



## PLAN ASISTENCIAL DE MEDICINA INTERNA.

(Actualizado a 22/ 03 / 2020).

**Modificado de acuerdo a recomendaciones del Ministerio de Sanidad, AEMPS, protocolos clínicos de Hospitales Comunidad de Madrid e Italia (región de Lombardía.)**

Si se trata de un enfermo que ha acudido al HUCA por urgencias una vez confirmado el diagnóstico (**PCR positiva realizadas por parte del Servicio de Microbiología del HUCA**), el FEA de MI/Neumología de guardia será avisado para la atención del mismo. En caso que el diagnóstico se realice en horario laboral se avisará a su vez, al busca COVID-I

El enfermo será valorado inicialmente **bien el área de aislamiento de Urgencias o directamente en las plantas de aislamiento establecidas 9ª A/7ªA/ 4ªA/3ªA.**

Si el personal de enfermería requiriera la presencia médica para valorar de nuevo al paciente, será ese FEA quien se desplazará al lugar de hospitalización

Si el paciente **proviene de otro hospital de la red asistencial del Principado o de Atención primaria y presenta criterios de ingreso**, se ingresará directamente en HUCA en el área de hospitalización designada a tal efecto (9ªA /7ª A/4ª A/3ªA), en cuyo caso el FEA de guardia de Medicina Interna/ Neumología efectuará su valoración, establecerá el plan de cuidados y será el referente asistencial para cualquier ulterior necesidad en esa primera jornada.

Al día siguiente y en cualquiera de los dos supuestos, el paciente será atendido por Facultativos de Medicina Interna/ Neumología designados previamente a tal efecto.

De hacerse precisa en cualquier momento la aplicación de Cuidados Intensivos porque el estado del paciente así lo requiera, se contactará con el equipo de guardia de la citada especialidad quien igualmente tendrá dispuesto un proceso asistencial específico.

En todo caso las actuaciones se desarrollarán siguiendo las recomendaciones del Procedimiento de actuación específico vigente emitido por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Salud del Principado de Asturias o en su defecto según el publicado por el Centro de Coordinación de alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad de España.



## Valoración inicial y consideraciones al ingreso hospitalario

- Los casos de COVID-19 pueden presentar cuadros leves, moderados o graves, incluyendo neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis y shock séptico.
- La identificación temprana de aquellos con manifestaciones graves permite tratamientos de apoyo optimizados inmediatos y un ingreso (o derivación) seguro y rápido a la unidad de cuidados intensivos de acuerdo con los protocolos regionales o nacionales
- El reconocimiento de gravedad en presencia de neumonía se realizará de forma inmediata en la valoración inicial si hay presencia de insuficiencia respiratoria ( $\text{SaO}_2 < 90\%$  aire ambiente) o frecuencia respiratoria  $\geq 30$  RPM.

## Valoración de la gravedad

- El juicio clínico no puede ser sustituido por escalas de gravedad, pero son útiles para su enfoque inicial.
- Con la información disponible actualmente, se ha observado en los pacientes que presentan un cuadro grave de la enfermedad una progresión de unos 10-15 días tras el inicio de síntomas hasta presentar insuficiencia respiratoria. Esto debe alertar y valorar un ingreso precoz en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Si se cumplen los criterios de gravedad se recomienda que el manejo clínico se realice cuando sea posible en habitaciones de presión negativa, aisladas y en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Una valoración más completa de la gravedad en las neumonías se realizará mediante escalas como el PSI y la CURB-65. Estas escalas son útiles tanto en la decisión inicial de hospitalización como apoyo al juicio clínico. Para valorar el ingreso en UCI se recomiendan los criterios ATS/IDSA mayores y menores.

- **Escala de gravedad CURB-65: acrónimo de: C** confusión aguda, **U**rea  $>19$  mg/dL, **R** Frecuencia respiratoria  $\geq 30$  RPM, **B** Presión sistólica  $\leq 90$  mmHg o diastólica  $\leq 60$  mmHg y **65** edad  $\geq 65$ . **Cada ítem puntual**. Se recomienda ingreso hospitalario si puntuación total  $\geq 1$ . En el ámbito extrahospitalario se emplea CRB-65.



Parámetro	Descripción	Puntos
<b>C</b>	Confusión / desorientación	1
<b>U</b>	Urea (BUN $\geq$ 20 mg/dL)	1
<b>R</b>	Respiratory rate $\geq$ 30 / min	1
<b>B</b>	Blood pressure (TAS $<$ 90 ó TAD $\square$ 60)	1
<b>65</b>	Edad $\geq$ 65 años	1

Niveles de Gravedad :

Clasificación de la infección y definiciones (Ministerio de Sanidad).

Nivel de gravedad	Descripción
Enfermedad no complicada	Cursa con síntomas locales en vías respiratorias altas y puede cursar con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor muscular o síntomas atípicos en ancianos
Neumonía leve	Confirmada con radiografía de tórax y sin signos de gravedad. SaO <sub>2</sub> aire ambiente $>$ 90%. CURB65 $\leq$ 1
Neumonía grave	Fallo de $\geq$ 1 órgano o SaO <sub>2</sub> aire ambiente $<$ 90% o frecuencia respiratoria de $\geq$ 30
Distrés respiratorio	Hallazgos clínicos, radiográficos infiltrados bilaterales + déficit de oxigenación: -Leve: 200 mmHg $<$ PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq$ 300 -Moderado: 100 mmHg $<$ PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq$ 200 -Grave: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq$ 100 mmHg Si PaO <sub>2</sub> no disponible SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq$ 315
Sepsis	Definida como disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA $>$ 2 puntos. Un quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, Presión sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior. La insuficiencia orgánica puede manifestarse con las siguientes alteraciones: -Estado confusional agudo -Insuficiencia respiratoria -Reducción en el volumen de diuresis -Taquicardia -Coagulopatía -Acidosis metabólica -Elevación del lactato
Shock séptico	Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM $\geq$ 65 mmHg y lactato $\geq$ 2mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.



