COVID-19. MANEJO DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICO.

COVID-19. PEDIATRIC INTENSIVE CARE MANAGEMENT.

Dra. Carmen Niño T¹, Dra. Paulina Paulsen G.², Dra. Catherine Bravo V.³, Dr. Víctor Monreal E.⁴

1.- Pediatra Intensivista Clínica INDISA y Hospital Roberto del Río, Santiago de Chile.

2.- Pediatra, Cardióloga intensivista de Unidad de Cuidados Intensivos Clínica INDISA, Santiago de Chile.

3.- Pediatra de Unidad de Cuidados Intensivos Clínica INDISA, Santiago de Chile.

4.- Pediatra Intensivista, Magister en Salud Pública Clínica INDISA, Profesor Asistente Escuela de Medicina Universidad Andrés Bello, Santiago de Chile

ABSTRACT

The appearance of a new nosological entity named by the World Health Organization (WHO) as CoVID-19, which is causing a global pandemic, has meant a major medical challenge. This article tries to concentrate the most important aspects in the management pediatric of the severe CoVID-19 patient, reviewing the existing literature with emphasis on ventilatory, hemodynamic and other affected systems management. It must be taken into account that due to the high possibility of contagion, it is necessary to review the protection measures for health personnel in the procedures that are routine in the seriously ill patient.

Keywords: CoVID-19, SARS-CoV-2, pediatrics, pandemic.

RESUMEN

La aparición de una nueva entidad nosológica denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como CoVID-19, está causando una pandemia mundial que ha significado un desafío médico de gran envergadura. Este artículo trata de concentrar los aspectos más importantes en el manejo pediátrico del paciente CoVID-19 grave, revisando la literatura existente poniendo énfasis en el manejo ventilatorio, hemodinámico y de otros sistemas afectados. Hay que tomar en cuenta que debido a la alta posibilidad de contagio se hace necesario revisar las medidas de protección para el personal de salud en los procedimientos que son de rutina en el paciente gravemente enfermo.

Palabras clave: CoVID-19, SARS-CoV-2, pediatría, pandemia.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se reporta un brote de neumonía viral desconocida en la ciudad de Wuhan China, posteriormente se puede aislar el agente etiológico, un nuevo coronavirus que se nombraría SARS-CoV-2 (1) y que en febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominaría a la enfermedad como CoVID-19 (2). Rápidamente se propaga por Asia y Europa, declarándose por la OMS pandemia en marzo del año 2020. En Chile se confirma el 3 de marzo el primer caso (MINSAL-Chile).

Correspondencia:

Dr. Víctor Monreal

Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica INDISA

Avenida Santa María 1810, Santiago de Chile

Email: victor.monreal@unab.cl

Personas de todas las edades son susceptibles de presentar la enfermedad, pero adultos mayores o aquellos portadores de enfermedades crónicas tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave (1)(3).

En pediatría predominan las formas asintomática o leves, siendo las presentaciones graves y críticas las menos frecuentes (2), a pesar de esto el manejo del CoVID-19 es un desafío para el intensivista pediátrico especialmente en lo referido al tratamiento respiratorio y cardiológico. Además existe una constante actualización por tratarse de una nueva entidad nosológica, siendo hasta la fecha incierta la importancia en la diseminación de la enfermedad por parte de la población pediátrica.(4)

Esta revisión sucinta pero completa pretende ser una ayuda para el pediatra que manejará pacientes con CoVID-19 de presentación grave.

AFECTACIÓN PULMONAR Y RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO VENTILATORIO

Según la experiencia en China, la prevalencia de fallo respiratorio hipoxémico en adultos es aproximadamente de un 19% (5). Del total de pacientes infectados, aproximadamente un 14% recibe oxigenoterapia, entre un 4 y un 13% ventilación mecánica no invasiva (VNI) y entre un 2,3 y un 12% ventilación mecánica invasiva (VMI) (5)(6). Los datos en la población pediátrica son escasos. De los casos reportados en China, de 2143 niños infectados solo el 5,6% tenía enfermedad severa (definida como saturación de oxígeno (SatO₂) menor de 92%) y el 0,6% falla multiorgánica o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (2).

