

## Daño Colateral en el Tratamiento de Pacientes con COVID-19

Isea Dubuc, José Octavio<sup>1</sup>, Morillo Silvera, Luis Carlos<sup>1</sup> , Carballo Ocanto, Martín<sup>2</sup>, Gómez, María<sup>3</sup>, Rebolledo Tovar, Joan Manuel<sup>3</sup> , Rojas, Yennifer<sup>3</sup>, Figueredo, Carmen Yesenia<sup>3</sup>, López Escalante, María Carolina<sup>4</sup> .

### Resumen

A finales del año 2019 se desarrolla la pandemia de COVID-19, una enfermedad infecciosa causada por un virus previamente no identificado, que produjo consecuencias catastróficas a nivel mundial. Los reportes epidemiológicos mostraron que después de adquirir la infección, la mayoría de las personas experimentan enfermedad leve sin complicaciones, sin embargo, muchos de los pacientes, requirieron hospitalización. Durante los años 2020 a 2022, fueron evaluados en nuestra institución cerca de 1800 pacientes. Dentro del arsenal terapéutico, fueron utilizados equipos de ventilación mecánica invasiva y no invasiva y medicamentos que incluyeron: antivirales, oxígeno, sedantes, antibióticos, anticoagulantes, protectores gástricos, analgésicos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensores, antipsicóticos, analgésicos, hemoderivados, colchicina, esteroides, fibrinolíticos y anticuerpos contra interleucina 6: tocilizumab, suplementos vitamínicos entre otros. De igual manera fueron utilizados, catéteres venosos y arteriales, tubos endotraqueales, sondas nasogástricas y de aspiración, tubos de drenaje, sondas vesicales y colocación en posición prona en aquellos pacientes con hipoxemia severa. La terapéutica no estuvo exenta de complicaciones. Nuestro objetivo es hacer del conocimiento a la comunidad médica de algunos pormenores de estos eventos ocurridos tanto en la sala de hospitalización como en la unidad de cuidados intensivos COVID, no atribuidos a efectos directos perjudiciales del virus, sino, a las consecuencias de los tratamientos aplicados.

**Palabras clave:** COVID, COVID-19, pandemia, distress respiratorio del adulto.

## Collateral Damage in the Treatment of Patients with COVID-19

### Abstract

At the end of 2019, the COVID-19 pandemic developed, an infectious disease caused by a previously unidentified virus, which produced catastrophic consequences worldwide. Epidemiological reports showed that after acquiring the infection, most people experience mild illness without complications, however, some of the patients required hospitalization. Through the years 2020 to 2022, about 1800 patients were evaluated at our institution. Within the therapeutic arsenal, invasive and non-invasive mechanical ventilation and medications were used, included: antivirals, oxygen, sedatives, antibiotics, anticoagulants, gastric protectors, analgesics, lipid lowering drugs, antiarrhythmics, diuretics, antihypertensives, antipsychotics, analgesics, blood products, colchicine, steroids, fibrinolytics and antibodies against interleukin 6: tocilizumab, vitamins, among others. Similarly, venous and arterial catheters, endotracheal tubes, nasogastric, suction and drainage tubes, bladder catheters and prone positioning were used in patients with severe hypoxemia. The therapy was not exempt of complications. Our objective is to make awareness in the medical community of some the details of these events that occurred both in the hospitalization ward and in the COVID intensive care unit, not attributed to direct harmful effects of the virus, but to the consequences of the treatments applied.

**Keywords:** COVID, COVID-19, pandemic, adult respiratory distress.

<sup>1</sup>Servicio de Neumología del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Infectología del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. <sup>3</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, COVID-19 del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Autor Correspondiente: José Octavio Isea Dubuc. Email: joisdu13@gmail.com

Recibido: 15/07/23 - Aceptado: 01/09/23

**“Una rebanada de pan untada con mantequilla caerá siempre, con la parte untada hacia abajo”.**

**“Si algo malo pudiese suceder, sucederá”**

### **Ley de Murphy**

## **Introducción**

A finales del año 2019 se desarrolla la pandemia de COVID-19, una enfermedad infecciosa causada por un virus previamente no identificado, que produjo consecuencias catastróficas a nivel mundial.<sup>1,2</sup>

Los reportes epidemiológicos mostraron que después de adquirir la infección, la mayoría de las personas experimentan enfermedad leve sin complicaciones, sin embargo, algunos de los pacientes, requirieron hospitalización por neumonía e insuficiencia respiratoria aguda severa.<sup>3</sup>

Se observó que 80% de los pacientes se recuperaron sin requerir tratamiento hospitalario, el 15% desarrolló enfermedad severa, y el 5% presentó síndrome de *distress* respiratorio del adulto (SDRA) que requirió admisión y tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI), uso ventilación mecánica, estancia hospitalaria prolongada y tuvieron alto riesgo de mortalidad.<sup>4</sup>

Durante los años 2020 a 2022 fueron evaluados en nuestra institución cerca de 1800 pacientes. Dentro del arsenal terapéutico fueron utilizados equipos de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, colocación en posición prono en aquellos pacientes con hipoxemia severa<sup>5</sup> y medicamentos que incluyeron: antivirales, oxígeno, sedantes, antibióticos, anticoagulantes, protectores gástricos, analgésicos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensores, antipsicóticos, analgésicos, hemoderivados, colchicina, esteroides, fibrinolíticos y anticuerpos contra IL-6, suplementos vitamínicos, entre otros.<sup>1,3</sup> De igual manera fueron utilizados, catéteres venosos y arteriales, tubos endotraqueales, sondas nasogástricas y de aspiración, tubos de drenaje, y sondas vesicales.<sup>1,3</sup>

La terapéutica no estuvo exenta de complicaciones. Nuestro objetivo es hacer conocer a la comunidad médica de algunos pormenores de estos eventos

ocurridos tanto en la sala de hospitalización, como en la UCI COVID, no atribuidos a efectos directos perjudiciales del virus, sino, a las consecuencias de los tratamientos aplicados.

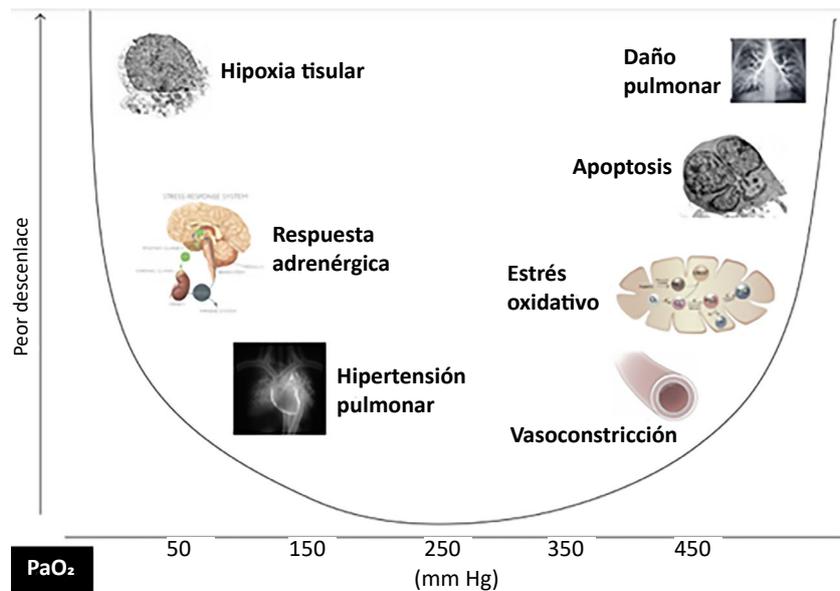
## **Efectos de los sedantes para la intubación:**

En terapia intensiva fueron utilizados al momento de la inducción, para la intubación la combinación de Propofol y Midazolam, asociados o no con relajantes musculares tipo Rocuronium.<sup>6</sup> Se observó en la mayoría de los pacientes, que al utilizar la combinación de Propofol y Midazolam estos presentaron hipotensión severa con presión arterial media menor a 60 mmHg, siendo necesario el uso de vasopresores tipo Norepinefrina.<sup>7,8</sup> De igual manera, hubo empeoramiento en la oxigenación, en probable relación con alteración de la relación ventilación perfusión (V/Q) inducida por la hipotensión,<sup>6</sup> en un alveolo previamente dañado por inflamación y trombosis producida por la infección viral concomitante, además de la posible reducción del retorno venoso con la aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP)<sup>6</sup> La duración de la hipotensión y la hipoxemia, en la mayoría de los casos, fue de varias horas.<sup>6</sup> El Propofol es un agente anestésico y sedante que reduce la actividad cerebral y la conciencia.<sup>7</sup> Uno de los efectos más comunes del Propofol es la hipotensión, por su propiedad de dilatar los vasos sanguíneos y disminuir la presión arterial<sup>7</sup>. El Midazolam, otro agente sedante utilizado, disminuye la conciencia y la actividad cerebral, y puede generar hipotensión a dosis altas o cuando se combina con otras drogas depresoras del sistema nervioso central (SNC).<sup>8</sup>

**Comentario:** Ante estos resultados de hipotensión *cuasi* universal al inducir sedación y anestesia con Propofol y Midazolam, sería conveniente utilizar Ketamina,<sup>6</sup> agente anestésico que no produce mayores cambios hemodinámicos, con la intención de evitar estos efectos adversos, y, ser cuidadosos con la aplicación de alta ventilación o PEEP elevado al intubar el paciente.<sup>6</sup>

## **Hiperoxia:**

Una gran parte de los pacientes desarrollaron injuria



**Figura 1:** Esquema de disociación de de oxígeno y desenlaces. Extraída de: Jean-Louis Vincent, Fabio Silvio Taccone, Xinrong He, "Harmful Effects of Hyperoxia in Postcardiac Arrest, Sepsis, Traumatic Brain Injury, or Stroke: The Importance of Individualized Oxygen Therapy in Critically Ill Patients", Canadian Respiratory Journal, vol. 2017, Article ID 2834956, 7 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2834956>

pulmonar aguda y *distress* respiratorio por la inflamación viral.<sup>9</sup> Estos pacientes presentaron hipoxemia refractaria, requiriendo altas fracciones inspiratorias de oxígeno, superiores al 60%, lo que corresponde aproximadamente a una presión alveolar de oxígeno de 350 mmHg, a través de dispositivos de ventilación invasiva y no invasiva, con el objetivo de mantener una saturación igual o mayor al 90%.<sup>9,10</sup> Este rango muchas veces no fue alcanzado, ameritando fracciones inspiradas mayores a los de tolerancia de toxicidad, por tiempo prolongado, que generó afectación alveolar adicional por la hiperoxia.<sup>10</sup> Al no disponer de máquinas de oxigenación extracorpórea, muchos enfermos fueron sometidos a fracciones inspiradas de oxígeno muy elevadas, que pudieron agravar la inflamación pulmonar inicialmente inducida por la infección viral.<sup>11</sup>