- **Criterios de ingreso en UCI. Los criterios ATS/IDSA empleados en la neumonía pueden ayudar al clínico en la decisión de ingreso en UCI .**

- **Escala SOFA: Esta escala se utiliza en Neumonía grave y/o sepsis fundamentalmente en la UCI para cuantificar el fallo de órganos y para seguimiento evolutivo**

Criterios de ingreso en UCI ATS/IDSA: 1 mayor o 3 menores	
<b>Criterios mayores:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Necesidad de ventilación mecánica invasiva</li><li>• Shock con necesidad de vasopresores</li></ul>
<b>Criterios menores:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Frecuencia respiratoria &gt;30 RPM</li><li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 250</li><li>• Infiltrados multilobares</li><li>• Confusión/desorientación</li><li>• Uremia (BUN &gt;20 mg/DL)</li><li>• Leucopenia &lt;4.000 cel/mm<sup>3</sup></li><li>• Trombocitopenia: plaquetas &lt;100.000 cels/mm<sup>3</sup></li><li>• Hipotermia (°t central &lt;36.8)</li><li>• Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos</li></ul>

Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)					
Criterio	0	+1	+2	+3	+4
<b>Respiración</b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) o SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
<b>Coagulación</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b> Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
<b>Cardiovascular</b> Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Adrenalina a ≤ 0,1 o Noradrenalina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Adrenalina > 0,1 o Noradrenalina a > 0,1
<b>Sistema Nervioso</b> Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FIO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado; SaO<sub>2</sub>, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; a). PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>; b). Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y noradrenalina como µg/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.



## **Directrices generales de tratamiento**

**No existe un tratamiento específico para esta enfermedad, por lo que se realizará tratamiento sintomático en casos leves o moderados y medidas de soporte o tratamiento de las complicaciones en los casos severos. Es fundamental asegurar un tratamiento de soporte precoz.**

**1. Inicio precoz del tratamiento de soporte a los pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), dificultad respiratoria, hipoxemia o shock.**

**2. Administrar antimicrobianos empíricos para tratar los posibles agentes etiológicos del SDRA: iniciar dentro de la primera hora de tratamiento especialmente para pacientes con síntomas de sepsis, aunque se sospeche infección por coronavirus. El desescalado o suspensión se realizará en base a los resultados microbiológicos y el curso clínico.**

**3. Administrar un inhibidor de la neuraminidasa sólo cuando hay circulación local del virus de la gripe u otros factores de riesgo para gripe como el antecedente de viajes o exposición a virus de la gripe no estacional. El coronavirus no produce neuraminidasa, por tanto, los inhibidores de neuraminidasa no son efectivos para SARS-CoV-2.**

**4. No administrar corticoesteroides sistémicos de forma rutinaria para el tratamiento del SDRA o de la neumonía viral fuera de los ensayos clínicos a menos que sean indicado por otra razón.**

**5. El tratamiento debe ser adaptado a las condiciones de cada persona y sus comorbilidades.**

### **Manejo inicial del paciente no grave**

Medidas generales de protección

La situación clínica del paciente debe ser monitorizada de manera continua. Si se detectan criterios de gravedad, se valorará la necesidad de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos.

En pacientes con insuficiencia respiratoria debe iniciarse oxigenoterapia suplementaria con una mascarilla con filtro de exhalado, si es posible, ajustando el flujo hasta alcanzar una saturación de oxígeno capilar adecuada a la edad y estado del paciente.

Si fuera necesario, se recomienda la administración de broncodilatadores en cartucho presurizado asociado a cámara espaciadora para evitar la generación de aerosoles. En caso de emplear broncodilatadores en aerosol se recomienda una habitación con presión negativa.



- Deberá realizarse un manejo conservador de la fluidoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda cuando no existe evidencia de shock.
- No deben administrarse de forma rutinaria corticoides sistémicos para el tratamiento de la neumonía viral a no ser que éstos estén indicados por alguna otra razón
- En caso de sospecha de sobreinfección bacteriana deberá iniciarse tratamiento antibiótico seleccionándolo en función de la comorbilidad del paciente, su situación clínica y la epidemiología local

### **Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda**

#### Medidas generales de protección

La oxigenoterapia se inicia si la SaO<sub>2</sub> <92 % aire ambiente con el objetivo de mantener SaO<sub>2</sub> ≥ 90%. Los pacientes que ya reciben oxigenoterapia pueden evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) que se diagnosticará y clasificará según los criterios de Berlín. Como paso inicial se utilizarán mascarillas con reservorio con flujos mínimos de 10 a 15 L/min para mantener el reservorio inflado y con FiO<sub>2</sub> entre 0,60 y 0,95.

Las cánulas de O<sub>2</sub> a alto flujo o la Ventilación Mecánica No invasiva (VNI) deben reservarse para pacientes muy concretos.

- El O<sub>2</sub> a alto flujo puede suministrar hasta 60 L/min y comparado con la oxigenoterapia convencional disminuye la necesidad de intubación. No se recomienda en los casos con hipercapnia, inestabilidad hemodinámica y fallo multiorgánico.

