, lactato sérico.
6. Tratamiento de la fiebre: el tratamiento de la fiebre no disminuye el tiempo de evolución de la enfermedad y puede enmascarar la presencia de complicaciones bacterianas asociadas. Sin embargo, se justifica su tratamiento por cuanto los síntomas acompañantes (taquicardia, polipnea, aumento de las pérdidas insensibles, cefalea, mialgias, artralgias) pueden simular signos de gravedad. No existe un patrón febril (curva térmica) específico. La fiebre incrementa los requerimientos de oxígeno (por cada grado centígrado que aumente la temperatura, lo hacen los requerimientos de oxígeno en un 13 %) y puede agravar alteraciones preexistentes cardíacas, neurológicas o respiratorias. Se recomienda:
 - Paracetamol: 0,5 - 1 gramo por vía oral (VO) cada 4 - 6 horas; dosis máxima: 4 gramos/día; no administrar por más de 5 días.

- Dipirona: 0,5 - 1 gramo por vía intramuscular (IM) por dosis.
 - No se empleará aspirina en menores de 18 años por riesgo de Síndrome de Reye; su uso excesivo en el tercer trimestre del embarazo se asocia a riesgo elevado de muerte fetal o neonatal y bajo peso.
7. En caso de neumonía bacteriana secundaria o neumonía mixta (viral/bacteriana), se cumplirá el tratamiento antibiótico establecido.
 8. En caso de vómitos, se emplearán los antieméticos habituales por vía parenteral [dimenhidrinato o metoclopramida, ambos categoría de riesgo en el embarazo (CRE) B] en las dosis habituales.
 9. Si se dispone de cánulas de oxígeno a alto flujo, se comenzará con 20 L/m hasta 60 L/m. En este caso se deben extremar las medidas por el riesgo de generar aerosoles. Comparado con la oxigenoterapia convencional, disminuye la necesidad de intubación; sin embargo, no es recomendada en pacientes con hipercapnia, inestabilidad hemodinámica y disfunción multiorgánica. De existir empeoramiento del cuadro o no existir mejoría en un corto periodo de tiempo (aproximadamente 1 hora), se debe realizar intubación y ventilación invasiva.
 10. Ventilación no invasiva [preferiblemente con ventilación con presión bifásica en la vía aérea (BIPAP) o soporte de presión], según los protocolos asistenciales empleados en las diferentes unidades de cuidados intensivos: Se recomienda en casos de SDRA leve o iniciales, pues es un procedimiento que genera aerosoles (extremar las medidas de seguridad) y, por otra parte, el riesgo de fracaso con este tratamiento es alto. De existir empeoramiento del cuadro o no existir mejoría en un corto periodo de tiempo (aproximadamente 1 hora), se debe realizar intubación y ventilación invasiva.
 11. Ventilación mecánica invasiva
Criterios de intubación:
 - Frecuencia respiratoria (FR) >35 respiraciones/minuto sostenida.
 - $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg con mascarilla de oxígeno. $\text{SaO}_2 < 90$ % con suplemento de oxígeno en altas concentraciones.
 - $\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg
 - Fatiga creciente con disminución del nivel de conciencia.
 - Síndrome de choque de cualquier causa.

Principios:

- Existen problemas con el manejo de la vía aérea en embarazadas: edema de la mucosa de las vías respiratorias superiores, propensión al sangramiento, disminución del calibre de la vía respiratoria, elevación del diafragma, mayor riesgo de broncoaspiración (considerar a la embarazada siempre como paciente con “estómago lleno”).
- Debe ser la intubación por vía orotraqueal (de no estar contraindicada) y debe ser realizada por el personal de mayor experiencia para limitar el tiempo del procedimiento. Hay que seguir una secuencia de intubación rápida y tomar todas las precauciones para evitar la transmisión por vía aérea del virus.
- A diferencia de otros pacientes, se deben evitar tubos endotraqueales de calibres superiores a 7,5 - 8,0, por el edema de la vía aérea y el mayor riesgo de sangrar de estas mujeres. Mantener presión del *cuff* la menor posible que permita un buen neumotaponamiento, sin fugas que interfieran la ventilación y aumenten la propagación (hasta 25 mmHg).
- Se debe evitar siempre que sea posible la aspiración de secreciones respiratorias, aerosoles, broncoscopia y lavado broncoalveolar. Si son impostergables, se incrementarán las medidas de protección del personal asistencial.

Tratamiento antiviral

Son numerosas las investigaciones en las que se ha evaluado la terapia antiviral efectiva, las cuales han tenido resultados no concluyentes. A continuación, se presentan diferentes alternativas.

Lopinavir/ritonavir

Preparados comerciales: presentación en comprimidos recubiertos (200/50 mg y 100/25 mg) y en solución oral 80/20 mg/mL. Según estudios de farmacocinética y farmacodinamia en mujeres embarazadas que reciben tratamiento con lopinavir-ritonavir en dosis de 400/100 mg dos veces al día, puede ser empleado en estas pacientes. El protocolo nacional recomienda Kaletra (200 mg Lopinavir - 50 mg Ritonavir) 2 cápsulas (o 5 mL de la solución) cada 12 horas VO por 30 días. Efectos adversos: frecuentes (diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia), infrecuentes (pancreatitis, prolongación del segmento QT del electrocardiograma).