**Comentario:** El uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en etapas precoces, reduce la toxicidad inducida por la hiperoxia y el daño producido por los ventiladores mecánicos.<sup>11</sup> Existen controversias en cuanto a su uso y la reducción de la mortalidad a los 30 días.<sup>9,10</sup>

### Daño pulmonar generado por los dispositivos de ventilación:

Es conocido que los ventiladores mecánicos pueden

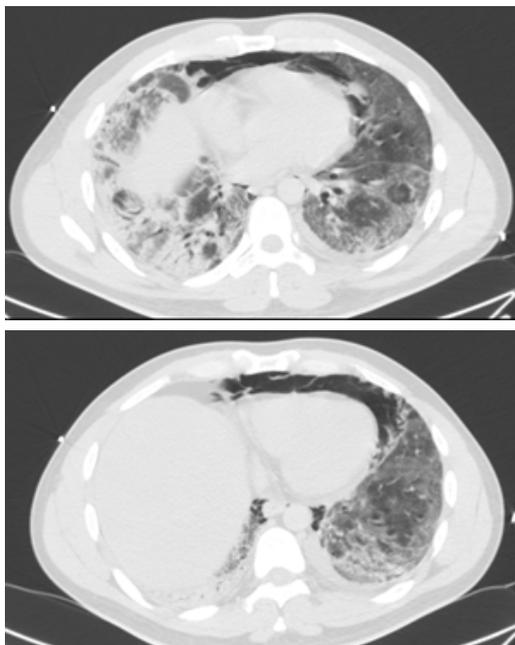
generar injuria alveolar, esto es debido a la generación de altas presiones dentro del alveolo.<sup>12</sup> Las presiones alveolares superiores a 30 mmHg pueden producir barotrauma. El atelectrauma y el biotrauma se genera por el colapso y distensión intermitente del alveolo. Además, se producen cambios en el microbioma con traslocación bacteriana y mayor inflamación alveolar.<sup>12,13</sup>

Por otra parte, los pacientes con respiración espontánea y daño alveolar, con alteración en la *compliance*, deben generar presiones pleurales inspiratorias que pueden ser muy negativas, esto es menos de 15 a 20 mmHg.<sup>12</sup> Si sumamos la presión alveolar que aplicamos mediante dispositivos de ventilación invasivos o no invasivos, por ejemplo 13 o 15 mmHg de presión positiva a nivel alveolar añadido a la presión generada por el paciente, esto es -15 o -20 mmHg de presión negativa pleural, entonces, la presión transpulmonar será +20 mmHg de presión alveolar que corresponde a la ejercida por el dispositivo - (-20) pleural, esto es 40 mmHg.<sup>12,13</sup> Estas presiones elevadas pueden generar barotrauma, que se expresa clínicamente en: enfisema intersticial, enfisema mediastinal, neumotórax, neumopericardio o enfisema subcutáneo.<sup>12,13</sup>

**Comentario:** Ante la reducción de la *compliance* pulmonar, es necesario utilizar altas presiones para vencer la resistencia de un lecho alveolar afectado



**Figura 2, 3 y 4:** Radiografías de tórax en proyección antero-posterior, se observa enfisema intersticial, enfisema subcutáneo, neumoperitoneo y neumotorax.



**Figura 5 y 6:** Tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución, corte axial, se observa neumopericardio.

por endotelitis y alveolitis.<sup>12</sup> Es probable que al tener un pulmón muy inflamado, la intubación precoz y la sedación pudiese prevenir el daño pulmonar infligido por la presión transpulmonar generada por la sumatoria de la presión alveolar o meseta menos la presión pleural.<sup>12,13</sup>

### **Irritación de mucosas y lesiones producidas por oxígeno e interfases:**

Observamos como la aplicación de oxígeno mediante máscaras, cánulas de alto flujo u otros tipos de dispositivos de ventilación mecánica sin humidificación, produjeron irritación bucal, tos refractaria, sequedad faríngea y ulceraciones en lengua, fosas nasales y

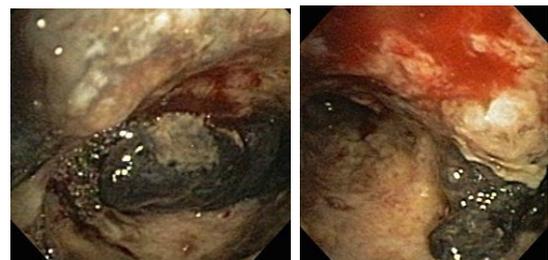
paladar.<sup>14</sup> De igual manera, las máscaras oro-nasales para ventilación, generaron lesiones de la piel en boca y en el puente nasal<sup>14</sup>, como puede observarse en las figuras 7, 8, 9 y 10. Ocurre el trauma generado por las sondas de aspiración a través del tubo endotraqueal, que pueden producir lesiones severas en mucosa traqueal con sangramiento, esfacelo y ulceraciones<sup>15,16</sup>, como se demuestra en las figuras 11 y 12.



**Figura 7 y 8:** Se evidencian imágenes de pacientes con lesiones necróticas en puente nasal y labios.



**Figura 9 y 10:** Imágenes de pacientes con lesiones en velo del paladar y puente nasal



**Figura 11 y 12:** Imágenes de pacientes con esfacelo y lesiones en mucosa traqueal y bronquial.

### Obstrucción de los tubos traqueales por coágulos o fragmentos de mucosa:

Los pacientes con infección por COVID-19, que estuvieron hospitalizados recibieron anticoagulación con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y anticoagulantes directos.<sup>17</sup> El trauma mucoso y el sangrado originado por las sondas de aspiración y la irritación generada por altas concentraciones de oxígeno inspirado, generan coágulos y lesiones en la mucosa, estos pueden obstruir los tubos oro traqueales y traqueostomos<sup>18,19</sup> como puede observarse en las figuras 13 y 14.

**Comentarios:** Es imprescindible el uso de protectores nasales al colocar máscaras para ventilación que eviten la presión sobre el dorso de la nariz y el cartílago.<sup>14</sup> De igual manera deben utilizarse dispositivos con humidificador en cualquier modalidad de asistencia ventilatoria y de oxigenación.<sup>15</sup>

También deben realizarse las aspiraciones con suavidad y solo de ser requeridas, para evitar el trauma repetido sobre las mucosas.<sup>16,17</sup>

### Sobre hidratación:

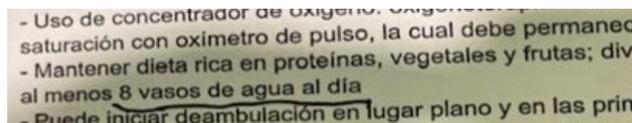
Algunas recomendaciones indicadas fue la del consumo de abundantes líquidos y agua. En algunos casos, esta conducta generó hiponatremia,<sup>20</sup> marcha atáxica, caídas y trauma con fracturas óseas y hematomas cerebrales como se observa en las figuras 15,16,17 y 18.<sup>20,21</sup>

La recomendación indiscriminada en cuanto a la ingesta abundante de líquidos con la presunta finalidad de hacer más fluidas las secreciones y mantenerse hidratado



**Figuras 13 y 14:** Se evidencian imágenes tubos oro-traqueales obstruidos.

podieron ser nocivas, es por ello que la hidratación debe individualizarse.<sup>22</sup> Además, la sobrecarga hídrica conlleva a un aumento en la mortalidad y/o morbilidad de los pacientes, ya sea por aumento de la estancia hospitalaria, ventilación mecánica prolongada, edema pulmonar, etc.<sup>23</sup>



**Figura 15:** Imagen de indicaciones médicas donde resalta la ingesta de al menos 8 vasos de agua diarios.



**Figura 16:** Tomografía computarizada de cráneo, corte axial, se observa hemorragia cerebral intraparenquimatosa parieto-occipital izquierdo.

ELECTROLITOS EN SUERO		
SODIO*	126,0	Bajo
POTASIO*	3,70	
CLORO EN SUERO*	96,2	Bajo

**Figura 17:** Laboratorios de un paciente donde se evidencia hiponatremia moderada



**Figura 18:** Radiografía de pelvis centrada en pubis, se evidencia fractura intertrocantérica de fémur izquierdo.

En el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el índice de agua pulmonar extravascular y el índice de permeabilidad vascular pulmonar medidos por termodilución transpulmonar, reflejan el grado de lesión pulmonar.<sup>24,25</sup> En comparación con los pacientes con SRDA sin COVID-19, los pacientes con COVID-19 tenían una mecánica pulmonar similar, pero valores más altos de índice de agua pulmonar extravascular y, de índice de permeabilidad vascular pulmonar desde el comienzo de la enfermedad. Esto se asoció con una peor oxigenación y mayor requerimiento de posicionamiento prono y uso de ECMO.<sup>24,25,26</sup>

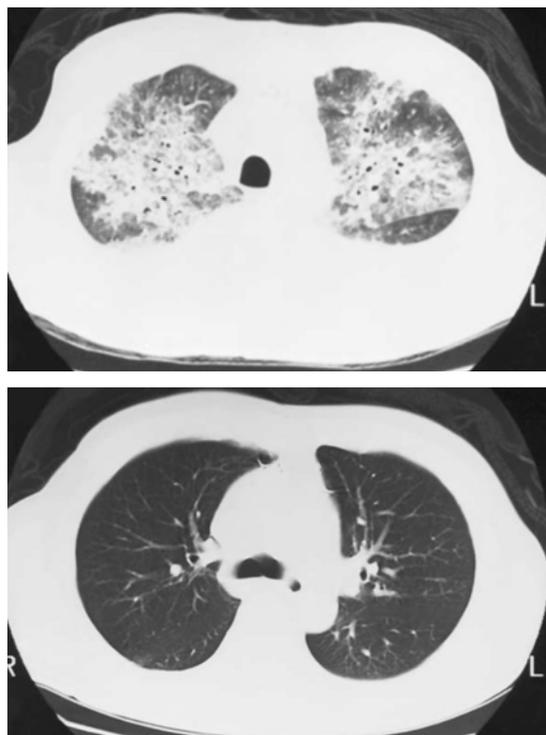
**Comentarios:** Las pérdidas insensibles de agua son aproximadamente 1 litro en condiciones normales: las pérdidas por orina y heces pueden ser cuantificadas y los requerimientos deben individualizarse a objeto de evitar toxicidad por agua cuando la osmolaridad disminuye por dilución de los electrolitos, generando hiponatremia, muy mal tolerada en el adulto mayor.<sup>20,22,23</sup>

### Uso de antiarrítmicos como Amiodarona:

La Amiodarona puede generar toxicidad ocular, tiroidea y pulmonar.<sup>27</sup> La afectación por el COVID-19 predispone a mayor riesgo de sufrir toxicidad pulmonar.<sup>28</sup>