En cuanto a la fisiopatología del fallo hipoxémico, la característica principal de los pacientes con enfermedad grave es el desarrollo de un SDRA. En la tabla 1 se exponen las diferencias entre el SDRA del adulto y niño (7)(8). Sin embargo, publicaciones (9), refieren que algunos pacientes presentan un SDRA atípico caracterizado por una disociación entre una compliance bien conservada y una hipoxemia muy severa.

Dada la escasa evidencia disponible sobre el manejo respiratorio de los pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, estas recomendaciones se basan en los datos provenientes del tratamiento en pacientes adultos críticos, en las experiencias previas en infecciones graves por otros virus de la familia coronavirusidae y en las guías de práctica clínica actuales sobre el manejo de los pacientes pediátricos con SDRA por SARS-CoV-2. (10) (Figura 1).

1. Oxigenoterapia:

Se debe iniciar oxígeno suplementario si la saturación de oxígeno (SatO₂) medida por pulsioximetría es menor a 92%, ajustándose la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) para mantener SatO₂ entre 92-96%. Además de SatO₂, también se debe monitorizar de manera rutinaria el cociente SatO₂/FiO₂ (S/F), dado que permite medir oxigenación y su deterioro de forma no invasiva (8). El cociente entre la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y la FiO₂ (Pa/Fi o P/F) sigue siendo el parámetro gold standard para evaluar la oxigenación en adultos (7). En pacientes pediátricos, se pueden utilizar el índice de saturación de oxígeno (OSI) y el índice de oxigenación (IO) (6)(8).

2. Cánula nasal de alto flujo (CNAF):

Dado que los casos de CoVID-19 en pediatría en general son cuadros leves, parece adecuado mantener las recomendaciones habituales sobre el uso de CNAF, siempre y cuando el uso de ella no retrase intubación en el caso de que ésta esté indicada. Para ello, se recomienda establecer una monitorización estricta evaluando frecuentemente criterios clínicos de éxito o fracaso.

En cuanto a si existe un mayor riesgo de transmisión, la evidencia actual no es lo suficientemente concluyente, pero parece que la contaminación ambiental sería similar a la producida por los sistemas de oxigenoterapia convencionales (11), siendo recomendable mantener medidas de protección personal.

En adultos, algunos autores sí recomiendan el uso de la CNAF sobre la oxigenoterapia convencional o ventilación no invasiva (VNI) (8)(11), dado que algunos estudios han mostrado una reducción en la necesidad de intubación y en la mortalidad a los 90 días, con menor riesgo de infección del personal sanitario. Al igual que en los pacientes pediátricos, se debe evaluar la respuesta clínica a los 30-60 minutos de su inicio y no retrasar intubación.

3. Ventilación no invasiva (VNI):

No existe evidencia reportada sobre el uso de VNI en niños con insuficiencia respiratoria aguda por CoVID-19, pero se sugiere mantener indicaciones clásicas de esta terapia ventilatoria, con adecuada monitorización. Se recomienda evaluar respuesta en las 2 primeras horas tras su inicio, con el objetivo de no retrasar intubación si la respuesta no es favorable.

Por tratarse de un procedimiento generador de aerosoles, en caso de utilizarse, se recomiendan una serie de medidas recogidas en la tabla 2.

En adultos se siguen las mismas recomendaciones, siendo fundamental evaluación tras su inicio y no retrasar intubación en aquellos que no mejoren y que mantengan hipoxemia moderada-severa (S/F<200; FiO₂>0,4).

4. Intubación:

Los pacientes con deterioro clínico, hipoxemia grave o que no respondan rápidamente a CNAF o a VNI (S/F≤200, FiO₂>0,4 o persistencia del trabajo respiratorio), deben ser intubados sin demora.

La intubación se considera un procedimiento de alto riesgo de aerosolización, por lo que se debe realizar según las indicaciones de la tabla 3 (12).