Oseltamivir

Se ha recomendado su uso cuando exista una coinfección por influenza. Cápsulas 75 mg. Dosis de 75 mg -150 mg VO, 2 veces al día. En los pacientes graves se ha recomendado 150 mg 2 veces al día.

Esquema propuesto por el protocolo nacional

- Lopinavir/ritonavir (200/50 mg, 2 cápsulas dos veces al día por 30 días) + oseltamivir (150 mg, 2 veces al día). Añadir azitromicina 1 tableta de 500 mg diaria.
- Si hay infección tipo neumonía comunitaria: ceftriazona 2 g c/12h.
- Si hay posibilidad de estafilococos: vancomicina 1-2 gr c/12h.
- Anticuerpo Monoclonal Itolizumab (bbo 25 mg)

El protocolo nacional sugiere dosis de 200 mg (8 bulbos) en 200 ml de solución salina por vía IV a durar 2 horas en infusión. La dosis puede aumentar hasta 400 mg si fuera necesario para obtener mayor efecto clínico. Estas dosis estarían en los rangos 2,9 mg por kilo de peso y 5,7 kg de peso, respectivamente. La misma dosis puede ser repetida a los 5-7 días de la dosis inicial, según respuesta.

- Interferón α -2b recombinante (Heberón)

Producido por tecnología de ADN recombinante, tiene la capacidad de interferir la multiplicación viral dentro de la célula. Se ha planteado que este coronavirus disminuye la producción natural de interferón en el organismo humano y este fármaco es capaz de cubrir dicha deficiencia y fortalecer el sistema inmunológico. Se presenta en bulbos de 3,5 y 10 millones de unidades.

Su empleo en dosis de 5 millones de unidades más 2 mL de suero estéril por vía inhalatoria dos veces al día debe utilizarse solo si se dispone de habitación con presión negativa, por el riesgo de generar aerosoles y dispersión de la infección. Se recomienda administrar 3 millones de unidades por vía IM, tres veces por semana, durante cuatro semanas.

Reacciones adversas: casi siempre son reversibles y dependientes de la dosis. Pueden existir síntomas similares a la gripe, anorexia, pérdida de peso, letargia, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, alteraciones del gusto o visuales. Se ha descrito alteraciones psiquiátricas (depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional), mareo, alopecia, *rash*, mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético, inflamación y reacción en punto de inyección, fatiga, rigidez.

- Cloroquina

Ha mostrado actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2, pero los estudios en humanos no son concluyentes. Entre sus efectos adversos están cefaleas, náuseas, vómitos, diarreas, *rash*. El paro cardíaco es una reacción adversa grave, por lo que, si se emplea, debe realizarse seguimiento con electrocardiograma (ECG) (antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo). Otra reacción adversa es la toxicidad ocular. No debe emplearse en pacientes con arritmias cardíacas o bloqueos aurículo ventriculares y enfermedades de la retina. También no se recomienda asociar con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT en el ECG, como amiodarona, azitromicina, moxifloxacino. Debe ajustarse la dosis en casos de disfunción renal o hepática. En las pacientes obstétricas a partir de los 18 años de edad, con 50 o más kilogramos de peso, se debe emplear 500 mg dos veces al día por 7 días. En aquellas con menos de 50 kg, se debe usar esa dosis los dos primeros días y luego 500 mg una vez al día los siguientes cinco días. El protocolo nacional sugiere cloroquina (250 mg = 150 mg base) 1 tableta cada 12 horas por 10 días. Se considera CRE: C.

Otras medidas

- Profilaxis de la trombosis venosa profunda: Indicada siempre que no esté contraindicada, sobre todo en pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica (endometritis postparto, trauma o intervenciones quirúrgicas, infección, obesidad, edad superior a 35 años, reposo prolongado en cama e historia previa de enfermedad tromboembólica). La heparina no cruza la barrera placentaria, ni se excreta por la leche materna, y es de elección. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) pueden emplearse de manera segura en el embarazo. Sin embargo, la anestesia espinal o epidural debe posponerse al menos hasta 12-18 horas después de su administración y esperar otras 12 horas antes de una nueva dosis por el riesgo de hematoma. Por tal motivo, algunos protocolos recomiendan suspender su empleo en la semana 36 de gestación o antes, si existe la posibilidad de parto pretérmino. Se recomienda continuar con heparina no fraccionada (HNF) en dosis de 5000-10 000 U subcutánea c/12 horas, lo que permitiría la anestesia epidural y espinal. Se considera que el parto vaginal o la cesárea no se acompaña de sangramiento, si se suspende la HNF en dosis profiláctica 4-6 horas antes. En caso de dosis terapéuticas de HNF por enfermedad tromboembólica, se debe realizar el estudio de la coagulación en el preoperatorio y, de ser necesario, administrar sulfato de protamina. La operación

cesárea o parto vaginal no deben acompañarse de sangramiento, si ocurre más de 12 horas después de dosis profiláctica o 24 horas después de terapéuticas de HBPM. El intensivista puede restablecer la HNF o la HBPM a las 6 horas de un parto vaginal o a las 8-12 horas de una operación cesárea.