La Amiodarona es un agente antiarrítmico utilizado frecuentemente en el tratamiento de diversas taquiarritmias;<sup>27</sup> uno de los efectos secundarios más temidos de la Amiodarona es la toxicidad pulmonar, con una incidencia del 5-7%, la cual es una entidad de difícil diagnóstico debido a lo inespecífico de sus síntomas, ya que puede semejar cualquier entidad.<sup>27,28</sup>

Dentro de los efectos tóxicos de la Amiodarona a nivel pulmonar, se incluyen el desarrollo de SDRA, neumonía organizada, fibrosis pulmonar, daño alveolar difuso, neumonitis, entre otros.<sup>29,30</sup> Es un diagnóstico de exclusión, donde la tomografía computarizada de tórax es una herramienta útil para el diagnóstico.<sup>31</sup> Los hallazgos relacionados con la exposición a Amiodarona están bien definidos, e incluyen cambios pulmonares parenquimatosos, engrosamiento septal, fibrosis intersticial, opacidades intersticiales, alveolares y pleuroparenquimatosas.<sup>31,32</sup> A diferencia de otras

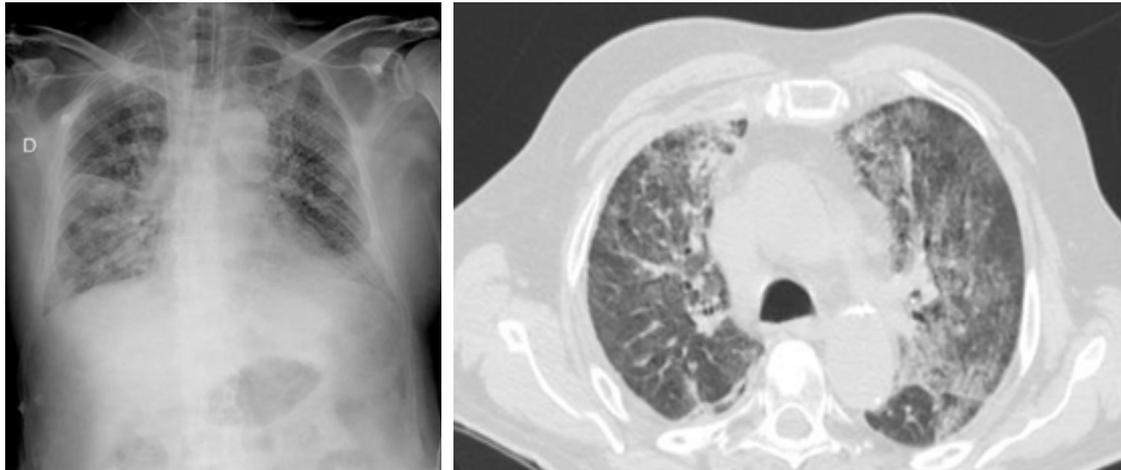


**Figuras 19 y 20:** Tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución, corte axial, se observa toxicidad inducida por Amiodarona antes (Figura 19) y después (Figura 20) de suspenderla.

lesiones pulmonares por medicamentos, a menudo se presentan con patrones asimétricos, ya sea de manera difusa o infiltrados irregulares.<sup>31,32</sup> La interrupción de la Amiodarona es el tratamiento primario.<sup>29,30</sup>

Por otra parte, es importante recordar que dentro de las complicaciones del uso de amiodarona se encuentran: disfunción tiroidea como hipo o hipertiroidismo que se presenta hasta en el 20% de los pacientes; también, la toxicidad hepática puede presentarse hasta en un 25% de los pacientes, con aumento de aminotransferasas, Hepatitis, e incluso insuficiencia hepática.<sup>27,29</sup>

**Comentarios:** El uso de Amiodarona debe ser estrictamente individualizado por la alta toxicidad pulmonar en pacientes afectados de esta enfermedad viral.<sup>27-29</sup> En pacientes con fibrilación auricular que no revierte con Amiodarona, esta debe ser suspendida. Debe considerarse toxicidad pulmonar en aquellos pacientes que reciben la droga y presentan nuevos infiltrados en Rx o en la tomografía.<sup>28,31,32</sup>



**Figuras 21 y 22:** Radiografía de tórax, proyección antero-posterior y tomografía computarizada de tórax, corte axial, en paciente con infección por *Pneumocystis jirovecii*

### Uso de esteroides:

El desconocimiento de una enfermedad nueva, hizo posible el abuso de esteroides ante un escenario de desesperanza, por la gravedad de lo que se estaba enfrentando.<sup>33</sup> Al observar al paciente con deterioro clínico, hipoxia severa, agravamiento del infiltrado pulmonar y el incremento en los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva e IL-6, estos datos pueden ser falsamente interpretados “tormenta de citoquinas”, y utilizar de manera equívoca Metilprednisolona de 250 mg IV por varios días.<sup>33</sup> Esto generó hiperglicemia, y probablemente, peor desenlace, bien debido a exacerbación de la afectación viral o el desarrollo de infecciones oportunistas como por *Pneumocystis jirovecii*, *Candida*, entre otras.<sup>33</sup> La estrongiloidiasis puede ocurrir en pacientes que usen esteroides sistémicos, (Figuras 21, 22, 23 y 24). Otro de los efectos secundarios observado con el uso de Dexametasona fue la miopatía y el hipo refractario.<sup>33,34</sup>

**Comentarios:** No deben utilizarse bolus de Metilprednisolona o su equivalente en estos pacientes.<sup>33</sup> Debe utilizarse Dexametasona 6 mg diarios, por un

### PCR EN TIEMPO REAL PARA *Pneumocystis jirovecii*

POSITIVO: Se detectó el ADN diana de *Pneumocystis jirovecii*

**Figura 23:** Resultado de RT-PCR para *Pneumocystis jirovecii* positivo en muestra de lavado broncoalveolar



**Figura 24:** Se evidencian lesiones por *Cándida* en paladar blando.

período máximo de 10 días, en pacientes con infección por COVID-19, en fase pulmonar, con hipoxemia, cuya oximetría de pulso sea igual o menor de 92% con FiO<sub>2</sub>: 21%.<sup>33</sup> No deben administrarse esteroides sistémicos al inicio de la enfermedad. El uso de esteroides inhalados solo está justificado en pacientes con COVID-19 y previamente asmáticos o con EPOC y nivel de eosinófilos en sangre mayor a 300 /Lt.<sup>33</sup>

### Desarrollo de pseudocolitis membranosa por sobreuso de antibióticos:

En los pacientes admitidos en UCI, cuyos síntomas respiratorios empeoraron, se sospechó coinfección bacteriana, algunos tuvieron neumonía asociada a asistencia sanitaria o infecciones de piel y partes blandas como, flebitis y celulitis. Para tratar estas infecciones se utilizaron los antibiogramas de los cultivos realizados,

se usaron antibióticos como cefalosporinas, clindamicina, quinolonas o carbapenems, etc., lo que hizo que muchos de nuestros pacientes desarrollarán diarrea secundaria a infección por *Clostridioides difficile* (Figura 25), con demostración de la toxina en heces.<sup>35</sup>

**Comentarios:** el uso indiscriminado de antibióticos genera resistencia bacteriana y proliferación de gérmenes oportunistas como hongos o bacterias.<sup>35</sup> En nuestra institución se intentó utilizar los antibióticos de forma racional, basándose en parámetros clínicos y de laboratorio como: reaparición de fiebre, esputo purulento, elevación de procalcitonina, cultivos e imágenes de consolidación en radiografía o tomografía computarizada de tórax.<sup>35</sup>

### Infección por *Stenotrophomona maltophilia*:

Muchos de los pacientes en terapia intensiva presentaron en el lavado broncoalveolar, o, en hemocultivos, infección por *Stenotrophomona maltophilia*, germen oportunista, que en múltiples ocasiones reportó alta resistencia bacteriana.<sup>36,37</sup> De igual manera, se observó en un paciente, espondilitis infecciosa por *Burkholderia cepacia complex* como puede observarse figura 26, de la infección espinal corroborada por el cultivo.<sup>37</sup> También observamos infecciones por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Algunos pacientes que ingresaron recibieron tratamiento con dosis altas de esteroides o antibióticos de manera empírica desarrollando infección mortal por aspergilosis invasiva (figura 27), como se demuestra en las imágenes siguientes.<sup>37</sup>

**Comentarios:** La utilización de tratamientos invasivos,<sup>34</sup> la pérdida de las barreras biológicas, la alta rotación de personal de salud, el uso de humidificadores, e incorrecto lavado de manos, hace posible la aparición de gérmenes hospitalarios, y, en UCI de gérmenes multi-drogoresistentes y oportunistas.<sup>34,36,37</sup>

### Uso de inhibidores de bomba protónica:

Omeprazol, Lanzoprazol, Pantoprazol y Esomeprazol, fueron utilizados durante la pandemia a objeto de prevenir gastritis erosiva o enfermedad úlcero-péptica.<sup>38,39</sup> En la casuística, la presencia de



**Figura 25:** Radiografía de abdomen simple de pie, se observa distensión de asas intestinales en un paciente con diagnóstico de Colitis pseudomembranosa secundaria a *Clostridioides difficile*



**Figura 26:** Resonancia magnética nuclear de columna lumbar, ponderancia T2, se evidencia espondilitis a nivel lumbar en L4-L5



**Figura 27:** Tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución, corte coronal. Imagen de paciente con Aspergilosis invasiva



**Figura 28, 29 y 30:** Lavado broco-alveolar en paciente con COVID-19 y aspergilosis pulmonar invasiva

sangramiento digestivo fue ocasional, sin embargo es importante recordar los efectos secundarios de estos agentes (Tabla 1).<sup>39</sup>

La supresión del ácido gástrico altera la microbiota intestinal, y otras barreras que impiden la colonización por *Clostridiodes difficile*.<sup>35,38,40</sup> Varios estudios, usando secuenciación genómica de alto rendimiento, han mostrado una disminución de la microbiota bacteriana a los 30 días del inicio del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP).<sup>40</sup> Esta disminución es una constante en los pacientes con infección por *Clostridiodes difficile*.<sup>40,41</sup>

**Tabla 1.** Reacciones adversas asociadas con el uso de inhibidores de la bomba de protones

#### Reacciones adversas a largo plazo

Reducción del efecto anti-trombótico del Clopidogrel  
 Aumento del riesgo de osteoporosis y fracturas  
 Aumento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y asociada a asistencia sanitaria  
 Aumento del riesgo de *C. difficile* y otras infecciones entéricas.  
 Eventos adversos en el período peri y postnatal durante su uso en el embarazo.  
 Nefritis intersticial aguda.  
 Deficiencia de vitamina B12.  
 Hipomagnesemia.  
 Inhibición de la absorción de hierro.  
 Aumento del riesgo de neoplasias.  
 Aumento del riesgo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos.  
 Neutropenia.

Fuente: Información extraída de Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Adverse Risks Associated With Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009 Oct;5(10):725–34. PMID: PMC2886361.