- En la VNI, tal y como se ha observado en los pacientes con MERS, el fallo de tratamiento es elevado.

- Deben monitorizarse estrechamente tanto los pacientes con VNI como con cánulas de alto flujo y preparar el entorno para una posible intubación.

#### Recomendaciones

- **Administrar inmediatamente oxigenoterapia suplementaria a los pacientes con IRA grave y signos de dificultad respiratoria, hipoxemia o choque.**

Notas: iniciar la oxigenoterapia a razón de 5 l/min y ajustar el flujo hasta alcanzar una SpO<sub>2</sub> ≥ 90% en mujeres no embarazadas y SpO<sub>2</sub> ≥92%-95 % en embarazadas.

Todas las secciones en que se atiende a pacientes con IRA grave deben estar equipadas con pulsioxímetros, sistemas de oxigenoterapia operativos y dispositivos para la administración de oxígeno desechables de un solo uso (cánula nasal, mascarilla facial sencilla y mascarilla con reservorio). Respetar las precauciones para evitar la transmisión



por contacto al manipular dispositivos de oxigenoterapia contaminados.

- **Administrar líquidos con prudencia a los pacientes con IRA grave cuando no haya indicios de choque.**

Hay que proceder con cautela al administrar líquidos intravenosos a pacientes con IRA grave, porque la reanimación con la administración intensiva de líquidos puede empeorar la oxigenación, especialmente en lugares donde hay disponibilidad limitada de ventilación mecánica.

- **Administrar un tratamiento empírico con antimicrobianos para tratar todos los patógenos que pueden causar IRA grave. Administrar antimicrobianos en un plazo de una hora tras la evaluación inicial del paciente con septicemia.**

Aunque se sospeche que el paciente pueda tener una infección por el SARS-CoV-2., administrar el tratamiento empírico con antimicrobianos que se consideren adecuados en un plazo de **UNA hora** tras detectarse la septicemia. Este tratamiento debe basarse en el diagnóstico clínico (neumonía extrahospitalaria, neumonía asociada a la atención de salud [si la infección se en un entorno de atención de salud] o septicemia), las características epidemiológicas y los datos del antibiograma locales y las orientaciones terapéuticas vigentes. El tratamiento incluye el empleo de un inhibidor de la neuraminidasa utilizado para tratar la gripe cuando haya virus gripales en circulación a nivel local u otros factores de riesgo, como antecedentes de viajes o exposición a virus gripales de origen animal. El tratamiento empírico con antimicrobianos debe reducirse progresivamente en función de los resultados microbiológicos y el razonamiento clínico.

- **No administrar sistemáticamente corticoesteroides en el tratamiento de la neumonía vírica ni del SDRA al margen de los ensayos clínicos, a menos que estén indicados por otra razón.**

Dada la falta de eficacia y la posibilidad de daños, debería evitarse la administración sistemática de corticoesteroides, a menos que estén indicados por alguna otra razón.

- **Supervisar estrechamente a los pacientes con IRA grave para determinar si presentan signos de deterioro clínico, como insuficiencia respiratoria que empeora rápidamente y septicemia, y administrar de inmediato intervenciones de apoyo.**

La administración oportuna de tratamientos sintomáticos eficaces y seguros es la piedra angular del tratamiento de los pacientes que presentan manifestaciones graves debidas a la infección por SARS-CoV-2.

- **Conocer las afecciones comórbidas del paciente a fin de ajustar el manejo de la fase crítica de la enfermedad y valorar el pronóstico.**



- **Comunicarse pronto con el paciente y su familia.**

## Toma de muestras para el diagnóstico en laboratorio

- Tracto respiratorio superior: exudado nasofaríngeo/orofaríngeo.
- Tracto respiratorio inferior: esputo (si es posible) o aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar, o broncoaspirado, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave.
- Si las pruebas iniciales son negativas en un paciente con una alta sospecha clínica y epidemiológica (especialmente cuando solo se han recogido muestras de tracto respiratorio superior o la muestra recogida inicialmente no estaba tomada adecuadamente) se repetirá el diagnóstico con nuevas muestras del tracto respiratorio.

En los casos confirmados, se recomienda también el envío de las siguientes muestras al CNM:

- **Pareja de sueros** tomadas con al menos 14-30 días de diferencia, recogándose el primer suero (serología) en la primera semana de enfermedad (fase aguda). Si se recoge solamente una única muestra de suero entre 14-30 días después del inicio de los síntomas para poder confirmar la presencia de anticuerpos específicos.

Existen orientaciones de la OMS sobre toma y procesamiento de muestras, y pruebas en laboratorio, **en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda:**

- Obtener hemocultivos de las bacterias que provocan la neumonía y la septicemia, preferiblemente antes de administrar el tratamiento con antimicrobianos. **NO** retrasar el tratamiento con antimicrobianos para obtener hemocultivos.
- Obtener muestras **TANTO** de las vías respiratorias altas (nasofaríngeas y orofaríngeas) **COMO** de las bajas (esputo expectorado, aspirado endotraqueal o líquido de lavado broncoalveolar) para los ensayos de detección del 2019-nCoV por RCP-RT (reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa).

