

TRATAMIENTO PARA EL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE (SARS-CoV-2). Recomendaciones en procedimientos en críticos.

DIRECTRICES GENERALES DE TRATAMIENTO

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 COVID-19**. El desescalado o suspensión se realizará en base a los resultados microbiológicos y el curso clínico.
3. Administrar un inhibidor de la neuraminidasa si es posible co-infección por gripe.
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: una revisión sistemática de estudios observacionales que utilizaron corticoesteroides en pacientes con SARS no encontró beneficios significativos en la supervivencia, mientras que su uso sí se asoció a efectos adversos como la necrosis avascular, psicosis y diabetes(62). El uso de corticoides también se ha relacionado con la mayor incidencia de infección y el retraso en la eliminación del virus de las vías respiratorias inferiores (63,64).
5. El tratamiento debe ser adaptado a las condiciones de cada persona y sus comorbilidades.
6. Intentar evitar las nebulizaciones en lo posible.
7. MANTENEMOS LOS CRITERIOS DE CONVEHY® COMO ANTE CUALQUIER CHOQUE SÉPTICO BACTERIANO RESERVÁNDOLO PARA LOS CASOS MÁS GRAVES CON SDMO.
8. **ESCALONAMIENTO DE SOPORTE VENTILATORIO.** Balanceado beneficio riesgo Paciente / profesional sanitario:
 - GN convencionales hasta 6l.
 - Airvo generalmente no más de 30l.
 - Espontánea en prono.
 - De oxigeniterapia a VM.
 - Prono precozmente.
 - VM con modalidad protectora , driving pressure menos de 15.
 - NO VMNI no aporta beneficio y si riesgo para profesionales

PAUTA INICIAL (VER TABLA ABAJO SEGÚN GRAVEDAD)

- **KALETRA** 5 ml de la suspensión cada 12 horas.
- **INTERFERON B1B** 1 vial subcutáneo cada dos días.

Otros tratamientos según el Ministerio de Sanidad:

1. Anticuerpos monoclonales: triple anticuerpo monoclonal REGN-EB3 y el anticuerpo monoclonal simple MAB114 pueden reducir significativamente la mortalidad de los pacientes con Ébola y que se podría extrapolar a los pacientes con COVID-19.
2. Péptido de fusión (EK1), el abidol (inhibidor de la quinasa), los inhibidores de la síntesis de ARN (como el TDF, 3TC), y algunos grupos de antiinflamatorios.

NOTA del autor: Queda a criterio facultativo el empleo de IECAs como uso compasivo en los pacientes graves según los datos publicados en Science (R. Yan *et al.*, *Science* 10.1126/science.abb2762 (2020).) ***Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2.*** Estos datos confirman por crioelectromicroscopia electrónica que la estructura de la proteína S está unida a la proteína ACE-2. No obstante no hay evidencia de la eficacia de ninguna medida en este sentido ni dosificación.

Tabla 10. Fármacos antivirales para tratamiento de los pacientes adultos con infección por el COVID-19 confirmada.

Cuadro clínico	Tratamiento	Consentimiento	Efectos adversos
Infección leve con radiografía normal sin comorbilidades	Tratamiento sintomático y vigilancia		
Infección con radiografía normal y comorbilidades (EPOC, enfermedad cardiovascular, Diabetes, Cáncer, Hepatopatía crónica, inmunosupresión) o edad > 60 años	Tratamiento sintomático y vigilancia (valorar de forma individualizada Lopinavir/ritonavir) ^a	Requiere consentimiento (no es una indicación aprobada)	
Neumonía no grave (CURB65<2 y Sa O ₂ >90%)	Tratamiento y vigilancia (valorar de forma individualizada Lopinavir/ritonavir) ^a	Requiere consentimiento (no es una indicación aprobada)	
Neumonía grave	<p>Lopinavir/ritonavir^b</p> <p>Lopinavir/r + IFN-β1b s.c.</p> <p>Lopinavir/r + IFN -α2b nebulizado en habitación con presión negativa si hay disponibilidad</p> <p>Remdesivir^c</p>	<p>Requiere consentimiento informado (ver anexo II)</p> <p>Indicación no aprobada.</p> <p>Tratamiento experimental no autorizado en Europa. No disponible, solicitar para uso compasivo y contactar con AEMPS (ver anexo I)</p> <p>Requiere consentimiento (ver anexo II)</p>	<p>Diarrea, náuseas, prolongación QT</p> <p>Inhibición CYP3A del P450</p> <p>INF-β1b evitar en pacientes psiquiátricos. Fiebre, cefalea, leucopenia, hipertensión</p> <p>INF-α2b evitar en enfermedad cardiaca preexistente, disfunción hepática o renal grave, hepatitis crónica con cirrosis hepática, hepatitis autoinmune</p> <p>Hipotensión infusional</p>