Demencia:

Está descrito que en los adultos mayores el riesgo de desarrollar demencia es mayor que en los pacientes que recibían tratamiento con I.B.P.<sup>42-44</sup>

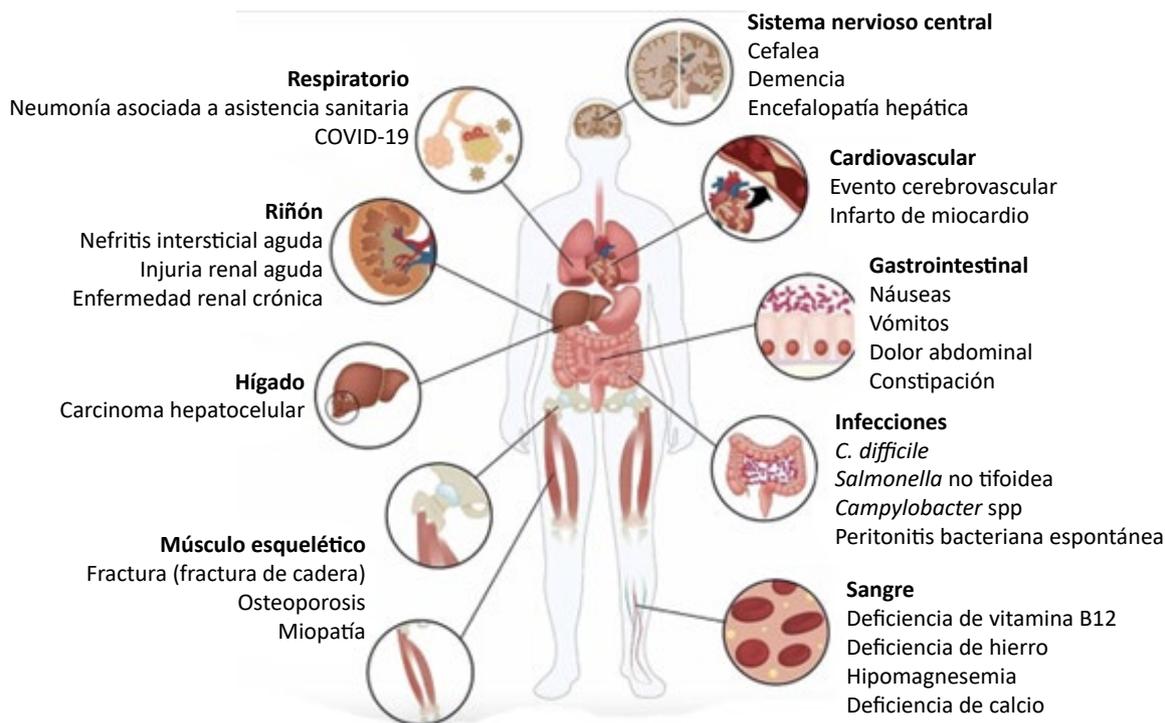
A pesar de que la calidad de la evidencia es baja, los médicos deben tener cuidado al prescribir estas drogas en pacientes de edad avanzada.<sup>42</sup> El mecanismo fisiopatológico más plausible es: los IBP inhiben enzimas, como la V-ATPasa, que degradan la proteína amiloide  $\beta$ .<sup>43</sup> Como consecuencia, esta proteína, la cual es clave en el desarrollo de algunos tipos de demencia, se acumularía en el sistema nervioso central.<sup>42-44</sup>

Se plantea que las alteraciones cognitivas o psicológicas vistas en pacientes con COVID, pudiesen estar influenciadas por el uso de estas drogas.

Neumonía:

En una revisión sistemática con meta-análisis, se encontró que el riesgo de padecer neumonía adquirida en la comunidad aumenta con la toma de IBP,<sup>45,46</sup> inclusive, desde el primer mes de la administración de este medicamento.<sup>46-48</sup>

Otros estudios han encontrado asociación entre los IBP y la neumonía asociada a asistencia sanitaria, así como a la asociada a ventilación mecánica.<sup>49</sup> La hipótesis es que la supresión del ácido gástrico incrementa el pH gástrico y facilita el crecimiento bacteriano, lo cual lleva a la colonización traqueal y posteriormente a infección.<sup>49,50</sup>



**Figura 31:** Efectos adversos asociados al uso de inhibidores de la bomba de protones por órganos y sistemas. Extraída de Yibirin, M., de Oliveira, D., Valera, R., Plitt, A. E., & Lutgen, S. (2021). *Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use*. Cureus. <https://doi.org/10.7759/cureus.12759>

Enfermedad renal crónica:

Varios estudios han demostrado relación entre el tratamiento con IBP y la enfermedad renal crónica (ERC). No obstante, el mecanismo por el que se produce el daño renal no está claro.<sup>51</sup> Se sabe que los IBP aumentan el riesgo de nefritis intersticial aguda, pero se desconoce si este es el único mecanismo implicado en la ERC.<sup>52,53</sup>

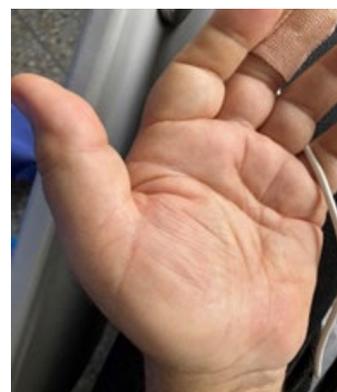
**Comentarios:** Debe restringirse el uso indiscriminado de IBP en hospitales y en UCI. La profilaxis de úlceras de estrés puede ser lograda con medicación menos perjudicial como Sucralfato.<sup>38,41</sup>

Miopatía y poli neuropatía:

Los pacientes admitidos en UCI o que requirieron ventilación mecánica por semanas, presentaron polineuropatía y miopatía multifactorial,<sup>54-57</sup> secundaria a inactividad prolongada, trofismo del virus, uso de relajantes musculares, sedación, desnutrición, inflamación sistémica, sepsis y uso de esteroides.<sup>54,55</sup> Muchos pacientes requirieron rehabilitación prolongada

y asistencia ventilatoria de forma no invasiva al ser egresados al domicilio.

**Comentarios:** La inmovilidad, infección, desnutrición, sedación y parálisis, comorbilidad, uso de esteroides y el estado hipercatabólico de pacientes en UCI, son factores que pueden estar presentes en la infección por COVID-19.<sup>54,55</sup> Es importante la rehabilitación temprana, sedación intermitente, adecuada nutrición y preferiblemente el uso de relajantes solo en casos seleccionados y evitarlos en infusión continua.<sup>54-56</sup>



**Figura 32:** Se evidencia atrofia de la eminencia tenar



**Figura 33:** Se evidencia atrofia de músculos peroneos.



**Figura 34:** Se evidencia hipotrofia marcada de miembros inferiores



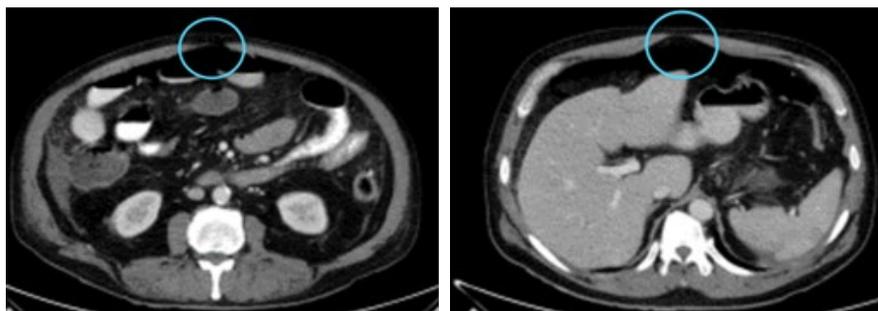
**Figura 35:** Paciente realizando ejercicios de rehabilitación

### Uso de Tocilizumab:

El Tocilizumab fue usado a una dosis única de 600 mg en aquellos pacientes con progresión de la enfermedad, aumento de la hipoxemia, fiebre y elevación del dímero d, ferritina e IL-6,<sup>58</sup> atribuidas al fenómeno de tormenta de citocinas, a objeto de reducir la inflamación sistémica inducida por el COVID-19. El tocilizumab inhibe la IL-6, factor determinante en la ampicación de inflamación en esta enfermedad.<sup>58,59</sup>

El uso de este medicamento tuvo efectos secundarios esporádicos como: perforación intestinal y neumoperitoneo.<sup>58</sup> Existen reportes de casos de perforación intestinal en pacientes con enfermedades autoinmunes, tratados con Tocilizumab, que reciben terapia concomitante con esteroides, terapia biológica y medicamentos modificadores de enfermedad.<sup>58-60</sup>

**Comentarios:** Además de los efectos de inmunomodulación del Tocilizumab, inhibiendo la IL-6, se describen de manera ocasional efectos secundarios de perforación intestinal y neumoperitoneo como ocurrió en uno de nuestros pacientes.<sup>58</sup> La IL-6 tiene una función protectora en la barrera intestinal. Estudios previos han demostrado casos de perforación intestinal en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con Tocilizumab que reciben terapia concomitante con esteroides y con antecedentes previos de enfermedad diverticular.<sup>60,61</sup> Este medicamento es un anticuerpo contra receptor de IL-6 de la subclase IgG1 inhibe la acción del complejo citocina-receptor interfiriendo en el efecto de la citoquina; es usada en pacientes con COVID-19 grave para reducir el estado inflamatorio.<sup>58,59</sup> El Tocilizumab además incrementa el riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas graves como Tuberculosis y Micosis invasivas. Se ha reportado la perforación gastrointestinal típicamente secundaria a diverticulitis, ya que la neutralización de la IL-6 altera el epitelio normal en individuos susceptibles.<sup>60</sup> Los factores de riesgo involucrados son: historia de diverticulitis, edad avanzada, uso de esteroides a dosis mayores a 7,5 mg de Prednisona día y al uso de AINES.<sup>61,62</sup>



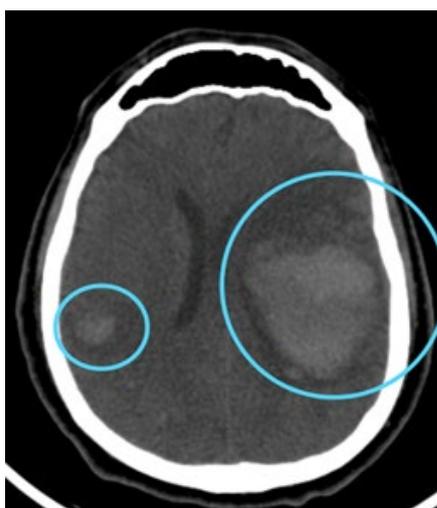
**Figura 36 y 37:** Tomografía axial computarizada de abdomen, corte axial. Se evidencia perforación intestinal.