En un paciente presuntamente infectado por el nuevo coronavirus, especialmente si presenta neumonía o una manifestación grave de la enfermedad, una única muestra de las vías respiratorias inferiores no permite descartar el diagnóstico, por lo que se recomiendan muestras adicionales de las vías altas y bajas. Es probable que las muestras de las vías respiratorias bajas (frente a las de las altas) arrojen resultados positivos durante un periodo más largo. **Debería evitarse la inducción de esputo debido al mayor riesgo de transmisión por aerosoles.**





Puesto que pueden existir otras infecciones respiratorias víricas o bacterianas concomitantes se recomiendan en caso de insuficiencia respiratoria estudios microbiológicos pormenorizados de todos los casos sospechosos. Pueden analizarse las muestras de las vías respiratorias altas y bajas para la detección de otros virus respiratorios, como los virus gripales A y B (incluidos los de la gripe A de origen zoonótico), el virus respiratorio sincicial, los virus paragripales, los rinovirus, los adenovirus, los enterovirus, los metaneumovirus humanos y los coronavirus humanos endémicos. También en caso de neumonía, se tomarán además las muestras específicas para el diagnóstico diferencial etiológico de las causas habituales de neumonía en nuestro medio.

El manejo de las muestras para analíticas de rutina en el laboratorio (por ejemplo, hemograma, bioquímica u orina) se realizará de la **forma habitual, aplicando las precauciones estándar.**

**Todas las muestras de laboratorio se enviarán al laboratorio de respuesta rápida. Hay dos turnos establecidos para la toma de muestras el primero a las 5:00 am y el segundo a las 20: 00 horas. En caso de precisar analítica urgente se ha de comentar con el laboratorio de respuesta rápida para el procesamiento inmediato de las mismas.**

Dado que en el transporte se pueden producir golpes o derramamientos, las muestras clínicas que se envíen fuera del hospital deberán ser tratadas como potencialmente infecciosas y se considerarán de categoría B (deben ser transportadas en triple embalaje, norma UN3373).

En caso de neumonía, por su implicación en el manejo conviene considerar:

- La realización de cultivos de vías respiratorias que ayuden a descartar otras causas de infección, coinfección o sobreinfección, como PCR para virus respiratorios comunes o cultivos bacterianos y/o fúngicos.

- Descartar otras posibles infecciones subyacentes como el VIH, hepatitis, HTLV, etc.

Se recomienda una valoración analítica completa para valorar la función de órganos y detectar sepsis:

- Hemograma y Hemostasia.

- Bioquímica que incluya función renal, hepática.

- Si sospecha insuficiencia respiratoria, gasometría arterial y lactato.

Si al paciente es preciso realizarle una radiografía de tórax se utilizará un aparato portátil para evitar traslados. El aparato deberá estar protegido por plásticos desechables y lavado posteriormente con una solución de hipoclorito de sodio al 1% o del



desinfectante aprobado para superficies en su centro.

- La radiografía para el diagnóstico de neumonía deberá incluir radiografía de tórax postero-anterior como lateral.

La indicación de TAC torácico debe individualizarse.

## **Actuaciones en función de la gravedad**

### **Infección leve de vías respiratorias bajas**

Monitorización no invasiva de constantes incluyendo SaO<sub>2</sub> con pulsioximetría continua.

Realización de analítica sanguínea (hemograma, PCR, PCT, hemocultivo, bioquímica con transaminasas, función renal, iones, coagulación y gasometría) y canalización de vía periférica. Radiografía de tórax.

Se recomienda la administración de broncodilatadores en cartucho presurizado asociado a cámara espaciadora para evitar la generación de aerosoles. En caso de emplear broncodilatadores en aerosol se recomienda una habitación con presión negativa.

Analgésicos habituales (paracetamol o ibuprofeno).

### **Infección grave de vías respiratorias bajas**

Manejo conservador de fluidos, dado que el manejo agresivo puede empeorar la oxigenación (sueroterapia habitual a 2/3 de necesidades basales). No se recomienda emplear sueros hipotónicos (ni almidones o gelatinas en caso de resucitación). En caso de resucitación se recomienda emplear cristaloides (balanceados o suero fisiológico 0.9%), se desaconseja el uso de almidones o gelatinas.

Oxigenoterapia para mantener SaO<sub>2</sub> >92%.

Los antibióticos, en principio, no están indicados a no ser que se sospeche neumonía bacteriana o sobreinfección.

Si hay sospecha de sobreinfección bacteriana (leucocitosis y elevación de PCR o PCT) iniciar antibioterapia iv con ceftriaxona +azitromicina o levofloxacino. Se debe recoger estudio microbiológico siempre que sea posible antes del inicio y no olvidar suspender o desescalar según los resultados.

Si hay sospecha de sepsis y shock séptico se empleará antibioterapia intravenosa empírica según la clínica, edad y características del paciente, siendo en este caso fundamental que se administre en la primera hora o cuanto antes sea posible. Se valorará la situación previa del paciente (paciente sano o con comorbilidades, ventilación



mecánica, etc.), ajustándose a las características de cada caso. Antes de comenzar el tratamiento antibiótico, se debe recoger estudio microbiológico siempre que sea posible y posteriormente optimizar el uso antibiótico según los resultados, sin excederse en coberturas innecesarias.

## Tratamiento

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. No obstante, esta información podría cambiar rápidamente debido a los resultados de varios ensayos clínicos en marcha.

Los tratamientos no autorizados deberían ser administrados solo en el contexto de ensayos clínicos éticamente aprobados o en el marco del uso de emergencia de intervenciones no registradas, con estricta monitorización.

### Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos no están recomendados de forma general. Estudios previos en pacientes con SARS, MERS e incluso gripe han demostrado que no tienen efectos beneficiosos e incluso se ha retrasado el aclaramiento del virus. Se puede valorar en casos en el que el paciente lo requiera por otra circunstancia (SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias) o patología previa.