- Profilaxis del sangramiento digestivo alto (por úlceras de estrés, gastritis hemorrágica): Se emplearán los antagonistas de los receptores H2 como cimetidina, ranitidina (CRE: B). Puede emplearse omeprazol (CRE: C), así como sucralfato, en dosis de 1 gramo c/4-6 horas (CRE: B).
- Profilaxis y tratamiento de la neumonía asociada al ventilador: En casos ventilados, debe procederse según el protocolo específico para la prevención y tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.
- Profilaxis de las úlceras de presión: cambios posturales controlados y secuenciales, empleo de colchón antiescara en casos de encamamiento prolongado.
- Miopatía del enfermo crítico: fisioterapia muscular precoz, con movilización pasiva y activa, suspensión programada de la sedación.
- Nutrición: Se preferirá la nutrición enteral y, si no es posible cumplir los requerimientos energéticos y proteicos, se empleará una nutrición mixta o parenteral. Solo se limitará el aporte de nutrientes por vía enteral (oral o por sonda nasogástrica) de existir un íleo paralítico u otra contraindicación por esta vía. Considerar los requerimientos de vitaminas y minerales.
- Tratamiento hemodinámico: Se administrarán concentrados de glóbulos y plaquetas, según los protocolos establecidos en las diferentes UCI. Si existe compromiso hemodinámico o síndrome de choque séptico, se administrará volumen, drogas vasoactivas y antimicrobianos, según los protocolos asistenciales específicos.
- Uso de corticoides: No se ha demostrado que sean efectivos. Su uso prolongado o en dosis elevadas se asocia con efectos adversos, incluso infecciones oportunistas por diferentes microorganismos. En caso de pacientes con sepsis grave/choque séptico, pueden emplearse dosis bajas, sobre todo en aquellos con sospecha de insuficiencia suprarrenal que requieren vasopresores, sin respuesta a estos.
- No existe consenso sobre el empleo de antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno, al existir reportes de deterioro clínico en pacientes con enfermedad severa por COVID-19. La OMS sugiere no suspender tratamientos previos con estos fármacos, pero recomienda preferiblemente el empleo de paracetamol para tratar los síntomas relacionados con la infección.

Tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo

Modalidades recomendadas inicialmente: ventilación controlada luego de intubar. Puede emplearse ventilación asistido/controlada por volumen, con autoflujo, ventilación controlada por presión, ventilación controlada por volumen y regulada por presión, o ventilación con liberación de presión en la vía aérea (APRV, por sus siglas en inglés) en casos muy hipoxémicos.

Se debe proceder del siguiente modo:

1. Calcular el peso corporal ideal o predicho (PC) mediante la fórmula: $PC = 45,5 + 0,91$ (altura en cm – 152,4).

2. Ajustar los siguientes parámetros iniciales:

- Modalidad: ventilación asistida/controlada por volumen con *autoflow*, o usar el límite superior de presión moderno, para eliminar presión pico no deseadas y permitir presión meseta ≤ 28 cmH₂O.
- FiO₂ = 1,0 (disminuir siempre que sea posible por debajo de 0,6).
- FR = 20 respiraciones/minuto (puede iniciar con frecuencias inferiores del rango de 14-16 respiraciones/minuto).
- PEEP = 10 cmH₂O. Velocidad de flujo = 60 L/minuto.
- Volumen corriente (Vc) = 6 ml/kg de peso ideal (siempre que la presión meseta se mantenga por debajo de 28-30 mmHg. Disminuir el Vc en 1 ml/kg cada 2 horas hasta alcanzar 6 ml/kg).
- Relación inspiración - espiración (I:E) = 1:2 (rango 1:1 a 1:3). No invertir la relación I:E inicialmente.

3. Modificación de los parámetros iniciales:

- Disminuya el Vc en 1 ml/kg cada 1 hora hasta alcanzar 4,5 ml/kg (tiempo aproximado 2 horas).
- Ajuste la FR para lograr el volumen minuto (no pasar de 35 respiraciones/minuto).
- Modifique el Vc y la FR para alcanzar las metas del pH y la presión meseta.
- Ajustar el flujo inspiratorio a las demandas del paciente (usualmente 80 L/minuto).

4. Objetivo terapéutico: Se debe mantener la oxigenación arterial, FiO₂ y PEEP. El propósito de la ventilación es alcanzar una PaO₂ al menos entre 65 mmHg - 80 mmHg, o una saturación

de oxígeno de 90 % - 95 % en embarazadas en la oximetría de pulso. Para ello se requiere emplear diferentes combinaciones entre la FiO_2 y la PEEP, como se muestra en la [tabla 1](#).

Tabla 1 - Combinaciones entre FiO_2 y PEEP en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo para mantener una saturación de oxígeno entre 90 % - 95 %

	FiO_2 / PEEP	FiO_2 / PEEP	FiO_2 / PEEP	FiO_2 / PEEP	FiO_2 / PEEP	FiO_2 / PEEP	FiO_2 / PEEP
FiO_2	0,3	0,4	0,5 - 0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
PEEP en SDRA leve	5	5 - 8	8 - 10	10 - 12	12 - 14	14 - 18	20 - 24
PEEP en SDRA moderado/grave ¹	12 - 14	14 - 16	16 - 18	18 - 20	20 - 22	22 - 24	24

FiO_2 : Fracción inspirada de oxígeno, PEEP: Presión positiva al final de la espiración, SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

¹Alto potencial de reclutamiento

Si no se logra este objetivo con $FiO_2 = 1,0$ y $PEEP = 24$ cmH₂O, se suspenden los límites del V_c y la presión meseta, y se emplean niveles altos de PEEP.