### Efectos de los fibrinolíticos:

El riesgo de trombosis y embolismo pulmonar es mayor en pacientes con COVID-19 a pesar de que reciben tratamiento antitrombótico con heparinas de bajo peso.<sup>63,64</sup>

En esta enfermedad, existe un estado de hipercoagulabilidad responsable de la trombosis de pequeños y grandes vasos.<sup>65</sup>

En aquellos pacientes en donde se corroboró el diagnóstico tromboembolismo pulmonar mediante angiotomografía, y en los que desarrollaron disfunción de ventrículo derecho e hipotensión arterial, les fue administrado además de la terapia anticoagulante, terapia fibrinolítica con: Alteplasa a dosis de 100 o 200 mg endovenoso. No se observaron resultados



**Figura 38:** Tomografía axial computarizada de cráneo, corte axial. Se observa hemorragia intraparenquimatosa en lóbulo temporo-parietal izquierdo y parietal derecho.

satisfactorios y ocurrieron complicaciones como la hemorragia intraparenquimatosa cerebral observada en la figura 38.<sup>66</sup>

Desde septiembre de 2020 hasta mayo del 2021, 10 pacientes fueron tratados con terapia fibrinolítica de los cuales solo 1 paciente evolucionó de forma satisfactoria.<sup>68,69</sup>

**Comentarios:** No se recomienda el uso de fibrinolíticos en estos pacientes ya que presentan complicaciones hemodinámicas secundarias a embolismo pulmonar.<sup>68,69</sup>

### Efectos secundarios en las aplicaciones subcutáneas de heparina o derivados:

Además de las equimosis observadas frecuentemente en los sitios de punción, hubo varios casos de hematomas intra abdominales, con descenso relevante de la hemoglobina y hematocrito que llegaron a requerir transfusiones de múltiples.<sup>70-72</sup> Todos estos pacientes mejoraron con tratamiento conservador no quirúrgico.

La heparina generalmente se administra por vía subcutánea, ya que se requiere la absorción lenta y continua del fármaco.<sup>73,74</sup> Por esta vía se pueden administrar diferentes formas farmacéuticas como, por ejemplo, la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM).<sup>74</sup> Los pacientes con estancias hospitalarias prolongadas, pueden recibir inyecciones diarias durante varias semanas, y tienen un alto riesgo de padecer hematomas y dolor en la zona de la inyección.<sup>75-77</sup>

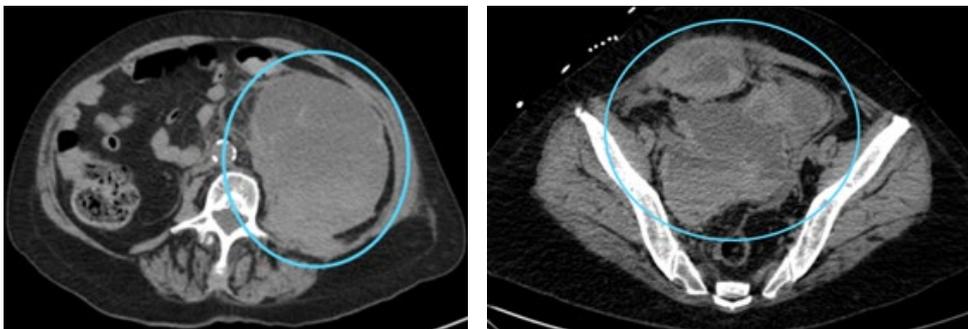
En múltiples estudios, se menciona que es necesario estandarizar el tiempo de administración<sup>78</sup> y la presión



**Figura 39 y 40:** Imágenes de pacientes con hematomas en región abdominal secundaria a colocación de heparina de bajo peso molecular vía subcutánea



**Figura 41 y 42:** Imágenes de pacientes con hematomas en brazos y antebrazos, secundario a colocación de heparina de bajo peso molecular vía subcutánea



**Figura 43 y 44:** Tomografía axial computarizada de abdomen, corte coronal. Se evidencia hematoma intra-abdominal, secundario a colocación de heparina de bajo peso molecular vía subcutánea.

aplicada<sup>79</sup> para reducir las complicaciones que surgen después de la inyección subcutánea de heparina.<sup>80-82</sup>

**Comentarios:** no se recomienda la administración de heparina o heparinas de bajo peso molecular en el abdomen,<sup>81,83</sup> Es preferible colocarlas en la cara anterior de los muslos y debe aplicarse presión o frío inmediatamente después de colocarla y siempre en ubicación subcutánea.<sup>83-86</sup>

**De las celulitis originadas por venipuncturas, toma de gases arteriales y catéteres:**

**Comentarios:** En caso de tomas de vías venosas o arteriales es muy importante la limpieza apropiada de la zona y evitar los múltiples intentos ante la acción fallida del primero, en cuyo caso debe tomarla el profesional con mayor experiencia y destreza profesional.<sup>83</sup>

### Arritmias cardiacas generadas por catéteres centrales:

La irritación miocárdica por la punta del catéter venoso central en el ventrículo derecho, puede generar arritmias ventriculares.<sup>87</sup>

**Comentarios:** Es importante revisar la ubicación del catéter central en un paciente con arritmia ventricular.<sup>87</sup> La irritación miocárdica de la punta del catéter central en el ventrículo derecho puede generar arritmias ventriculares si la Rx de tórax en un paciente con arritmia ventricular muestra la punta del catéter central en contacto con la pared cardiaca, el catéter debe ser retirado 2 cms.<sup>87</sup>

### Anemia generada por extracción de sangre para análisis:

Este hallazgo fue cuasi universal en todos nuestros pacientes con hospitalizaciones prolongadas.<sup>88</sup>

**Comentarios:** No debe realizarse exámenes de rutina diarios en cada paciente hospitalizado. En la medida



**Figura 46.** Catéter venoso central colocado en aurícula derecha.



**Figura 46.** Imagen de monitor de la unidad de cuidados intensivos donde se evidencia extrasístole ventricular.



**Figura 45. A.** Imagen de paciente donde se evidencia infección de piel y partes blandas en región antebrazo en relación con sitio de punción para gasometría arterial y catéter arterial. **B** Imagen de paciente donde se evidencia infección de piel y partes blandas en región antebrazo en relación con sitio de punción para gasometría arterial y catéter arterial.

que transcurren los días de admisión, con las tomas de muestras diarias de sangre, de manera inexorable el paciente se tornará anémico y aparecerá una nueva morbilidad en su historia.<sup>88</sup>

### Posición del paciente:

El encamamiento prolongado produce úlceras por presión, en los sitios de mayor contacto, cómo: región sacra, talones y codos.<sup>89</sup> En aquellos pacientes en SDRA secundario a la infección por COVID-19 que fueron colocados en posición prono, se observaron en algunos casos ulceraciones en región facial.<sup>90</sup>

La posición prono tiene múltiples complicaciones como las descritas en la tabla 2, entre ellas úlceras faciales por presión, como en la figura 50.

**Comentarios:** La movilización del paciente deberá realizarse en la cama cada 2 horas. Deberá evitarse el contacto directo del colchón con los sitios de mayor

**Tabla 2.** Posición prono: contraindicaciones y complicaciones.

Contraindicaciones
Hemorragia aguda (Ejemplo Shock hemorrágico o hemoptisis masiva)
Fracturas múltiples o trauma (Ejemplo: fracturas inestables de pelvis, fémur o región facial)
Inestabilidad espinal
Aumento de la presión intracraneal >30 mm Hg o perfusión cerebral < 60 mm Hg
Cirugía traqueal o esternotomía entre 2 semanas de haberse realizado
Contraindicaciones relativas
Shock (Ejemplo: presión arterial media persistente < 65 mm Hg)
Tubo (s) torácico anterior con fuga de aire
Cirugía abdominal mayor
Marcapasos reciente
Condiciones clínicas que limitan la expectativa de vida (Ejemplo: insuficiencia respiratoria dependiente de oxígeno o ventilador)
Quemaduras recientes
Receptor de trasplante pulmonar reciente
Complicaciones
Compresión nerviosa (Ejemplo: injuria del plexo braquial)
Lesión por aplastamiento
Estasis venoso (Ejemplo: edema facial)
Retiro de tubo endotraqueal
Limitación diafragmática
Úlceras por presión (Ejemplo: facial)
Retiro de catéteres vasculares o tubos de drenaje
Daño retiniano
Reducción transitoria de saturación de oxígeno arterial
Vómitos
Arritmias transitorias

Fuente: Información extraída de [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PULM%2F68536>

fricción y presión del paciente.<sup>89,90</sup> Deberán usarse colchones especiales para evitar las úlceras de presión



**Figura 49.** Imagen de paciente donde se muestra úlcera sacra por presión.



**Figura 50.** Úlcera facial por presión grado 2: evolución y recuperación durante un año. Imagen extraída de: Nazerali, R. S., Song, K. R., & Wong, M. S. (2010). Facial pressure ulcer following prone positioning. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 63(4), e413–e414 <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.11.001>

y proteger los puntos faciales de mayor impacto para prevenir las úlceras en decúbito prono.<sup>90</sup>

### Trastornos neuro psiquiátricos:

Además de los síntomas generales y respiratorios descritos en esta enfermedad, se observaron cambios en la conducta y en la esfera emocional, tales como: ansiedad, insomnio, depresión, pánico, rasgos obsesivos-compulsivos y estrés post-traumático.<sup>91,92</sup> Estas manifestaciones son mucho más evidentes si el paciente está hospitalizado.<sup>91,92</sup> De hecho, se presume que en el COVID-19, el miedo y otras emociones negativas se contagian con facilidad al resto de familiares y amigos cercanos.<sup>93</sup> Las diferentes escalas de estos síntomas, nos permiten una toma de decisiones oportuna y adecuada.<sup>94</sup>

Por otro lado, fármacos como los esteroides, usualmente utilizados en gran proporción en esta enfermedad, pueden producir entre sus efectos adversos, depresión, ansiedad y psicosis.<sup>95</sup>

El ambiente hospitalario en pandemia, ameritó el uso de equipos de protección personal en los trabajadores de salud, lo que impidió que los pacientes pudieran ver con claridad los rostros del personal (Figura 51).



Figura 51. Personal médico de UTI-COVID. CMDLT

El aislamiento y la falta de trabajo es una condición estresante adicional, así como el miedo de infectarse y contagiar a los seres queridos.<sup>92,93</sup>

Las medidas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), promueven el aislamiento físico para evitar el contagio del virus.<sup>93</sup> La comunicación, participación y compromiso de los familiares durante la pandemia parecen ser aspectos fundamentales que pueden garantizar los cuidados esperados, además de brindar empatía y esperanza al enfermo y su entorno, así como a los trabajadores de salud.<sup>94,95</sup>

En instituciones de la ciudad de Caracas en Venezuela, como en el Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), se han establecido diferencias entre visitas de familiares y acompañamiento a pacientes hospitalizados por COVID-19. Este acompañamiento fue presencial y establece la permanencia de familiares, cuidadores o enfermeros, y está destinado a aquellos pacientes con discapacidad física y/o mental como también en aquellas personas de edad avanzada (Comité de Control de Infecciones CMDLT - 2020).