### Antibióticos

Los antibióticos **no están recomendados de entrada**, aunque en función de la clínica, la analítica o los resultados microbiológicos podrían estar indicados, especialmente en casos en investigación graves en los que no se pueda descartar otra etiología, sepsis asociada o sospecha de sobreinfección bacteriana (de acuerdo a las guías de cada hospital y de acuerdo a la procedencia del paciente y su correspondiente mapa de resistencia antibiótica). En el paciente hospitalizado se recomienda **ceftriaxona + azitromicina o levofloxacino**.

En caso de sospecha de sepsis y shock séptico, se empleará antibioterapia intravenosa empírica según programa guía local, teniendo en cuenta la clínica, edad y características del paciente (comorbilidades, colonizaciones previas, antecedente de VM, etc.). La primera dosis se administrará lo antes posible.

- **Antihipertensivos:** Se ha observado peor pronóstico en pacientes con IECAS, con resultados controvertidos en el efecto de los ARA- II. No se recomiendan hasta no tener más evidencia. Sin embargo, la AEMPS solo descarta su utilización en caso de síntomas severos, o sepsis de acuerdo a la práctica habitual en las guías clínicas según situación hemodinámica



## Tratamientos específicos contra el SARS-CoV-2.

### Tratamiento antiviral específico

El tratamiento de esta infección está condicionado por los siguientes hechos:

1. **No se conoce un tratamiento eficaz y seguro.** Por el momento, **no** se dispone de suficientes pruebas procedentes de ensayos controlados con asignación aleatoria para recomendar un tratamiento específico contra la infección por el SARS-CoV-2, en los pacientes en que se sospeche o se haya confirmado la infección.
2. Existen varios ensayos clínicos en marcha, pero aún sin resultados porque unos acaban de empezar y otros están en fase de diseño.
3. Puede afectar a adultos jóvenes y sin comorbilidades.
4. La gravedad de la infección es variable, desde formas asintomáticas, infecciones de vías respiratorias altas, y neumonías graves. Los datos preliminares hacen estimar que el 10-15% de las infecciones pueden cursar de forma grave.
5. No se conocen con precisión los factores pronósticos, pero se sabe que la mortalidad aumenta con la edad, especialmente a partir de los 60 años y en pacientes con comorbilidades.
6. La aparición de insuficiencia respiratoria parece producirse en torno al octavo día del inicio de los síntomas.



## **Fármacos antivirales para tratamiento de los pacientes adultos con infección por el COVID-19 confirmada.**

**Oseltamivir:** los inhibidores de la neuraminidasa se han utilizado en casos de MERS-CoV y oseltamivir ha sido inicialmente empleado en la epidemia de COVID-19 en China. No está clara su eficacia y posiblemente se ha usado para el tratamiento de la coinfección con gripe. En el momento actual **no está recomendado, salvo en coinfección con gripe.**

### **Lopinavir/ritonavir:**

- Previo consentimiento verbal por parte del paciente.
- Descartar infección por el VIH.
- Preparados comerciales:

KALETRA: comprimidos recubiertos 200/50 mg, 100/25 mg.

♣ KALETRA: solución oral 80 mg/20 mg/mL.

♣ LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD: comprimidos recubiertos con película 200 mg/50 mg. - Dosis de 400 mg/100 mg (200 mg/50 mg por cápsula) dos cápsulas (o 5 mL de la solución) dos veces al día vía oral.

La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre, y la duración máxima será de 14 días. - Efectos adversos: Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Infrecuentes: pancreatitis, prolongación del segmento QT del electrocardiograma. - Interacciones/precauciones: Ambos principios activos son inhibidores de la isoforma CYP3A del P450. Lopinavir/ritonavir no debería administrarse juntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida

### **Remdesivir:**

- Previa firma del consentimiento informado por el paciente.
- Solicitar a la AEMPS como uso compasivo. Ver anexo I “Gestión de la adquisición de medicamentos por parte de la AEMPS”.
- Dosis: dosis de carga el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 10.
- Principales efectos adversos/precauciones: hipotensión infusional. Se desconocen otros posibles efectos adversos.
- Téngase en cuenta los criterios de exclusión del ensayo clínico NCT04257656: enfermedad hepática grave (Child Pugh score  $\geq$  C, AST $>$ 5 veces el límite superior) y filtrado glomerular  $\leq$ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o pacientes en hemodiálisis.

### **Interferón $\beta$ 1b:**

- Previo consentimiento verbal por parte del paciente.



- Dosis: 0.25 mg subcutáneo cada 48 h durante 14 días.
- Preparados comerciales:
  - BETA FERON: solución inyectable 250 mcg/mL.
  - EXTAVIA Polvo y disolvente para solución inyectable 250 mcg/mL.

- Principales efectos adversos/precauciones:

- Fiebre, cefalea, hipertensión, miastenia, rash, náusea, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgia, síndrome pseudogripal.
- Evitar uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión grave.

### **Interferón $\alpha$ -2b:**

- Previa firma del consentimiento informado por el paciente
- Dosis: 5 millones de unidades agregando 2 mL de suero estéril, dos veces al día inhalado en habitación con presión negativa.
- Preparados comerciales:

INTRONA solución inyectable o para perfusión 10 M UI

- Principales efectos adversos/precauciones: Anorexia, depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional, mareo, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alopecia, rash, mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético, inflamación y reacción en punto de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, malestar general, irritabilidad.