5. Objetivo terapéutico: Se debe mantener la presión meseta por debajo de 28 cmH₂O. Hay que medir cada 4 horas y siempre que se realicen cambios en el V_c o la PEEP. Si la presión meseta es menor de 25 cmH₂O, se debe incrementar V_c en 0,5 - 1,0 ml/kg. Si es mayor de 28 cmH₂O, hay que disminuir el V_c a 5 ml/kg y, de mantenerse así, disminuir, incluso, a 4 ml/kg. Debe mantenerse la presión transpulmonar o *driving pressure* (Presión meseta – PEEP) por debajo de 15 cmH₂O para limitar la lesión pulmonar inducida por el ventilador.

6. Objetivo terapéutico: Mantener una $FR < 35$ respiraciones/minuto. Se debe ajustar la FR para mantener un pH entre 7,30 - 7,45. No debe ser superior a 35 respiraciones/minuto y no se debe incrementar la FR si la $PaCO_2$ es menor de 25 mmHg.

7. Objetivo terapéutico: Mantener un pH entre 7,30 - 7,45. Se deben realizar ajustes en la FR , administrar bicarbonato de sodio intravenoso o incrementar el V_c como se expone a continuación. Si el pH está entre 7,15 - 7,30, se debe incrementar la FR progresivamente entre 2 - 5 respiraciones/minuto hasta que sea el $pH \geq 7,30$ o la FR de 35 respiraciones/minuto. Si luego de alcanzar una FR de 35, el pH continúa por debajo de 7,30, se debe emplear infusión de bicarbonato de sodio (evite la administración rápida). Cuando se incremente la FR , se debe monitorear la PEEP intrínseca y la presión meseta. Si el pH permanece inferior a 7,15 con la infusión de bicarbonato de sodio, a pesar de mantener una FR de 35 respiraciones/minuto, considere incrementar el V_c en 1 ml/kg hasta que el pH sea de 7,15, aunque la presión meseta exceda 28 cmH₂O. Si el pH es $> 7,45$ y el paciente se encuentra controlado, hay que disminuir la FR progresivamente.

8. Sedación y relajación: Se debe emplear midazolam (ámpulas de 10 mg / 2 ml), el cual produce privación en el neonato, por lo que se considera CRE: D. La sedación puede producirse también con bolos de 1 mg - 2 mg IV y debe repetirse la dosis hasta el nivel deseado. La sedación continua puede asociarse a cuadros de delirio, por lo que se recomienda evitar esta forma de administración. Como alternativas pueden emplearse diazepam (ámpulas de 10 mg) en bolos de 10 mg IV (CRE: D) o propofol (ámpulas de 10 mg en 20 mL) en bolo inicial de 1-1,5 mg/Kg peso, seguido de infusión de 0,3 mg/Kg/hora, que puede incrementarse a 0,3 cada 10 minutos para mantener el nivel de sedación (CRE: B). Para evaluar el nivel de sedación se empleará la escala de Ramsay:

- Nivel 1: paciente ansioso y agitado
- Nivel 2: paciente cooperador, orientado y tranquilo
- Nivel 3: paciente dormido con respuestas a las órdenes
- Nivel 4: paciente dormido con breves respuestas a la luz y sonido
- Nivel 5: paciente dormido profundo, solo respuestas a estímulos dolorosos
- Nivel 6: no hay respuesta a estímulos dolorosos

Se considera:

- Insuficiente: nivel 1
- Óptimo: niveles 2 y 3
- Máximo aceptable: nivel 4
- Excesivo: niveles 5 y 6

La relajación se empleará solo en casos ventilados que luchan con el ventilador y que no respondan a los esquemas de sedación. La OMS recomienda no emplear rutinariamente el bloqueo muscular mediante infusión continua en pacientes con SDRA ligero o moderado ($PaO_2 / FiO_2 < 150$ mmHg). Según el protocolo nacional, de ser necesaria se usarán los relajantes musculares no despolarizantes, con preferencia el atracurio o el vecuronio y, en menor medida, el pancuronio. Se debe usar el menor tiempo posible y nunca por un periodo mayor de 48 horas.

Dosis:

Vecuronio: bolo 4 mg IV (0,07 mg/kg - 0,10 mg/kg). Infusión 3 mg/hora - 10 mg/hora (0,02 mg/kg/hora - 0,05 mg/kg/hora)

Atracurio: bolo 20 mg - 30 mg IV (0,4 mg/kg - 0,5 mg/kg). Infusión 20 mg/hora - 25 mg/hora (0,2 mg/kg/hora - 0,4 mg/kg/hora)

Pancuronio: solo en bolos 4 mg IV (0,06 mg/kg - 0,08 mg/kg)

9. Evitar la desconexión del paciente del ventilador por el peligro de desreclutamiento, pérdida de la PEEP y atelectasias.

10. Iniciar retirada de la ventilación mecánica cuando todos los criterios siguientes estén presentes: paciente que no esté recibiendo relajantes musculares, con $FiO_2 < 0,4$ y $PEEP < 8$ cmH₂O; presencia de esfuerzo inspiratorio; presión arterial sistólica > 90 mmHg sin soporte vasopresor. Se debe aplicar el proceso de “destete” aprobado en cada UCI, con el principio de que se trata de un proceso y no un suceso.