**Comentarios:** En la medida que pasa el tiempo de hospitalización y aislamiento, los eventos psicológicos y psiquiátricos aparecen con mayor frecuencia.<sup>92</sup> Es muy importante la participación del servicio de psiquiatría para control del delirium, depresión, estrés post traumático y el aislamiento que muchos de estos pacientes confrontaron.<sup>94,95</sup>

#### Suplementos vitamínicos:

El uso de suplementos vitamínicos como prevención primaria en pacientes sin déficit nutricional es controvertido.<sup>96</sup> No existe evidencia clara del beneficio que pudiese aportar el uso de estos suplementos en la sobrevida de los pacientes con o sin COVID-19.<sup>96</sup>

Las drogas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA - *Food and Drug Administration*) para tratar el COVID-19 son limitadas y se indican en pacientes que cumplan criterios específicos, siendo excluidas de ellas las vitaminas y otro tipo de suplementos.<sup>59,96,97</sup>

También se ha estudiado el uso de multivitamínicos para prevenir el deterioro cognitivo, Grodstein *et al* encontraron que a pesar de la alta adherencia al grupo intervenido, no hubo diferencia con el grupo que recibió el placebo.<sup>98</sup>

La evaluación nutricional en pacientes críticamente enfermos siempre ha sido motivo de estudio. Se ha comprobado que utilizar ácidos grasos como omega 3 en pacientes con SDRA, no disminuye la mortalidad a los 28 días, ni los días libres de cuidados intensivos.<sup>99</sup>

**Comentarios:** La evidencia existente es más que suficiente para evitar el uso de suplementos vitamínicos como prevención primaria o coadyuvar en el tratamiento agudo del COVID-19 o en convalecencia al ser egresado.<sup>59,97-99</sup>

#### Colchicina:

Por la actividad anti-inflamatoria de la colchicina utilizada para tratar la gota, pericarditis y enfermedad coronaria<sup>100</sup> se planteó la utilización en COVID-19 al inicio de la pandemia. Se sugirió la utilidad de este medicamento ya que había demostrado propiedades antivirales debido a su acción inhibitoria de polimerización de microtúbulos además de la inhibición del inflamósoma.<sup>101,102</sup> Diversos ensayos clínicos comprobaron que el uso de colchicina no redujo la mortalidad a los 28 días.<sup>101</sup>

Ningún fármaco es completamente inocuo, los pacientes que tomaron Colchicina tuvieron mayor riesgo de efectos secundarios, entre ellos el doble

del riesgo de presentar diarrea y otros síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos. Entre sus efectos adversos con menor frecuencia se describe: fatiga, cefalea, neuropatía motora y sensitiva, alopecia, púrpura, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, elevación de aminotransferasas, miopatías, miotonías, debilidad muscular, azoospermia y oligospermia.<sup>100, 102</sup>

**Comentarios:** La colchicina un medicamento anti-inflamatorio para ciertas patologías, no debe ser utilizado de manera indiscriminada en pacientes con COVID.<sup>100, 103</sup>

### Remdesivir:

El Remdesivir es una droga que interrumpe la replicación viral inhibiendo la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) viral, dependiente de la ARN polimerasa.<sup>104</sup> Esta fue probada para el tratamiento de pacientes enfermos con coronavirus, con enfermedad leve o moderada.<sup>104,105</sup>

En los ensayos clínicos, se ha observado la utilidad del medicamento aplicado en los primeros días de la enfermedad, para reducir la carga viral y generar una recuperación más rápida.<sup>105,106</sup> En enfermedad más tardía o en aquellos pacientes que tuviesen requerimientos de oxígeno, no hubo reducción en los días de recuperación ni en la mortalidad.<sup>107</sup>

Entre los efectos secundarios más comunes del Remdesivir, se encuentran aquellos en la esfera cardiovascular,<sup>108</sup> siendo la bradicardia el más frecuente, aunque también puede presentarse hipotensión, arritmias tipo fibrilación auricular, prolongación del intervalo QT, ensanchamiento del complejo QRS, *Torsade de pointes*.<sup>108,109</sup>

**Comentarios:** La aprobación del Remdesivir a pesar de ser útil en circunstancias determinadas, conllevó a la sobreutilización del medicamento.<sup>59</sup> La evidencia sobre su uso aún permanece limitada. Debe utilizarse en aquellos pacientes con enfermedad de leve a moderada, dentro de los primeros 7 días de haber iniciado los síntomas, y, ser administrado por 3 días en pacientes ambulatorios o por 5 días en pacientes hospitalizados.<sup>59</sup>

### Epílogo

La descripción de los problemas confrontados durante la pandemia de COVID-19 es una enseñanza y un recordatorio, que la terapéutica no está exenta de problemas y que muchas veces fue inútil, inapropiada o peligrosa. Es importante evaluar la utilidad *in vivo* de la utilización de aquellos medicamentos que demostraron utilidad *in vitro*. La experiencia casi siempre se basa en los errores que cometemos durante la práctica de la medicina. Estos errores se amplifican al confrontar enfermedades desconocidas y exponen nuestra ignorancia ante el infinito mundo de las patologías. A pesar de que la pandemia por COVID-19 parece haberse atenuado, los conocimientos aprendidos nos serán útiles para el futuro. Solo nos queda apelar al estudio y a revisar lo que hacemos bien o mal durante nuestro ejercicio médico para tomar las previsiones necesarias y recordar siempre las palabras sabias de Hipócrates: *primum non nocere*.

### Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses de parte de los autores.

### Referencias

1. Enfermedad por el coronavirus (Covid-19) [Internet]. [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://www.paho.org/es/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
2. 2020 11 Mar. La Oms Caracteriza a covid-19 Como Una Pandemia [Internet]. [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
3. Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. (2022). Odontostomatología, 24. <https://doi.org/10.22592/ode2022n39e312>
4. Rosas-Sánchez K, Gutiérrez-Zárate D, Severino-Lugo H, et al. Ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 en un hospital privado de México. Una serie de casos: descripción y evolución de un protocolo de intubación temprana. Med Crit. 2022;36(5):318-322. doi:10.35366/106514.
5. de Miguel-Balsa E, Blasco-Ruso T, Gómez-Medrano N, Mirabet-Guijarro M, Martínez-Pérez A, Alcalá-López A. Efecto de la duración del decúbito prono en pacientes con SDRA durante la pandemia por SARS-CoV-2 [Effect of duration of prone position in ARDS patients during SARS-CoV-2 pandemic]. Med Intensiva. 2023 Mar 13. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2023.03.002. Epub ahead of print. PMID: PMC10008791.

6. Orser, B. A., Wang, D.-S., & Lu, W.-Y. (2020). Sedating ventilated COVID-19 patients with inhalational anesthetic drugs. *EBioMedicine*, 55, 102770. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102770>
7. Folino TB, Muco E, Safadi AO, *et al.* Propofol. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430884/>
8. Lingamchetty TN, Hosseini SA, Saadabadi A. Midazolam. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537321/>
9. Gordo-Vidal, F., Calvo-Herranz, E., Abella-Álvarez, A., & Salinas-Gabiña, I. (2010). Toxicidad pulmonar por hiperoxia. *Medicina Intensiva*, 34(2), 134–138. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.04.007>
10. León-Jiménez, A., Vázquez-Gandullo, E., & Montoro-Ballesteros, F. (2022). Toxicidad pulmonar por oxígeno y COVID-19. *Medicina Intensiva*, 46(6), 353. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.04.008>
11. Pedrosa Gomes, Edimar, Moura Reboledo, Maycon, Bernardo Costa, G., Vidal Carvalho, Erich, & Valle Pinheiro, Bruno. (2021). Hyperoxemia and excessive oxygen use in COVID-19-related ARDS: preliminary results of a prospective cohort study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, e20210104. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210104>
12. Gordo Vidal F., Delgado Arnaiz C., Calvo Herranz E.. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med. Intensiva* [Internet]. 2007 Ene [citado 2023 Jun 11] ; 31( 1 ): 18-26. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912007000100003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000100003&lng=es)
13. Gordo Vidal, F., Delgado Arnaiz, C., & Calvo Herranz, E. (2007). Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Medicina Intensiva*, 31(1), 18–26. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(07\)74765-4](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(07)74765-4)
14. Maruccia M, Ruggieri M, Onesti MG. Facial skin breakdown in patients with non-invasive ventilation devices: report of two cases and indications for treatment and prevention. *Int Wound J*. 2015 Aug;12(4):451-5. doi: 10.1111/iwj.12135. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23870043; PMID: PMC7950763.
15. López Martín Irene. Sistemas de aspiración de secreciones cerrados: indicaciones y cuidados. *Ene.* [Internet]. 2021 [citado 2023 Jun 11]; 15(1): 1051. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1988-348X2021000100007&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2021000100007&lng=es). Epub 06-Dic-2021.
16. American Association for Respiratory Care. (2010). AARC Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010. *Respiratory Care*, 55(6), 758–764.
17. Maruhashi T, Wada T, Masuda T, Yamaoka K, Asari Y. Tracheal Tube Obstruction Due to Hemoptysis Associated With Pulmonary Infarction in a Patient With Severe COVID-19 Pneumonia. *Cureus*. 2021 Feb 27;13(2):e13599. doi: 10.7759/cureus.13599. PMID: 33815999; PMID: PMC8007636.
18. Lellouche F, Lavoie-Bérard CA, Rousseau E, Bouchard PA, Lefebvre JC, Branson R, Brochard L. How to avoid an epidemic of endotracheal tube occlusion. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov;9(11):1215-1216. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00404-5. PMID: 34739886; PMID: PMC8563017.
19. Wiles S, Mireles-Cabodevila E, Neuhofs S, Mukhopadhyay S, Reynolds JP, Hatipoğlu U. Endotracheal Tube Obstruction Among Patients Mechanically Ventilated for ARDS Due to COVID-19: A Case Series. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2021;36(5):604-611. doi:10.1177/0885066620981891
20. Stormont, J. M., & Waterhouse, C. (1961). The Genesis of Hyponatremia Associated with Marked Overhydration and Water Intoxication. *Circulation*, 24(2), 191–203. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.24.2.191>
21. Claudel SE, Waikar SS, Verma A. Severe hyponatremia due to surreptitious water intoxication in a hospitalized patient. *CEN Case Rep*. 2023 May;12(2):135-138. doi: 10.1007/s13730-022-00733-y. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36107392; PMID: PMC9476424.
22. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med*. 2020 Dec;48(12):1862-1870. doi: 10.1097/CCM.0000000000004617. PMID: 33009098.
23. Kazory A, Ronco C, McCullough PA. SARS-CoV-2 (COVID-19) and intravascular volume management strategies in the critically ill. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 Apr 16;0(0):1-6. doi: 10.1080/08998280.2020.1754700. PMID: 32336959; PMID: PMC7171388.
24. Jozwiak, M., Teboul, JL. & Monnet, X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann. Intensive Care* 5, 38 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0081-9>
25. Lardet F, Monnet X, Teboul JL, Shi R, Lai C, Fossé Q, Moretto F, Gobé T, Jelinski L, Combet M, Pavot A, Guérin L, Pham T. Relationship of Extravascular Lung Water and Pulmonary Vascular Permeability to Respiratory Mechanics in Patients with COVID-19-Induced ARDS. *J Clin Med*. 2023 Mar 3;12(5):2028. doi: 10.3390/jcm12052028. PMID: 36902815; PMID: PMC10004335.
26. Shi R, Lai C, Teboul JL, Dres M, Moretto F, De Vita N, Pham T, Bonny V, Mayaux J, Vaschetto R, Beurton A, Monnet X. COVID-19 ARDS is characterized by higher