5. Ventilación mecánica invasiva (VMI):

Según experiencia obtenida de población adulta, se recomienda una estrategia de ventilación protectora:

- Volumen tidal (Vt) bajo: 4-6 ml/kg de peso ideal.
- Driving Pressure (DP): <15 cmH₂O.
- Presión plateau (Pplat): <30 cmH₂O.
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP) óptima para un adecuado reclutamiento (en adultos sugieren una PEEP inicial de 10 cmH₂O).
- FiO₂ para lograr SatO₂ entre 88-96%.
- Hipercapnia permisiva.

En pacientes intubados, la sedación profunda es obligatoria. La respiración espontánea suele desencadenar accesos de tos que pueden desestabilizar al paciente, además de aumentar riesgo de infección de los profesionales sanitarios. En los casos graves, se debe asociar bloqueo neuromuscular, preferiblemente en bolos, aunque se valorará uso en infusión continua si hay asincronías, ventilación en prono o Pplat elevada de manera continua.

Si a pesar de las medidas anteriores, la relación P/F persiste ≤150 o S/F≤175, considerar las siguientes estrategias:

- **Ventilación en decúbito prono:** Debe ser la primera estrategia de tratamiento dado los buenos resultados

reportados en la literatura. Evidencia sugiere que es más útil para los pacientes con $P/F \leq 150$ y no se recomienda si éste es mayor. Se han descrito mejores resultados cuando se realiza de forma precoz y prolongada (al menos 16 horas al día) (12)(13). La eficacia de esta medida se basa en que la ventilación se hace más homogénea al disminuir la distensión alveolar ventral y el colapso alveolar dorsal. Esto reduce la compresión pulmonar y mejora la perfusión, el cual es uno de los principales mecanismos de hipoxemia.

- **Maniobras de reclutamiento (MR):** Podrían ser consideradas antes del pronó si los recursos de personal son limitados. También se pueden realizar en pacientes en pronó que persisten con $P/F < 150$. Se debe tener especial cuidado con la estabilidad hemodinámica antes y durante las MR, además de monitorizar posibles complicaciones como barotrauma.

Respecto a qué método emplear, según evidencia actual, no se puede recomendar una maniobra sobre otra, por lo que se sugiere utilizar aquella con la que se tenga mayor experiencia, garantizando siempre la seguridad del paciente.

Si la hipoxemia es refractaria ($P/F < 150$ - $S/F < 175$) a pesar de la ventilación en pronó y las MR, se deben plantear dos opciones:

- **SDRA atípico con fenotipo Low (L)(9):** Considerarse en pacientes con pocos infiltrados alveolo-intersticiales y una pobre respuesta a pronó y MR. Valorar hacer una prueba con óxido nítrico inhalado.

- **SDRA clásico:** Radiografía de tórax con infiltrados alveolo-intersticiales bilaterales y baja complacencia. Considerar una estrategia de PEEP más alta (12-24 cmH₂O) y de Vt más bajo (4-6 ml/kg de peso ideal), manteniendo $DP < 15$ cmH₂O y $Pplat < 30$ cmH₂O.

En caso de que la hipoxemia sea refractaria también a estas medidas, podría valorarse soporte con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), cuyas indicaciones no difieren de las habituales, debiéndose realizar en centros con experiencia. (14)

AFECTACIÓN EXTRAPULMONAR

1. Cardiovascular.

No existen estudios sistemáticos publicados a la fecha sobre la afectación cardiovascular producida por los coronavirus en general, ni por el SARS CoV-2 en particular. En pediatría los casos son muy pocos por lo que la experiencia proviene de los pacientes adultos.

Se han postulado posibles hipótesis de lesión cardíaca por CoVID19: daño directo mediado por la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), lesión miocárdica inducida por hipoxia, daño microvascular cardíaco y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, como se describe en la Figura 2. Todo ello resultaría en daño agudo de las células miocárdicas (6). Las personas con enfermedades cardiovasculares e hipertensión (HTA) constituyen grupo de mayor riesgo para desarrollar síntomas graves por SARS-CoV-2.