- **En España, no está comercializada ninguna presentación de interferón alfa (INF- $\alpha$ ) inhalada.** Las guías chinas recomiendan nebulización con interferón- $\alpha$ 2b 100.000–200.000 UI/kg para casos leves, y 200.000–400.000 UI/kg para casos graves, dos veces/día durante 5–7 días.

### **Hidroxicloroquina:**

**Previo consentimiento verbal por parte del paciente.**

Contraindicado en tratamiento concomitante con:

- Natalizumab (esclerosis múltiple): incremento de toxicidad (riesgo de infección)
- Agalsidasa  $\alpha$  ó  $\beta$  (enfermedad de Fabry): se inhibe la actividad intracelular de alfa galactosidasa alfa y beta.

Ajuste posológico de hipoglucemiantes, digoxina, betabloqueantes y antipsicóticos (clorpromazina, levomepromazina): potencia su efecto.

- Precaución en miastenia gravis, epilepsia, daño hepático, insuficiencia renal, déficit de 6-P-deshidrogenasa.

Otros efectos a considerar en el uso concomitante:

- Antiácidos: pueden reducir la absorción de hidroxicloroquina → espaciar al menos 4 h.
- Aminoglucósidos: riesgo de bloqueo neuromuscular.



- Trastuzumab (Ca mama/gástrico): Incrementa riesgo de neutropenia.
- Dapsona: riesgo de hemólisis.
- Puede antagonizar el efecto de neostigmina y piridostigmina.
- Puede potenciar el efecto de tacrólimus sobre la prolongación del intervalo QT.

## **\*\* Tocilizumab**

**Previo consentimiento verbal por parte del paciente. Reseñar en historia clínica.**

### **Selección del paciente:**

Se recomienda una **cautelosa selección** de los pacientes candidatos a uso de Tocilizumab.

### **Criterios de inclusión**

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2)
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID respiratory severity scale  $\geq 3$ )
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o escala SOFA score  $>3$ )
- Criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave
- Elevados niveles de IL-6 ( $> 40$  pg/ml) (en alternativa elevados niveles de dímero-D ( $> 1500$ ) o d- dímero en progresivo aumento)

### **Criterios de exclusión**

- AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad.
- Neutrófilos  $< 500$  cell/mmc.
- Plaquetas  $< 50.000$  cell/mmc.
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19.
- Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico.
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal.
- Infección cutánea en curso (p.e piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico).
- Terapia inmunosupresora anti-rechazo.



## Esquema terapéutico propuesto Ministerio de Sanidad

Las dosis empleadas en el manejo de la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas son:

o Pacientes con peso  $\geq$  80 kg:

Primera dosis: 600 mg

Segunda dosis: 600 mg con intervalo de 12 horas entre ambas dosis

o Pacientes con peso  $<$  80 kg:

Primera dosis: 600 mg

Segunda dosis: 400 mg con un intervalo de 12 horas entre ambas dosis

El intervalo sería de 12 horas y el planteamiento de una tercera dosis a las 16-24 h desde la segunda infusión sería si:

o Persistencia de fiebre

o Empeoramiento de parámetros analíticos: PCR, Dímero-D o IL-6.

El tratamiento debe darse en asociación con el tratamiento antiviral (lopinavir/ritonavir o remdesivir + cloroquina/hidroxicloroquina) y/o esteroideo (dexametasona).

### **Fármacos activos frente a CoV-2 y dosificación.**

Fármaco	Nombre comercial	Dosis		Duración <sup>1</sup>
Lopinavir/ritonavir	Kaletra Solución	200/50 mg 2 comp /12 h 5 mL / 12 h	Oral	14 días
Interferón beta-1b	Betaferon Extavia	0.25 mg / 48 h	Subcutáneo	14 días
Hidroxicloroquina	Dolquine <sup>2</sup>	200 mg /12 h	Oral	5-14 días
Remdesivir	Remdesivir <sup>3</sup>	100 mg / 24 h	Intravenoso	No definida
Tocilizumab	Aztemra	600 mg > 80 kg y dosis De carga en <80 kg 400 mg en <80 kg	Intravenoso	Máximo 3 infusiones

**1 Duración máxima recomendada.**

**2 Primera dosis de carga 400 mg (2 comprimidos cada 12 horas el primer día) luego 200 mg cada 12 horas durante 5-14 días**

**3 Dosis de carga 200 mg el primer día.**





**\*Fármacos antivirales para tratamiento de los pacientes adultos con infección por el COVID-19 confirmada. Esquema terapéutico simplificado.**

Tipo de infección	Tratamiento	Comentario
Infección leve (no neumonía) No comorbilidad	Sintomático	
Infección leve (no neumonía) Comorbilidad* <sup>1</sup>	Hidroxicloroquina + Lopinavir/ritonavir* <sup>2</sup> (individualizar)	
Neumonía leve CURB-65 <1 y SatO <sub>2</sub> ≥90%	Hidroxicloroquina + Lopinavir/ritonavir* <sup>2</sup>  Rápida progresión +Interferon beta-1b* <sup>3</sup>	Ceftriaxona+Azitromicina
Neumonía grave o alto riesgo de mortalidad (rápida progresión) CURB-65 >2  SatO <sub>2</sub> <90%  Frecuencia respiratoria ≥30	Hidroxicloroquina +Lopinavir/ritonavir* <sup>2</sup> +Interferon beta-1b* <sup>3</sup>   Remdesivir* <sup>4</sup>	Ceftiaxona+Azitromicina. <b>Si progresión o mala evolución</b>  + Valorar Tocilizumab** individualizadamente

\*<sup>1</sup>EPOC, enfermedad cardiovascular, diabetes, neoplasia, hepatopatía crónica, inmunosupresión o edad >60 años.