11. Maniobras de reclutamiento alveolar: Se requieren estudios sobre su aplicación en el embarazo, pero por el severo daño pulmonar en el SDRA se sugiere su realización precoz en casos que permanecen gravemente hipoxémicos, a pesar de un adecuado esquema de ventilación, realizada por personal con experiencia en este proceder. Pueden efectuarse también si la paciente se “desrecluta” (al desconectarse del ventilador, aspirar secreciones, cambio de tubo endotraqueal). Deben emplearse los protocolos establecidos en cada unidad de cuidados intensivos.

12. Ventilación en decúbito prono: No se empleará ventilación en decúbito prono en embarazos avanzados, laparotomía reciente, cirugía traqueal en las dos semanas previas, hipertensión intracraneal, fracturas pélvicas, vertebrales o torácicas, grave inestabilidad hemodinámica e hipertensión intraabdominal. Mejora la relación ventilación/perfusión, recluta las zonas pulmonares más dependientes, por lo que favorece la oxigenación. Además, optimiza la mecánica de la pared torácica y el drenaje de las secreciones. Cuando la PaO_2/FiO_2 es ≤ 150 , a pesar de administrar altas concentraciones de O₂, es necesario colocar al paciente en decúbito prono lo antes posible (precozmente) y ventilar al paciente en esta posición al menos 16 horas al día.

13. Ventilación con relación inversa (inversión de la relación inspiración/expiración (I/E): Prolonga el tiempo inspiratorio, por lo que se ha planteado que produce un mejor reclutamiento e intercambio de gases, así como disminuye el espacio muerto en comparación con la relación I/E normal (1:2). Se recomienda en el contexto de la ventilación con liberación de presión (APRV) en correspondencia con los protocolos de cada servicio.

14. Ventilación oscilatoria de alta frecuencia (HFOV): Como no se ha demostrado que aporte beneficios en relación con la ventilación convencional, no se recomienda en esta guía.

15. Aporte de líquidos IV: En aquellas pacientes con SDRA, la fluidoterapia estará encaminada a conseguir una precarga adecuada para optimizar el gasto cardíaco y el transporte de oxígeno. Aunque se prefiere mantener estos casos en la llamada “vertiente

seca", ello no significa provocar hipovolemia, que es mal tolerada en ventiladas con altos niveles de PEEP. Es preferible evitar el balance positivo de líquidos y restringir el aporte de estos para lograr una volemia adecuada, antes que emplear diuréticos.

16. Surfacen (surfactante pulmonar) (bulbos de 50 mg): Se recomienda instilar por el tubo endotraqueal la primera administración inmediatamente después de intubar a la paciente. La dosis será de 100 mg instilados por el tubo endotraqueal cada 8 horas.

Neumonía asociada a la infección por el COVID-19

Principio

Si se presenta un cuadro neumónico de posible etiología bacteriana asociado (mixto o secundario), deben administrarse antimicrobianos empíricos en la primera hora luego de obtener al menos dos hemocultivos y no esperar a llegar a una UCI (cefalosporinas de tercera generación).

Manifestaciones clínicas

Pueden existir síntomas generales (comienzo brusco con fiebre, toma del estado general, escalofríos) o respiratorios [tos, expectoración mucopurulenta o herrumbrosa (neumococo), disnea, dolor pleurítico, raramente hemoptisis]. Al examen físico puede haber taquipnea, taquicardia, aleteo nasal. Los signos de consolidación pulmonar (expansibilidad torácica disminuida, matidez a la percusión, vibraciones vocales aumentadas, estertores crepitantes) pueden existir, lo que sugiere una infección bacteriana asociada. Puede presentarse de forma atípica con tos seca persistente, cefalea, fiebre sin escalofríos, mialgias, artralgias, dolor torácico o una forma bronconeumónica con estertores crepitantes finos diseminados y polipnea. Existirán manifestaciones clínicas asociadas a las complicaciones e, incluso, síndrome de distrés respiratorio agudo.

Factores asociados a mortalidad por neumonía

1. Hallazgos en el examen físico: alteración de signos vitales, frecuencia respiratoria >30 respiraciones/minuto, hipotensión arterial y síndrome de choque, taquicardia sostenida (>120 latido/minuto), hipotermia o fiebre alta, alteración del estado mental o coma.
2. Alteraciones en los exámenes complementarios: insuficiencia respiratoria (hipoxemia o hipercapnia), rayos X de tórax (infiltrados multilobulares o rápidamente progresivos, presencia de cavitaciones), hemocultivo positivo, disfunción orgánica, hipoalbuminemia, insuficiencia renal aguda, infección polimicrobiana.

3. Antecedentes personales: comorbilidad asociada (diabetes *mellitus*, cardiopatías, enfermedad drepanocítica, anemia grave, desnutrición, VIH/sida, neoplasias), hospitalización reciente, comienzo nosocomial de la infección, inmunosupresión (incluyendo empleo de corticosteroides), presentación clínica con predominio de manifestaciones no respiratorias, terapia insuficiente o no apropiada, ventilación mecánica prolongada.

Diagnóstico

- Positivo: según antecedentes, cuadro clínico y exámenes complementarios, con énfasis en el estudio radiológico.
- Diferencial: entre los diferentes tipos de neumonía, así como con otras afecciones (insuficiencia cardíaca, atelectasia, infarto pulmonar, tuberculosis, neoplasia de pulmón, neumonitis alérgica o por fármacos, eosinofiliás pulmonares, vasculitis).
- Etiológico: entre 50 % y 60 % de los casos no se realiza. Es necesario apoyarse en los antecedentes clínicos y epidemiológicos, las manifestaciones clínicas, los estudios de laboratorio y microbiológicos.