En los casos graves de COVID-19, se produce una tormenta de citoquinas proinflamatorias que hace que exista una gran fuga de líquido intracelular al extracelular, por consiguiente

el manejo de volúmenes es un ítem importante a considerar, debiese manejarse con restricción de aporte de volumen y monitorear de forma cercana con ecografía y/o técnicas de termodilución transpulmonar.(10)(16). En relación a este tipo de desequilibrio proinflamatorio se ha visto que pacientes graves presentan síndrome de activación macrofágica y antifosfolípidos por lo que habría que buscar este diagnóstico (17), aunque en pacientes pediátricos no se han reportado casos.

Podemos resumir las manifestaciones cardiovasculares en las siguientes:

1.1. Daño miocárdico: los pacientes con afección respiratoria e hipoxia, principalmente aquellos con SDRA debido a CoVID-19, es altamente probable que presenten injuria miocárdica aguda (elevación de troponina, cambios electrocardiográficos y alteraciones segmentarias en ecocardiogramas). Estudios de cohortes en China estimaron que entre el 7-17% de los pacientes hospitalizados presentaron injuria miocárdica aguda, siendo más común en los pacientes admitidos en UCI (22,2% versus 2%, $p < 0,001$) y en aquellos que murieron (59% versus 1%, $p < 0,0001$) (6). En otro estudio, el daño miocárdico se observó en 5 de 41 pacientes diagnosticados en Wuhan, en los que se detectó elevación de los niveles de la troponina I (hs-cTnI) (> 28 pg/ml). Cuatro de los 5 pacientes tuvieron que ser atendidos en la UCI y se observó que los pacientes con peor evolución tenían la tensión arterial más elevada (presión media sistólica 145 mm Hg versus 122 mm Hg; $p < 0,001$).

1.2. Arritmias: son manifestaciones comunes en pacientes con COVID-19. En aquellos hospitalizados, las arritmias se presentaron en el 16.7% de una cohorte china de 138 pacientes, aunque dicho reporte no especifica el tipo de arritmias. En este contexto de hipoxia, inflamación y desorden neurohormonal por infección viral, es esperable la aparición de arritmias, en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular. (20).

1.3. Insuficiencia cardíaca y miocardiopatías: se ha observado insuficiencia cardíaca en 23% de los pacientes con CoVID-19 (21). Se debe considerar falla ventricular derecha e hipertensión pulmonar asociada, principalmente en el contexto de enfermedad severa del parénquima pulmonar y SDRA.

1.4. Shock cardiogénico y mixto: la presentación predominante de pacientes CoVID-19 es insuficiencia respiratoria, que puede llevar a SDRA. Sin embargo el edema pulmonar cardiogénico puede presentar características similares. En muchos casos, el péptido natriurético atrial (BNP) y el ecocardiograma pueden ayudar a diferenciar los diagnósticos. Es importante determinar si hay compromiso cardiogénico por la posibilidad de utilizar ECMO u otros dispositivos. Sin embargo, en casos severos de SDRA, el pronóstico es ominoso aún con utilización de ECMO. En serie de casos de 52 pacientes críticos con CoVID-19, el 83.3% (5/6) de los pacientes que fueron tratados con ECMO no sobrevivieron (22).

1.5. Enfermedad tromboembólica: pacientes infectados por SARS-CoV-2 tienen mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso. El paciente en estado crítico, con inmovilización prolongada, también tiene alto riesgo para

desarrollo de enfermedad tromboembólica. Recomendamos heparina de bajo peso molecular o no fraccionada en lugar de anticoagulantes orales, dada la interacción farmacológica de éstos últimos.

AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

El daño neurológico ha sido confirmado en otras infecciones por coronavirus, SARS CoV o MERS, encontrándose material genético viral en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes o en tejido neuronal en autopsias (23). La patogenia en el sistema nervioso central (SNC) puede ser por invasión directa, tal como sucede en SARS CoV o MERS y adicionalmente se postula, tal como en otros virus respiratorios, que puede migrar vía hematológica o por ruta neuronal retrógrada. Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 se han reportado diversos síntomas neurológicos asociados a la enfermedad.

En un reporte de 214 pacientes CoVID-19 en Wuhan (21) entre enero y febrero de 2020 se observaron síntomas neurológicos en tres niveles: enfermedad o síntomas a nivel del SNC; a nivel sistema nervioso periférico (SNP), y a nivel músculo esquelético.