\*<sup>2</sup> Lopinavir/ritonavir considerar SIEMPRE INTERACCIONES consultar [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) y EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES (diarrea, náuseas y vómitos).

\*<sup>3</sup>Evitar uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión grave

\*<sup>4</sup> Sólo en uso compasivo previa solicitud que por requisitos se realizará generalmente en Cuidados Intensivos. Inclusión: PCR hospitalizado+VMI.

Exclusión: Fracaso multiorgánico, Drogas vasoactivas, Transas>5 límite, CICr<30, otros antivirales



### Alta del paciente.

Los casos en investigación en los que se descarte COVID-19 se guiarán por los criterios clínicos habituales.

Los casos confirmados de COVID-19,

Con la situación epidemiológica actual, se considerarán susceptibles de alta hospitalaria para seguimiento domiciliario en Atención Primaria cuando el cuadro clínico así lo permita, aunque la PCR todavía no sea negativa, si la situación socio-familiar y capacidades del paciente permiten completar el tiempo de aislamiento domiciliario en condiciones adecuadas.

Los casos confirmados que han requerido ingreso hospitalario podrán recibir el alta si su situación clínica lo permite, aunque su PCR siga siendo positiva, pero deberá mantener **aislamiento domiciliario** con monitorización de su situación clínica al menos 14 días desde la desaparición de los síntomas.

Los pacientes con PCR negativa cumplirán medidas higiénicas en domicilio de prevención para evitar la posible transmisión por gotas hasta 14 días después de la resolución de los síntomas.

Los pacientes con alta a residencia sociosanitaria precisaran PCR negativa para alta. Además, cumplirán medidas higiénicas de prevención para evitar transmisión por gotas hasta 14 días después de la resolución de los síntomas.

Para asegurar una correcta **transición asistencial**:

- Desde el servicio hospitalario donde se da el alta se notificará telefónicamente la misma al **Equipo Gestor de Casos del Área de destino** y, será recomendable hacerlo al responsable del Equipo de Atención Primaria que atenderá al paciente.
- Se hará una recomendación de tiempo de aislamiento que todavía precise realizar el paciente, con recomendación de PCR de control sólo en casos que se consideren de especial importancia.
- En caso de indicación de PCR de control post-alta, se articulará según procedimiento planteado en cada área sanitaria (en áreas centrales a través de I12 y con equipo específico).



## **Anexo I. Gestión de la adquisición de medicamentos por parte de la AEMPS**

### **Gestión de la adquisición de medicamentos por parte de la AEMPS**

Una vez identificada y notificada la necesidad, desde la Unidad de Gestión de medicamentos en situaciones especiales (MSE) de la AEMPS, se inician los procedimientos para la adquisición de la medicación necesaria.

En este sentido, los técnicos de la Unidad de MSE contactan con los TAC/promotores correspondientes, para solicitar toda la información necesaria de cada uno de los productos, incluyendo las condiciones de suministro, protocolos de actuación y cualquier otro dato relevante.

Una vez obtenida la información pertinente de cada uno de los medicamentos, se creará su correspondiente ficha en la aplicación telemática de gestión de MSE, para que, en caso de necesidad, los servicios de farmacia de los hospitales puedan solicitarlos.

Solicitud de medicamentos por parte del Servicio de Farmacia del hospital  
La solicitud de medicación se realizará vía telemática desde el Servicio de Farmacia del hospital donde se encuentre el paciente a través de la aplicación denominada

**Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales** accesible a través de la web de la AEMPS: <https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do>,  
<https://sede.aemps.gob.es/usoHum/otros/medicamentos-situaciones-especiales.html>

Se detalla a continuación el procedimiento:

El Servicio de Farmacia del hospital solicitará a través de la aplicación telemática de MSE, el medicamento especificado por el facultativo responsable del paciente, aportando la información correspondiente I .

Esta solicitud se recibe a través de la aplicación de MSE y los técnicos responsables de la Gestión de MSE de la AEMPS la revisarán, evaluarán y la validarán, emitiendo una autorización de tratamiento. Así mismo y si procede, se emitirá una autorización de importación del medicamento correspondiente vía electrónica a través de la aplicación informática que será accesible para el laboratorio importador. A partir de este momento el laboratorio debe proceder a la entrega del medicamento en el hospital solicitante.

Tal y como se indica en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, la solicitud se acompañará, previo visto bueno de la Dirección del centro, del informe clínico del médico responsable en el que se justifique la necesidad del medicamento para el paciente, se indique la duración prevista del tratamiento, el número de envases requeridos y la conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que así lo requiera.

El consentimiento informado del paciente o de su representante, será imprescindible antes de la administración del medicamento, pero no formará parte de la solicitud de autorización a la Agencia.



En casos de **urgencia vital** en los que no se pueda esperar a la gestión a través de la aplicación de MSE, la solicitud de medicamentos podrá realizarse vía telefónica. Posteriormente, deberán realizar los trámites descritos a través de la aplicación de MSE. De la misma manera, por motivos de urgencia la AEMPS podrá emitir Autorizaciones de Importación excepcionales a los diferentes laboratorios, para que en caso de emergencia tras ser contactados telefónicamente, puedan proceder a importar la medicación necesaria a la mayor brevedad posible aunque no se haya realizado la solicitud formal por parte del Servicio de Farmacia del Hospital a través de la aplicación MSE.