Exámenes complementarios

- Hemograma con diferencial: Se han reportado casos con leucopenia o leucocitosis y linfopenia en la enfermedad por COVID-19, aunque en casos de infección bacteriana puede existir leucocitosis con desviación izquierda, así como disminución de la hemoglobina. Debe recordarse que en la fase final del embarazo y puerperio inmediato es común la presencia de leucocitosis. Lo importante no es una cifra aislada, sino la tendencia en exámenes sucesivos.
- Velocidad de sedimentación globular: Puede estar acelerada.
- Hemocultivos con antibiograma: Se recomienda realizar hemocultivos seriados en la primera hora antes de iniciar tratamiento con antibióticos si hay infección bacteriana sospechada o confirmada.
- Espustos bacteriológicos, tinción de Gram directo y cultivo de secreciones respiratorias.
- Estudio del líquido pleural en caso de pleuresía con derrame.
- Técnicas serológicas para gérmenes específicos (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, entre otros) si se considera.
- Rayos X de tórax: examen esencial para el diagnóstico. Puede evidenciar la presencia de infiltrados pulmonares, signos de consolidación, presencia de derrames pleurales, cavitación.

- Tomografía axial computarizada: Reservada para casos de lenta resolución, existencia de complicaciones.
- Marcadores de inflamación: proteína C reactiva, niveles de procalcitonina.
- Albúmina sérica: Puede estar disminuida.

Según la evolución de la paciente, se indicarán gasometría arterial, ionograma, perfil de función renal y hepática.

Tratamiento

Principios básicos: Los casos con neumonía ingresarán en una UCI, en cubículos aislados, donde se aplicarán protocolos de monitorización, control del medio interno, manejo de vía aérea, reanimación con líquidos, insuficiencia respiratoria aguda y ventilación artificial. Se recomienda reposo relativo, mantener un aporte nutricional adecuado, una correcta hidratación, oxigenación, analgesia si hay dolor pleurítico, medidas antitérmicas físicas y farmacológicas si hay fiebre elevada, y profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

Se recomienda el empleo de las siguientes dosis de los fármacos, según el Formulario Nacional de Medicamentos vigente de la República de Cuba:

Antimicrobianos: Iniciar el tratamiento empírico en la primera hora de diagnosticada la neumonía, luego de realizar, al menos, dos hemocultivos. Se pueden emplear los siguientes protocolos iniciales:

1. Cefalosporina de tercera generación (CRE: B), por ejemplo, ceftriaxone 1 gr -2 gr c/12 horas IV + macrólido (azitromicina 500 mg/día VO, CRE: B).
2. Amoxicilina / sulbactam (500 mg / 250 mg) cada 8 horas. Casos graves hasta 150 mg/Kg/día por vía IV (100 mg amoxicilina, 50 mg sulbactam) + macrólido (azitromicina).
3. Puede emplearse una quinolona respiratoria como levofloxacina (CRE: C), en lugar de los betalactámicos + macrólido (azitromicina).
4. Si hay sospecha de neumonía por *S. aureus* o evolución no favorable del cuadro respiratorio en las primeras 72 horas, se debe añadir vancomicina 15 mg/kg (1 gramo cada 12 horas) IV al tratamiento inicial. Puede emplearse teicoplanina (bulbo de 200 mg) en dosis de 1 bbo IV cada 12 horas por 4 días y después 1 bbo diario (CRE: C).

Consideraciones: El tratamiento antibiótico inicial se mantendrá durante tres días. Si la evolución clínica y radiológica es favorable, continuar hasta completar 7-10 días, independientemente de los resultados de los cultivos. Si la evolución es desfavorable, se

considerará cambiar la pauta inicial. Si en los cultivos se aísla un microorganismo específico, se procederá según la sensibilidad y respuesta clínica.

Otros antibióticos (segunda y tercera línea). Deben seguirse los siguientes principios:

1. Emplear carbapenémicos, otras quinolonas (ciprofloxacino), ureidopenicilinas (piperacilina-tazobactam como alternativa a los carbapenémicos) y aminoglucósidos, según los resultados de los cultivos microbiológicos y la evolución clínica. No se emplearán dosis únicas diarias de aminoglucósidos en embarazadas.
2. Las oxazolidinonas (linezolid) se reservan para casos de cepas de gérmenes Gram positivos (neumococos, enterococos, estafilococos) con resistencia comprobada a la vancomicina.
3. Otras cefalosporinas (CRE: B): ceftazidima (infecciones susceptibles, particularmente por *P. aeruginosa*), cefepima [infecciones por gramnegativos (incluidas *Pseudomonas*) y grampositivas (*S. aureus* y *S. pneumoniae* resistentes a antimicrobianos previos)].
4. Aztreonam (CRE: B): Para infecciones comprobadas por gramnegativos aerobios, incluyendo *P. aeruginosa*, si hay alergia grave a β -lactámicos y se precisa de estos antibióticos (alternativa a la ceftazidima, sinérgica con aminoglucósidos).
5. Lincosamidas (clindamicina; CRE: B): Alternativa a penicilinas y cefalosporinas si hay alergia comprobada a ellos en infecciones por estafilococos y estreptococos. Útil en infecciones graves por anaerobios (*B. fragilis*). Potencial riesgo de colitis pseudomembranosa.
6. Metronidazol (CRE: B): Si hay sospecha de infección por bacterias anaerobias.
7. Colistina (CRE: D): Reservada para infecciones graves resistentes a otros antibióticos (estratégico).