Las manifestaciones neurológicas fueron más frecuentes en infecciones severas (40 [45.5 %] vs 38 [30.2 %]). Las manifestaciones neurológicas descritas fueron accidentes cerebrovasculares (5 [5,7 %]), compromiso de conciencia (13 [14.8%]), y daño músculo esquelético (17 [19,3 %]), lo cual implicaba peor pronóstico e incluso muertes por esta causa (21).

En forma concomitante en Italia hay reporte de 320 casos que consultaron en servicio urgencia donde se observó una frecuencia mucho más alta de anosmia y ageusia (19.1%), que en los casos de Wuhan, no estando estos

síntomas acompañados de obstrucción nasal ni rinitis (24). En USA se reportó un caso de una mujer con fiebre y compromiso de conciencia, con PCR en muestra nasofaríngea positiva para SARS CoV 2 sin aislarse ningún microorganismo en LCR, pero presentando en resonancia magnética cerebral encefalitis necrotizante aguda, que presumiblemente fue asociada a COVID-19 (23).

Se debe tener alta sospecha de infección por SARS Cov 2 en debut de enfermedades neurológicas severas como meningoencefalitis aguda, encefalitis necrotizante aguda o parálisis flácida aguda, en las cuales se han descartado otras causas infecciosas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Antibioterapia: Considerar en caso de sobreinfección bacteriana y debiese adecuarse según cultivos tomados previamente. (1)

Hidroxiquina y Azitromicina: En ambos medicamentos no existe suficiente evidencia para su recomendación, indicar solo en pacientes graves o críticos y controlar con medición de Qtc por riesgo de Qt prolongado, y electrolitos.(10)(16)
Dosis de hidroxiquina: 5 mg/kg/dosis cada 12 horas el primer día, luego 3 mg/kg/dosis cada 12 horas hasta por 10 días.(10)(25)

Antivirales Lopinavir/Ritonavir [Kaletra], Ribavirina, Remdesivir: Sin evidencia para el uso rutinario, estos medicamentos disminuirían carga viral, se recomienda en pacientes críticos.(10)(25)

Glucocorticoides: de uso controvertido, recomendación solo en caso de SDRA y por periodos cortos 3 a 5 días, de preferencia metilprednisolona a dosis de 1-2 mg/kg día.(1)(10)(16)

Tabla 1. Diferencias entre el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) del adulto y el niño.

	ADULTOS ¹	NIÑOS ²
Tiempo	Inicio dentro de 7 días de producida la injuria o nuevo deterioro de los síntomas respiratorios	Inicio dentro de 7 días de producida la injuria. Se excluyen pacientes con enfermedad pulmonar perinatal
Origen del edema	Descartar la existencia de edema hidrostático si no hay factores de riesgo	Falla respiratoria no explicada por falla cardíaca o sobrecarga de volumen
Radiografía de tórax	Infiltrados bilaterales no explicados por derrame, colapso lobar o pulmonar	Infiltrados nuevos compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar
Oxigenación	Leve: P/F $\leq$ 300 mmHg con PEEP o CPAP $\geq$ 5 cmH ₂ O Moderado: P/F $\leq$ 200 – 100 mmHg con PEEP $\geq$ 5 cmH ₂ O Grave: P/F $\leq$ 100 mmHg con PEEP $\geq$ 5 cmH ₂ O	Leve: IO entre 4 y 8 con PEEP o CPAP $\geq$ 5 cmH ₂ O; ISO entre 5 y 7.5 Moderado: IO entre 8 y 16 con PEEP $\geq$ 5 cmH ₂ O; ISO entre 7.5 y 16 Grave: IO $\geq$ 16 con PEEP $\geq$ 5 cmH ₂ O; ISO $\geq$ 16

P/F: presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; PEEP: presión positiva al final de la espiración; IO: índice de oxigenación; ISO: índice de saturación de oxígeno.

¹ Criterios de Berlín (5). ² Conferencia de Consenso de Injuria Pulmonar Aguda (PALICC, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference) (6).