#### **Puntos de contacto de AEMPS**

- **Directora AEMPS: M<sup>a</sup> Jesús Lamas Diaz** [sdaemps@aemps.es](mailto:sdaemps@aemps.es)
- **Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano: César Hernández García:** ([chernandezg@aemps.es](mailto:chernandezg@aemps.es))
- **Jefe de la Unidad de Apoyo Dirección: Ramón Palop Baixauli**  
[rpalop@aemps.es](mailto:rpalop@aemps.es)
- **Responsable División Uso Compasivo (Medicamentos en Situaciones Especiales):**
  - **M<sup>a</sup> Eugenia Padilla** ([mepadilla@aemps.es](mailto:mepadilla@aemps.es)), **Ana Alonso** ([aalonso@aemps.es](mailto:aalonso@aemps.es))
- **Gestión de medicamentos en situaciones especiales:**  
[medicamentosospeciales@aemps.es](mailto:medicamentosospeciales@aemps.es)
- **Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas (Punto focal Coronavirus):**  
**Antonio López Navas** ([alopezn@aemps.es](mailto:alopezn@aemps.es))



## **Anexo II. Consentimiento informado (según Ley 41/2002 y RD 1015/2009)**

1. Consentimiento para uso compasivo de un **medicamento no autorizado** (medicamento en fase de investigación) Antes de la administración del medicamento, debe obtenerse un **consentimiento por escrito del paciente** (o en su caso, de su representante legalmente aceptable), tras informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos. Se incluye a continuación un modelo orientativo de consentimiento escrito, que debe adaptarse a cada caso concreto.

2. Consentimiento para uso **fuera de indicación o fuera de ficha técnica** de un medicamento ya aprobado para otras indicaciones de uso. El médico responsable del tratamiento **deberá justificar en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre**. Esto significa que en estos casos se obtendrá preferiblemente de un **consentimiento oral**. **Se recomienda al médico que haga constar en la historia clínica la obtención del consentimiento oral**.

**Sólo en caso de que el tratamiento suponga “riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente” podría ser oportuno preparar un consentimiento escrito del paciente. Los riesgos de los tratamientos propuestos (lopinavir/ritonavir, interferones) no suponen necesidad de consentimiento escrito.**



**Modelo que se proporciona como plantilla para ser adaptado a cada caso particular, si no se dispone de un modelo local.**

## **INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO PARA USO DE UN MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN**

**Usted padece.... (nombrar patología, por ejemplo “infección por COVID-19” - nuevo coronavirus-).... que no ha respondido a los tratamientos habituales y no disponemos de otras alternativas autorizadas en la actualidad que sean adecuadas para su situación.**

**La compañía .....está investigando el fármaco llamado..... para su uso como (enunciar brevemente el posible mecanismo de acción y efecto en la enfermedad). Le proponemos administrarle este tratamiento. Este medicamento no se ha autorizado todavía por las Autoridades Sanitarias para su uso en pacientes y es un tratamiento todavía experimental. En la actualidad con los datos que se conocen no podemos garantizarle que vaya a obtener un beneficio. Los resultados preliminares de este tratamiento experimental indican que podría mejorar en (explicar lo que se espera conseguir, ofreciendo de forma sencilla los resultados de los que se dispone).**

**En relación a los riesgos del tratamiento el conocimiento es muy limitado y es posible que no se conozcan efectos adversos que pueden aparecer tras la administración del fármaco o a más largo plazo. Los efectos adversos conocidos hasta ahora son: (describir los más frecuentes y los más graves)**

**La utilización de este medicamento experimental se realiza de acuerdo con la normativa vigente en nuestro país (Real Decreto 1015/2009) para el llamado “uso compasivo de un medicamento en investigación” y en su caso particular la Modelo que se proporciona como plantilla para ser adaptado a cada caso particular, si no se dispone de un modelo local.**

**En algunos centros pueden existir ya plantillas sugeridas 37 administración del mismo ha sido autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y por la Dirección del Hospital.**

**Usted tiene libertad para aceptar o no el tratamiento experimental que se le propone y también puede cambiar de opinión y revocar su consentimiento cuando lo crea oportuno.**

**En caso de rechazar el tratamiento que se le ofrece, los médicos que le tratan seguirán aplicándole los mejores cuidados posibles y no sufrirá ninguna merma en su atención.**



**Yo,**

.....  
*(Nombre y apellidos del paciente)*

**He sido informado por .....sobre el tratamiento que se me propone con .....(Nombre del medicamento).... He sido informado de los posibles riesgos del tratamiento y de las alternativas que tengo.**

**He podido hacer preguntas y he entendido las explicaciones que me han proporcionado. Y doy mi consentimiento por escrito para que me sea administrado el medicamento.**

**Firma:**

**Firma:**

\_\_\_\_\_  
**(Nombre y apellidos Paciente)**

\_\_\_\_\_  
**(Nombre y apellidos Clínico Responsable)**

**Fecha:**

**Fecha:**

**Firma del representante legal, familiar o persona vinculada de hecho, sólo en aquellos casos en los que el paciente tenga una capacidad modificada para consentir.**

**Firma:**

**Firma:**

\_\_\_\_\_  
*(Nombre y apellidos Representante familiar)*

\_\_\_\_\_  
*(Nombre y apellidos Clínico Responsable)*

**Fecha:**

**Fecha:**