Conducta obstétrica

Principios generales:

- El objetivo principal es la preservación de la vida de la madre y del feto, pero debe primar siempre el criterio del bienestar materno y, por ende, la vida de la madre.
- En las gestantes se conformará un equipo de atención integrado por perinatólogo, infectólogo, microbiólogo, anestesiólogo obstétrico, neonatólogo y radiólogo con conocimiento de ecografía obstétrica.
- Se garantizará el estudio del bienestar fetal por cardiotocografía (CTG) y ecografía con flujometría *doppler*, dado el riesgo de establecimiento del retardo del crecimiento intrauterino. El CTG se realizará a partir de la semana 31.
- El tiempo y la forma del parto se individualizará en dependencia de la edad gestacional y la condición fetal.

- La cesárea se indicará por los criterios obstétricos establecidos y ante deterioro de la condición materna por choque séptico o síndrome de disfunción múltiple de órganos.
- Son insuficientes las evidencias sobre la lactancia materna; por tanto, se debe suspender la lactancia cuando la paciente tenga una condición crítica de la enfermedad.

La conducta pautaada será la siguiente:

- Pacientes con menos de 26 semanas de embarazo, se priorizarán los cuidados maternos y la conducta ante una emergencia será siempre en función de conservar la vida de la madre.
- En las pacientes entre 26 y 34 semanas puede utilizarse la maduración pulmonar, aunque debe ser evaluado por el equipo multidisciplinario. No debe esperarse a las 48 horas y no se justifica el uso de tocolíticos en espera de su efecto, ya que puede agravarse la condición materna. La dosis es betametasona 12 mg c/12 horas por vía IM en dos dosis.
- El manejo de las afecciones, como restricción del crecimiento o preeclampsia, se realizará según lo establecido. En pacientes con más de 34 semanas cumplidas se mantendrá una conducta expectante, con estudios del bienestar fetal y ecografía con flujometría *doppler* para evaluar el crecimiento fetal.
- Finalización de la gestación: No existe indicación de adelantar el parto o realizar cesárea. Si no hay criterios maternos o fetales que impliquen terminar la gestación precozmente, debe ser preferiblemente cuando la paciente se haya negativizado.
- En caso de trabajo de parto espontáneo, se dejará evolucionar y se abreviará el periodo expulsivo con fórceps, dado los riesgos de contaminación.
- Se realizará monitorización continua materna y fetal con temperatura, frecuencia respiratoria, cardíaca y SpO₂ durante el trabajo de parto, ya que hay evidencias de incremento del estado fetal intranquilizante o riesgo de pérdida del bienestar fetal.
- Se realizará manejo activo del alumbramiento, pero se preconiza el pinzamiento precoz del cordón.
- La vía para la extracción fetal será definida por la Comisión de Atención a la Materna Grave y realizada en las mejores condiciones posibles por el personal designado por la institución.
- Debe existir en la institución un salón aislado de parto y de operaciones específico para estas pacientes, que cumpla con los requisitos de seguridad normados.

Factores pronósticos del SARS-CoV-2 (según protocolo nacional)

- Presencia de comorbilidades.
- Complicaciones graves.
- Si LDH es ≤ 365 y PCR es < 412 , se asocia a mayor sobrevida.
- Si LDH es ≤ 365 y PCR es > 412 , se valora conteo de linfocitos. Si el porcentaje es $>14,7\%$, se asocia a sobrevida; si es menor, se asocia a casos fatales.
- Si LDH es > 365 , se asocia a casos fatales.

Criterios de alta clínica del caso confirmado según protocolo nacional

- Criterio clínico: La condición de la paciente es estable y afebril durante más de 3 días, respiración regular y frecuencia respiratoria normal, conciencia clara, habla no afectada y dieta normal.
- Criterio radiológico: Las imágenes de pulmón muestran una mejora significativa, sin signos de disfunción orgánica.
- Criterio de laboratorio: Hay dos pruebas consecutivas de ácido nucleico patógeno respiratorio negativas (al menos un día entre pruebas).

Responsabilidades

- El responsable de implantar el protocolo adaptado al servicio es el jefe de servicio de la UCI.
- Los responsables de garantizar el cumplimiento y aplicación de las disposiciones del presente documento son el vicedirector de asistencia médica, el vicedirector materno-infantil y el jefe de departamento de urgencias.
- El responsable de controlar el cumplimiento del protocolo es el director del hospital.

Control

- Todos los pasos realizados deben quedar reflejados en la historia clínica, para ser verificados. Se hará referencia a su empleo en la primera evolución, la discusión diagnóstica, en las evoluciones que requieran, en las rediscusiones, al existir complicaciones, en la epicrisis de traslado a otra sala.
- El jefe de servicio verificará de forma periódica el cumplimiento de las disposiciones de esta guía. Cualquier desviación de la misma debe notificarse y justificarse.