Figura 1. Recomendaciones sobre el manejo respiratorio en el paciente pediátrico con COVID-19.

Tabla 2. Aspectos técnicos sobre el uso de VNI en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19.

1. Habitación individual, idealmente con presión negativa. En caso de que esto no sea posible, se realizará aislamiento por cohortes.
2. Uso de elementos de protección personal para procedimientos generadores de aerosoles.
3. Uso de interfaces faciales totales y en su defecto, oronasales, sin puerto exhalatorio en mascarilla, asegurando adecuado sello.
4. Uso de ventiladores específicos de VNI con circuito monorrampa con puerto exhalatorio pasivo lateral adicionando un filtro viral/antibacteriano de alta eficiencia.
5. Si se utiliza respirador de VMI con software de VNI se utilizará circuito de doble rama con filtro viral/antibacteriano de alta eficiencia en rama espiratoria. No recomendable en <30 kg, dado que no compensa bien la fuga ni detecta adecuadamente los esfuerzos inspiratorios.

Figura 2. Hipótesis sobre el mecanismo fisiopatológico de las lesiones cardíacas en pacientes con CoVID-19.

Ref: Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y and Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. March 5, 2020. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print].

Tabla 3. Aspectos técnicos sobre la intubación en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19.

1. Restringir en número de personas asistiendo el procedimiento
2. Check-list de equipamiento y personas con papeles previamente definidos
3. Uso de elementos de protección personal para procedimientos generadores de aerosoles
4. Intubación por persona más experta y entrenada
5. Uso de tubos endotraqueales (TET) con balón para evitar las fugas, con presión balón < 25 cmH2O
6. Uso de barreras físicas como cobertura o caja plástica
7. Uso videolaringoscopia en lugar de laringoscopia directa, si hay un entrenamiento adecuado y está disponible.
8. Preoxigenación con mascarilla reservorio de O2 en vez de ventilación con bolsa autoinflable. En el caso de que sea necesaria la ventilación con presión positiva, asegurar buen sello de la mascarilla y uso de filtro viral/antibacteriano de alta eficiencia conectado a bolsa autoinflable
9. Intubación bajo secuencia rápida
10. Conectar capnógrafo para comprobación de intubación correcta. No se recomienda auscultación
11. Conectar a sistema de aspiración cerrada previamente
12. No iniciar el ciclado del respirador hasta conectar al TET al circuito
13. Uso de un filtro viral/bacteriano de alta eficacia al final de la rama espiratoria del circuito ventilatorio
14. Uso de humidificadores activos servo-controlados

REFERENCIAS

- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020;e20200702.
- Jansson M, Liao X, Rello J. Strengthening ICU health security for a coronavirus epidemic. *Intensive Crit Care Nurs* [Internet]. 2020;57(xxx):102812. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2020.102812>
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;XX(X):1.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13).
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;1-13.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526-33.
- Khemani RG, Patel NR, Bart RD, Newth CJL. Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the Pao2/fraction of inspired oxygen ratio in children. *Chest*. 2009;135(3):662-8.
- Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;1-5.
- Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Vol. 2019, *Intensive Care Medicine*. 2020. 1-32 p.
- Yu CM, Wong RSM, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GWK, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):140-4.
- Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak. *Anesthesiology*. 2020;(Xxx):1.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.
- Monreal V, Zuleta Y. Ecmo pediátrico. una puesta al día. *Neumonol Pediátrica*. 2019;14(1):34-40.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* [Internet]. 2020;214(March):108393. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;(March):102537. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
- Rao S, Sasser W, Diaz F, Sharma N, Alten J. Coronavirus Associated Fulminant Myocarditis Successfully Treated With Intravenous Immunoglobulin and Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Chest*. 2014;146(4):336A.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;(0123456789).
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. 2020;
- Maclaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients with COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;19074.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
- Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020;1-4.
- Especial COVID-19, Sochipe: Manejo de pacientes Pediátricos Cursando con Neumonía Grave / SDRA por SARS COV-2 abril 2020 [Internet] Chile: Sociedad Chilena de Pediatría; [citado 20/04/2020]. Available from: http://https://sochipe.cl/v3/covid_2020.php