□ Lopinavir/ritonavir:

- 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.
- Previa firma del consentimiento informado por el paciente.
- Descartar infección por el VIH.

- **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. Ver lista completa en ficha técnica (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT_80104.html). Herramienta para consultar interacciones: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>.

□ Interferón β 1b:

- Preparados comerciales:
 - **BETAFERON:** solución inyectable 250 mcg/mL.
 - **EXTAVIA** Polvo y disolvente para solución inyectable 250 mcg/mL.
- Previa firma del consentimiento informado por el paciente (ver anexo II).

- **Dosis: 0.25 mg subcutáneo cada 48 h durante 14 días.**

- 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.

□ 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 m² o pacientes en hemodiálisis.
- Existen un ensayo in vitro de la combinación de remdesivir + cloroquina.

□ Interferón α -2b:

- Preparados comerciales:
 - **INTRONA** solución inyectable o para perfusión 10 M UI.
- Previa firma del consentimiento informado por el paciente (ver anexo II).
- **Dosis: 5 millones de unidades agregando 2 mL de suero estéril, dos veces al día inhalado.**
- 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- α) inhalada. Las guías chinas recomiendan nebulización con interferón- α 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.

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

DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

División de Medicamentos de Uso Compasivo

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 correspondiente¹. 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.

¹ 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: Ma Jesús Lamas Díaz sdaemps@aemps.es
- - Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano: César Hernández García: (chernandezg@aemps.es)
- - Jefe de la Unidad de Apoyo Dirección: Ramón Palop Baixauli rpalop@aemps.es
- - Responsable División Uso Compasivo (Medicamentos en Situaciones Especiales):
- - Ma Eugenia Padilla (mepadilla@aemps.es), Ana Alonso (aalonsog@aemps.es)
- - Gestión de medicamentos en situaciones especiales: medicamentosespeciales@aemps.es

Procedimientos de BAJO RIESGO de transmisión vírica	Procedimientos de ALTO RIESGO de transmisión vírica
<ul style="list-style-type: none"> Colocación de tubo de Guedel Colocación de mascarilla facial de oxigenoterapia con filtro espiratorio Compresión torácica Desfibrilación, cardioversión, colocación de marcapasos transcutáneo Inserción de vía venosa o arterial Administración de fármacos o fluidos intravenosos 	<ul style="list-style-type: none"> Aerosolterapia, nebulización Gafas nasales de alto flujo Ventilación manual con mascarilla Ventilación no invasiva CPAP/BiPAP Intubación orotraqueal Traqueotomía quirúrgica > percutánea Broncoscopia, gastroscopia Aspiración de secreciones Resucitación cardiopulmonar

Tabla 1. Procedimientos susceptibles de generar aerosoles y estrategias sugeridas para reducir su riesgo si son estrictamente necesarios ⁽¹⁾.