- extravascular lung water than non-COVID-19 ARDS: the PiCCOVID study. *Crit Care*. 2021 Jun 1;25(1):186. doi: 10.1186/s13054-021-03594-6. PMID: 34074313; PMCID: PMC8169440.
27. Florek JB, Girzadas D. Amiodarone. [Updated 2023 Feb 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482154/>
  28. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2009 Mar-Apr;16(2):43-8. doi: 10.1155/2009/282540. PMID: 19399307; PMCID: PMC2687560.
  29. (Amiodarone). In: Merative Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative Healthcare Solutions/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. Available at: <https://www.dynamed.com> (cited: June 10, 2023)
  30. DynaMed. Amiodarone Pulmonary Toxicity. EBSCO Information Services. Accessed June 10, 2023. <https://www.dynamed.com/condition/amiodarone-pulmonary-toxicity>
  31. Poll LW, May P, Koch JA, Hetzel G, Heering P, Mödder U. HRCT findings of amiodarone pulmonary toxicity: clinical and radiologic regression. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001 Jul;6(3):307-11. doi: 10.1177/107424840100600311. PMID: 11584337.
  32. Kuhlman, J. E., Teigen, C., Ren, H., Hruban, R. H., Hutchins, G. M., Fishman, E. K., & Hurban, R. H. (1990). Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology*, 177(1), 121–125. <https://doi.org/10.1148/radiology.177.1.2399310>
  33. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>
  34. Sugandhavesa N, Sawaddiruk P, Bunmaprasert T, Pattanakuhar S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Persistent Severe Hiccups After Dexamethasone Intravenous Administration. *Am J Case Rep*. 2019 Apr 30;20:628-630. doi: 10.12659/AJCR.915282. PMID: 31036799; PMCID: PMC6509965.
  35. Mada PK, Alam MU. Clostridioides difficile Infection. [Updated 2023 Jan 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431054/>
  36. Gil-Gil T, Martínez JL, Blanco P. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: a review of current knowledge. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Apr;18(4):335-347. doi: 10.1080/14787210.2020.1730178. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32052662.
  37. Çıkman A, Parlak M, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. *Afr Health Sci*. 2016 Mar;16(1):149-52. doi: 10.4314/ahs.v16i1.20. PMID: 27358626; PMCID: PMC4915411.
  38. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Adverse Risks Associated With Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009 Oct;5(10):725–34. PMCID: PMC2886361.
  39. Yibirin, M., de Oliveira, D., Valera, R., Plitt, A. E., & Lutgen, S. (2021). Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.12759>
  40. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017 Jun 1;177(6):784-791. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0212. PMID: 28346595; PMCID: PMC5540201.
  41. Ali Khan M, Howden CW. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Upper Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018 Mar;14(3):169-175. PMID: 29928161; PMCID: PMC6004044.
  42. Gao, X., Shao, Z. Y., Grysman, N., & Grossberg, G. T. (2023). Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Dementia in Older Adults: A Systematic Review. *US Neurology*, 19(1), 21. <https://doi.org/10.17925/USN.2023.19.1.21>
  43. Cooksey R, Kennedy J, Dennis MS, Escott-Price V, Lyons RA, Seaborne M, Brophy S. Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. *PLoS One*. 2020 Sep 18;15(9):e0237676. doi: 10.1371/journal.pone.0237676. PMID: 32946449; PMCID: PMC7500586.
  44. Zhang, P., Li, Z., Chen, P. *et al*. Regular proton pump inhibitor use and incident dementia: population-based cohort study. *BMC Med* 20, 271 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02478-y>
  45. Ahmed A, Clarke JO. Proton Pump Inhibitors (PPI) [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>
  46. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 4;10(6):e0128004. doi: 10.1371/journal.pone.0128004. PMID: 26042842; PMCID: PMC4456166.
  47. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based

- Case-Control Study. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):950–955. doi:10.1001/archinte.167.9.950
48. Sarkar, M., Hennessy, S., & Yang, Y.-X. (2008). Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk for Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Internal Medicine*, 149(6), 391. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00005>
49. Bashar FR, Manuchehrian N, Mahmoudabadi M, Hajjesmaeili MR, Torabian S. Effects of ranitidine and pantoprazole on ventilator-associated pneumonia: a randomized double-blind clinical trial. *Tanaffos.* 2013;12(2):16-21. PMID: 25191457; PMCID: PMC4153243.
50. Mao, X., & Yang, Z. (2022). Association between hospital-acquired pneumonia and proton pump inhibitor prophylaxis in patients treated with glucocorticoids: a retrospective cohort study based on 307,622 admissions in China. *Journal of Thoracic Disease*, 14(6), 2022–2033. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1886>
51. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J Bras Nefrol.* 2018 Jul-Sep;40(3):301-306. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021. Epub 2018 Jul 10. PMID: 30010692; PMCID: PMC6533960.
52. Cholin, L., Ashour, T., Mehdi, A. *et al.* Proton-pump inhibitor vs. H2-receptor blocker use and overall risk of CKD progression. *BMC Nephrol* 22, 264 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02449-0>
53. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton Pump Inhibitors and the Kidney: Implications of Current Evidence for Clinical Practice and When and How to Deprescribe. *Am J Kidney Dis.* 2020 Apr;75(4):497-507. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31606235.
54. Hejbøl EK, Harbo T, Agergaard J, Madsen LB, Pedersen TH, Østergaard LJ, Andersen H, Schrøder HD, Tankisi H. Myopathy as a cause of fatigue in long-term post-COVID-19 symptoms: Evidence of skeletal muscle histopathology. *Eur J Neurol.* 2022 Sep;29(9):2832-2841. doi: 10.1111/ene.15435. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35661354; PMCID: PMC9348124.
55. Awad M, Al-Hussaniy HA, Alburghaif AH, Tawfeeq KT. The role of COVID-19 in myopathy: incidence, causes, treatment, and prevention. *J Med Life.* 2022 Dec;15(12):1458-1463. doi: 10.25122/jml-2022-0167. PMID: 36762328; PMCID: PMC9884359.
56. Córdova-Martínez A, Caballero-García A, Pérez-Valdecantos D, Roche E, Noriega-González DC. Peripheral Neuropathies Derived from COVID-19: New Perspectives for Treatment. *Biomedicines.* 2022 May 2;10(5):1051. doi: 10.3390/biomedicines100
57. Joshi D, Gyanpuri V, Pathak A, Chaurasia RN, Mishra VN, Kumar A, Singh VK, Dhiman NR. Neuropathic Pain Associated with COVID-19: a Systematic Review of Case Reports. *Curr Pain Headache Rep.* 2022 Aug;26(8):595-603. doi: 10.1007/s11916-022-01065-3. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35731363; PMCID: PMC9214475.
58. Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., Skiest, D., Aziz, M. S., Cooper, N., Douglas, I. S., Savic, S., Youngstein, T., del Sorbo, L., Cubillo Gracian, A., de La Zerda, D. J., Ustianowski, A., Bao, M., Dimonaco, S., Graham, E., ... Malhotra, A. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1503–1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
59. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [2023 June 11].
60. Saad E, Awadelkarim A, Agab M, Babkir A. Tocilizumab-Associated Small Bowel Perforation in a Young Patient With Rheumatoid Arthritis: A Lesson to Remember During COVID-19 Pandemic. *J Med Cases.* 2022 Mar;13(3):135-139. doi: 10.14740/jmc3902. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35356392; PMCID: PMC8929210.
61. Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):106009. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106009. Epub 2020 May 7. PMID: 32389721; PMCID: PMC7204657.
62. Yang, C., & Zhao, H. (2021). Tocilizumab in COVID-19 therapy: who benefits, and how? *The Lancet*, 398(10297), 299. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01380-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01380-5)
63. Katsoularis, I., Fonseca-Rodríguez, O., Farrington, P., Jerndal, H., Lundevaller, E. H., Sund, M., Lindmark, K., & Fors Connolly, A.-M. (2022). Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*, e069590. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069590>
64. Whyte MB, Barker R, Kelly PA, Gonzalez E, Czuprynska J, Patel RK, Rea C, Perrin F, Waller M, Jolley C, Arya R, Roberts LN. Three-month follow-up of pulmonary embolism in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2021 May;201:113-115. doi: 10.1016/j.thromres.2021.02.023. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33662797; PMCID: PMC7908844.
65. Martin AI, Rao G. COVID-19: A Potential Risk Factor for Acute Pulmonary Embolism. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2020 Apr-Jun;16(2):155-157. doi: 10.14797/mdcj-16-2-155. PMID: 32670476; PMCID: PMC7350811.
66. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, Trawinski J, Boesgaard S, Aldershvile J. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart.* 2003 Feb;89(2):150-4. doi: 10.1136/heart.89.2.150. PMID: 12527664; PMCID: PMC1767525.
67. Conroy S, Kamal I, Cooper J Troponin testing: beware