Literatura de referencia

- Caballero A, Caballero AD. Síndrome de distrés respiratorio agudo. En: Caballero A, Domínguez M, Pardo A, Abdo A, editores. *Terapia Intensiva*. 4ªed. La Habana: ECIMED; 2019: vol. 3 p. 132-81.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected - Interim Guidance. 28 January 2020 [citado: 13/03/2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
- Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9(2):E575. Doi: 10.3390/jcm9020575
- 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Doi: 10.1016/S0140-6736 (20) 30183-5
- Wax AS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth*. 2020 Feb 12. Doi: 10.1007/s12630-020-01591-x
- Villegas-Chiroque M. Pandemia de COVID-19: pelea o huye. *Rev Ev Exp Med*. 2020;6(1):3-4.
- Ríos-González CM. Implicancias del COVID-19, una nueva enfermedad producida por coronavirus. *Medicina Clínica y Social*. 2019;3(31):71-2.
- Jung SM, Akhmetzhanov AR, Hayashi K, Linton NM, Yang Y, Yuan B, et al. Real-Time Estimation of the Risk of Death from Novel Coronavirus (COVID-19) Infection: Inference Using Exported Cases. *J Clin Med*. 2020;9(2). Doi: 10.3390/jcm9020523
- Rajan R, Jarallah MAI, Dashti R. Cardiovascular complications of novel Wuhan Coronavirus (COVID-19) – A 2020 update. *J Cardiol Curr Res*. 2020;13(1). Doi: 10.15406/jccr.2020.13.00468
- Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Nat Rev Dis Primers*;5(1):18. Doi: 10.1038/s41572-019-0069-0.
- Hess DR, Kacmarek RM. Acute Respiratory Distress Syndrome. In: Hess DR, Kacmarek RM, editors. *Essentials of Mechanical Ventilation*. 3ªed. New York: McGraw-Hill Education; 2014 p. 177-88.

- España. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). 03 marzo 2020 [citado: 18/03/2020]. Disponible en: https://www.fundación.com/wp-content/uploads/2020/03/Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19-1.pdf
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020 Feb 12. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- Ralph R, Lew J, Zeng T, Francis M, Xue B, Roux M, et al. 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(1):3-17. Doi:10.3855/jidc.12425
- Ramos C. Covid-19: la nueva enfermedad causada por un coronavirus. *Salud Pública de México*. 2020;62(2):225-7. Doi: 10.21149/11276
- 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 Feb 15;395(10223):497-506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. Doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Organización Mundial de la Salud. Situation report-41. Coronavirus disease 2019. 01 March 2020. Ginebra: OMS; 2020. [citado: 18/03/2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d_2
- Xiao-Wei Xu, Xiao-Xin Wu, Xian-Gao Jiang, Kai-Jin Xu, Ling-Jun Ying, Chun-Lian Ma, 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. *BMJ*. 2020;368:m606. Doi: 10.1136/bmj.m606
- Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):69-71. Doi: 10.5582/bst.2020.01020
- Zuo M, Huang Y, Ma W, Xue Z, Zhang J, Gong Y, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill. *Chin Med Sci J*. 2020 Feb 27. Doi: 10.24920/003724
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: The Mystery and the Miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401-2. Doi: 10.1002/jmv.25678

- Salem AH, Jones AK, Santini-Oliveira M, Taylor GP, Patterson KB, Nilius AM, et al. No need for lopinavir dose adjustment during pregnancy: a population pharmacokinetic and exposure-response analysis in pregnant and nonpregnant HIV-Infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(1):400-8. Doi: 10.1128/AAC.01197-15
- Schmid MB, Fontijn J, Ochsenbein-Kölbl N, Berger C, Bassler D. COVID-19 in pregnant women. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 17. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30175-4
- Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 3. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30157-2
- Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *The Lancet.* 2020 Mar 03. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30157-2
- Liang T. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. Zhejiang: Zhejiang University School of Medicine; 2020.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Contribución de los autores

Albadio Pérez Assef. Concepción de la guía, coordinador del equipo de trabajo, revisión bibliográfica del tema, redacción del artículo y envío del manuscrito a la revista.

Hubert Blas Rivero Martínez. Revisión bibliográfica del tema, redacción del artículo.

Ricardo Pereda González. Revisión bibliográfica del tema, ejecución de revisión y correcciones al documento.

Andrés Breto García. Revisión bibliográfica del tema, ejecución de revisión y correcciones al documento.

Mercedes Piloto Padrón. Revisión bibliográfica del tema, ejecución de revisión y correcciones al documento.

Regino Oviedo Rodríguez. Revisión bibliográfica del tema, ejecución de revisión y correcciones al documento.

Entre las entidades que prestigian y avalan este protocolo se encuentran:

- Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias
- Sociedad Cubana de Ginecología y Obstetricia
- Programa Materno Infantil

¹*Albadio Pérez Assef*. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Especialista de segundo grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Jefe del Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias.

Hubert Blas Rivero Martínez. Especialista de primer grado en Medicina Interna. Profesor asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Miembro del Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias. Correo electrónico: hubert.rivero@infomed.sld.cu

Ricardo Pereda González. Especialista de primer grado en Medicina Interna y segundo grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Miembro del Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias. Correo electrónico: pereda.gonzalez@infomed.sld.cu

Andrés Breto García. Especialista de primer grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Presidente de la Sociedad Cubana de Ginecología y Obstetricia. Correo electrónico: abrito@infomed.sld.cu

Mercedes Piloto Padrón. Máster en Ciencias. Especialista de segundo grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Presidenta de la Sociedad Científica Cubana para el Desarrollo de la Familia (SOCUDEP). Correo electrónico: mercipad@infomed.sld.cu

Regino A. Oviedo Rodríguez. Máster en Ciencias. Especialista de segundo grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Correo electrónico: reginoa.oviedo@infomed.sld.cu