Procedimiento	Estrategia
Aspiración de secreciones respiratorias	Limitar a las imprescindibles Aspiración cerrada si VM
Aerosolterapia	Evitar si es posible
Toma de muestras respiratorias	Limitar a las imprescindibles
Lavado broncoalveolar	Evitar si es posible
Oxigenoterapia de alto flujo	Evitar
Ventilación no invasiva (VNI)	<ul style="list-style-type: none"> Evitar si es posible. En caso necesario asegurar el sellado adecuado de la interfase Uso de VNI con doble tubuladura y filtros de alta eficacia.
Ventilación manual con mascarilla y bolsa autoinflable	Evitar la ventilación con mascarilla y bolsa autoinflable. En caso necesario, utilizar filtro de alta eficiencia que impida la contaminación vírica, entre la bolsa autoinflable y la mascarilla, sellar bien la mascarilla para evitar fugas y utilizar pequeños volúmenes corrientes. Descontaminar todo el material utilizado después del uso según los protocolos del centro.
Intubación	<ul style="list-style-type: none"> Si es necesario se preoxigenará con oxígeno al 100% a través de mascarilla facial. Se realizará con una secuencia rápida de intubación y por personal experto para minimizar el tiempo y el número de intentos del procedimiento de intubación. Anticipar en la medida de lo posible Uso de tubos con aspiración subglótica
Ventilación mecánica (VM)	<ul style="list-style-type: none"> Se pondrán los filtros de alta eficiencia que impidan la contaminación vírica tanto en la rama inspiratoria como en la espiratoria. Se usará el sistema de aspiración cerrada de secreciones Uso de intercambiador de calor y humedad con filtro de alta eficacia que impida la contaminación vírica, en vez de humidificación activa. Evitar desconexiones
Resucitación cardiopulmonar	Intubación precoz para manejo de vía aérea

(1) La influencia de estos procedimientos o estrategias sobre la transmisión de la infección no está suficientemente demostrada, pero son razonables y se han recomendado en infecciones con un mecanismo de transmisión similar.



RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA VÍA AÉREA EN PACIENTES INFECTADOS POR CORONAVIRUS

1.- PREPARACIÓN

- La protección personal es prioritaria. Extremar las precauciones de aislamiento por vía aérea y por contacto antes de iniciar la intubación.
- Son necesarias dos personas para la intubación. Limitar el número de asistentes.
- El personal implicado debe estar entrenado en la adecuada colocación y retirada del equipo de protección.
- El equipo de protección consta de: **Mascarilla de alta eficacia (FFP3 o FFP2), Protección ocular de montura integral o Protector facial completo, Guantes, Calzas y Bata impermeable desechable.**
- Preparar un kit con el material necesario para la intubación y la protección de 2 personas, a fin de que esté localizado y sea transportable de inmediato a cualquier área del hospital.

2.- INTUBACIÓN

- Si la intubación es planificada, se debe realizar **preoxigenación** con oxígeno al 100% usando mascarilla facial durante un periodo de al menos 5 minutos.
- La intubación la realizará el **profesional disponible más experimentado en el manejo de la vía aérea.**
- Se recomienda un protocolo de **inducción de secuencia rápida** con succinilcolina o con rocuronio. El asistente debe conocer cómo ejercer la presión cricoidea.
- **Evitar si es posible la ventilación manual antes de la intubación.** Si fuera necesario, realizarla con volumen corriente bajo, aumentando la frecuencia respiratoria.
- Valorar el uso de **material de laringoscopia/videolaringoscopia desechable.**
- Evitar la intubación con paciente despierto si conlleva el uso de anestésico local pulverizado a menos que se considere imprescindible. Ante **vía aérea difícil**, considerar como dispositivo de intubación un **videolaringoscopio preferiblemente de pala hiperangulada.** Prever el uso de una guía de intubación.

3.- POSTINTUBACIÓN

- Comprobar, inmediatamente tras la intubación, la correcta posición del tubo endotraqueal. Asegurar la adecuada protección del estetoscopio y la limpieza posterior de todo material no desechable empleado.
- Se debe utilizar un **Filtro hidrofóbico de alta eficacia** para conectar el tubo al ventilador o a la bolsa autohinchable de ventilación manual.
- Considerar todo el equipo usado en el manejo de la vía aérea y el material de protección personal como **altamente contaminante** (residuo Biosanitario Especial del Grupo 3) para desecharlo adecuadamente al finalizar la intubación o el acto anestésico si fuera el caso.
- Proceder a la limpieza del área donde se haya realizado la intubación con desinfectantes adecuados según el protocolo habitual del hospital.