- pulmonary embolus *Emergency Medicine Journal* 2004;21:123-124.
68. Alharthy A, Faqihi F, Papanikolaou J, Balhamar A, Blaivas M, Memish ZA, Karakitsos D. Thrombolysis in severe COVID-19 pneumonia with massive pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2021 Mar;41:261.e1-261.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.068. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32763101; PMCID: PMC7392155.
  69. John Philippe and others, Acute pulmonary embolism and systemic thrombolysis in the era of COVID-19 global pandemic 2020: a case series of seven patients admitted to a regional hospital in the French epidemic cluster, *European Heart Journal - Case Reports*, Volume 5, Issue 2, February 2021, ytaa522, <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa522>
  70. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Cannon CP. Bleeding complications of unfractionated heparin. *Expert Opin Drug Saf.* 2011 Jan;10(1):77-84. doi: 10.1517/14740338.2011.521150. Epub 2010 Sep 25. PMID: 20868290.
  71. Azharuddin M, Gupta M, Maniar M. Subcutaneous Heparin Leads to Rectus Sheath Hematoma: A Rare Complication. *Cureus.* 2018 Jun 8;10(6):e2769. doi: 10.7759/cureus.2769. PMID: 30101048; PMCID: PMC6082585.
  72. Koratala A, Bhattacharya D. Subcutaneous hematomas from prophylactic heparin use. *Clin Case Rep.* 2017 Nov 24;6(1):226-227. doi: 10.1002/ccr3.1291. PMID: 29375872; PMCID: PMC5771901.
  73. Warnock LB, Huang D. Heparin. [Updated 2022 Jul 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538247/>
  74. Hirsh, J., Anand, S. S., Halperin, J. L., & Fuster, V. (2001). Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(7), 1094–1096. <https://doi.org/10.1161/hq0701.093686>
  75. Hunter J. Subcutaneous injection technique. *Nurs Stand.* 2008 Jan 30-Feb 5;22(21):41-4. doi: 10.7748/ns2008.01.22.21.41.c6418. PMID: 18300658.
  76. Pourghaznein T, Azimi AV, Jafarabadi MA. The effect of injection duration and injection site on pain and bruising of subcutaneous injection of heparin. *J Clin Nurs.* 2014 Apr;23(7-8):1105-13. doi: 10.1111/jocn.12291. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23844561.
  77. Vázquez-Calatayud, M., & Alonso-Fernández, S. (2020). Inyección de heparina subcutánea lenta versus rápida para prevenir la intensidad del hematoma/equimosis y del dolor en la zona de inyección. *Enfermería Intensiva*, 31(3), 154–156. <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2020.06.002>
  78. Mohammady M, Radmehr M, Janani L. Slow versus fast subcutaneous heparin injections for prevention of bruising and site pain intensity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 6. Art. No.: CD008077. DOI: 10.1002/14651858.CD008077.pub6.
  79. Jesús Gómez, M., Antonia Martínez, M., & García, I. (2005). ¿Cuál es la técnica idónea para disminuir las complicaciones locales secundarias a la administración subcutánea de enoxaparina? Ensayo clínico aleatorizado. *Enfermería Clínica*, 15(6), 329–334. [https://doi.org/10.1016/S1130-8621\(05\)71139-6](https://doi.org/10.1016/S1130-8621(05)71139-6)
  80. Zhao B, Yi L, Wang L, Liu J. Effect of injection duration and pressing duration on adverse reactions caused by subcutaneous injection of low molecular weight heparin [低分子肝素皮下注射时间和按压时间对不良反应的影响研究]. *Chinese General Practice* 2016;19(9):1037-41.
  81. Karadağ, S., Aydinli, A., Yilmaz, C., & Tutar, N. (2023). Effect of cold application and compression on pain and bruising in subcutaneous heparin injection. *Journal of Vascular Nursing*, 41(1), 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2023.01.002>
  82. Hao, C., Sun, M., Wang, H., Zhang, L., & Wang, W. (2019). Low molecular weight heparins and their clinical applications. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 163, 21–39. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.003>
  83. Fidan, Ö., Şanlıalp Zeyrek, A., & Arslan, S. (2023). Subcutaneous injections: A cross-sectional study of knowledge and practice preferences of nurses. *Contemporary Nurse*, 1–13. <https://doi.org/10.1080/10376178.2023.2209207>
  84. Çit, N., & Senturan, L. (2018). Pressure application to prevent bruising in subcutaneous heparin injection. *International Journal of Health Sciences and Research*, 8(4), 159–165.
  85. Zaybak A, Khorshid L. A study on the effect of the duration of subcutaneous heparin injection on bruising and pain. *J Clin Nurs.* 2008 Feb;17(3):378-85. doi: 10.1111/j.1365-2702.2006.01933.x. Epub 2007 Oct 11. PMID: 17931375.
  86. Küçükgülçü Ö, Okumus, H. After subcutaneous injection and an anticoagulant in patients undergoing direct ice application to the skin effect on the formation of ecchymosis. In: I. International and VIII. National Nursing Congress Book, Antalya, 2001; 340–345.
  87. Gapp J, Krishnan M, Ratnaraj F, Schroell RP, Moore D. Cardiac Arrhythmias Resulting from a Peripherally Inserted Central Catheter: Two Cases and a Review of the Literature. *Cureus.* 2017 Jun 3;9(6):e1308. doi: 10.7759/cureus.1308. PMID: 28690942; PMCID: PMC5497924.
  88. Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostic

- phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *J Gen Intern Med.* 2005 Jun;20(6):520-4. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0094.x. PMID: 15987327; PMCID: PMC1490143.
89. Zaidi SRH, Sharma S. Pressure Ulcer. [Updated 2022 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553107/>
90. Mernier T, Taveau C, Cetrulo CL Jr, Goutard M, Lellouch AG. Facial Pressure Sores in COVID-19 Patients during Prone Positioning: A Case Series and Literature Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022 Oct 12;10(10):e4610. doi: 10.1097/GOX.0000000000004610. PMID: 36246073; PMCID: PMC9555603.
91. Efstathiou V, Stefanou MI, Demetriou M, Siafakas N, Makris M, Tsigoulis G, Zoumpourlis V, Kypouropoulos SP, Tsoporis JN, Spandidos DA, Smyrnis N, Rizos E. Long COVID and neuropsychiatric manifestations (Review). *Exp Ther Med.* 2022 May;23(5):363. doi: 10.3892/etm.2022.11290. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35493431; PMCID: PMC9019760.
92. Han, Y., Yuan, K., Wang, Z. *et al.* Neuropsychiatric manifestations of COVID-19, potential neurotropic mechanisms, and therapeutic interventions. *Transl Psychiatry* 11, 499 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01629-8>
93. Veazie S, Lafavor B, Vela K, Young S, Sayer NA, Carlson KF, O'Neil ME. Mental health outcomes of adults hospitalized for COVID-19: A systematic review. *J Affect Disord Rep.* 2022 Apr;8:100312. doi: 10.1016/j.jadr.2022.100312. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35165670; PMCID: PMC8828444.
94. Inoue Y, Yamamoto S, Fukunaga A, Hoang DV, Miki T, Islam Z, Miyo K, Ishii M, Ishiwari H, Konishi M, Ohmagari N, Mizoue T. Association between engagement in COVID-19-related work and depressive symptoms among hospital workers in a designated COVID-19 hospital in Japan: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2021 Apr 1;11(4):e049996. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049996. PMID: 33795314; PMCID: PMC8020580.
95. Rosales Vaca, K. M., Cruz Barrientos, O. I., Girón López, S., Noriega, S., More Árias, A., Guariente, S. M. M., & Zazula, R. (2022). Mental health of healthcare workers of Latin American countries: a review of studies published during the first year of COVID-19 pandemic. *Psychiatry Research*, 311, 114501. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114501>
96. Guallar, E., Stranges, S., Mulrow, C., Appel, L. J., & Miller, E. R. (2013). Enough Is Enough: Stop Wasting Money on Vitamin and Mineral Supplements. *Annals of Internal Medicine*, 159(12), 850–851. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00011>
97. Speakman, L., Michienzi, S., & Badowski, M. (2021). Vitamins, supplements and COVID-19: a review of currently available evidence. *Drugs in Context*, 10, 1–15. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-6-2>
98. Therapeutic Management. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeuticmanagement/>. Accessed March 3, 2021
99. Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, Dushkes R, Cook NR, Okereke O, *et al.* Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:806-14. 3. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, E.
100. Zhu, D., Zhang, Y., Li, S., Gan, L., Feng, H., & Nie, W. (2014). Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Medicine*, 40(4), 504–512. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3244-5>
101. Sadiq NM, Robinson KJ, Terrell JM. Colchicine. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431102/>
102. Mehta, K. G., Patel, T., Chavda, P. D., & Patel, P. (2021). Efficacy and safety of colchicine in COVID-19: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*, 7(3), e001746. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001746>
103. Singh, A. K., Vidyadhari, A., Singh, H., Haider, K., Kumar, A., & Sharma, M. (2022). Role of colchicine in the management of COVID-19 patients: A meta-analysis of cohort and randomized controlled trials. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 16, 101097. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101097>
104. Grundeis F, Ansems K, Dahms K, Thieme V, Metzendorf M-I, Skoetz N, Benstoem C, Mikolajewska A, Griesel M, Fichtner F, Stegemann M. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 1. Art. No.: CD014962. DOI: 10.1002/14651858.CD014962.pub2.
105. Green ACA, Curtis HJ, Higgins R, Nab L, Mahalingasivam V, Smith RM, Mehrkar A, Inglesby P, Drysdale H, DeVito NJ, Croker R, Rentsch CT, Bhaskaran K, Tazare J, Zheng B, Andrews CD, Bacon SCJ, Davy S, Dillingham I, Evans D, Fisher L, Hickman G, Hopcroft LEM, Hulme WJ, Massey J, MacDonald O, Morley J, Morton CE, Park RY, Walker AJ, Ward T, Wiedemann M, Bates C, Cockburn J, Parry J, Hester F, Harper S, Douglas IJ, Evans SJW, Goldacre B, Tomlinson LA, MacKenna B. Trends, variation, and clinical characteristics of recipients of antiviral drugs and neutralising monoclonal antibodies for covid-19 in community settings: retrospective, descriptive cohort study of 23.4 million people in OpenSAFELY. *BMJ Med.* 2023 Jan 13;2(1):e000276. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000276. PMID: 36936265; PMCID: PMC9951378.

106. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. (2022). *The Lancet*, 399(10339), 1941–1953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00519-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00519-0)
107. Huang C, Lu TL, Lin L. Remdesivir Treatment Lacks the Effect on Mortality Reduction in Hospitalized Adult COVID-19 Patients Who Required High-Flow Supplemental Oxygen or Invasive Mechanical Ventilation. *Medicina (Kaunas)*. 2023 May 26;59(6):1027. doi: 10.3390/medicina59061027. PMID: 37374231; PMCID: PMC10301784.
108. Kanagala SG, Dholiya H, Jhajj P, Patel MA, Gupta V, Gupta S, Wu SI, Jain R. Remdesivir-Induced Bradycardia. *South Med J*. 2023 Mar;116(3):317-320. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001519. PMID: 36863055; PMCID: PMC9973350.
109. Amstutz A, Speich B, Mentré F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L, Burdet C, Murthy S, Dodd LE, Wang Y, Tikkinen KAO, Ader F, Hites M, Bouscambert M, Trabaud MA, Fralick M, Lee TC, Pinto R, Barratt-Due A, Lund-Johansen F, Müller F, Nevalainen OPO, Cao B, Bonnett T, Griessbach A, Taji Heravi A, Schönenberger C, Janiaud P, Werlen L, Aghlmandi S, Schandelmaier S, Yazdanpanah Y, Costagliola D, Olsen IC, Briel M. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2023 May;11(5):453-464. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00528-8. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36828006; PMCID: PMC10156140.