

NEUMONÍA GRAVE POR COVID19 Y SDRA: ASPECTOS PRÁCTICOS GENERALES DEL MANEJO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

GENERALIDADES

- VIROLOGÍA del SARS-COV-2
 - Miembros de la subfamilia Orthocoronavirinae dentro de la familia Coronaviridae .
 - Seis coronavirus en seres humanos que producen enfermedades leves en adulto. Formas más graves en niños y ancianos.
 - SARS-CoV y MERS-CoV: patógenos emergentes a partir de un reservorio animal. Alta morbi/mortalidad epidémica con infecciones respiratorias graves.
 - SARS-CoV2: es el séptimo coronavirus aislado capaz de producir infecciones en humanos. Es un betacoronavirus.
 - Virus RNA monocatenario con 4 proteínas estructurales: proteína S (“spike protein”), proteína E (“envelope”), proteína M (“membrane”) y proteína N (“nucleocapside”).
 - La hipótesis más extendida propone que el virus proviene de un reservorio animal, el murciélago, y que se transmitió al humano mediante mutaciones o recombinaciones sufridas en un huésped intermedio, probablemente un animal vivo del mercado de Wuhan. Se ha especulado con que ese animal haya podido ser el pangolín.
 - **Diagnóstico molecular:** dos dianas.
 - Detección del gen menos específico: gen E.
 - Detección de gen específico: gen RdRp o secuenciación.
- El SARS-COV2 se une al receptor de la ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina II) con una afinidad muy superior a la del anterior SARS-COV (de 10 a 20 veces más).
- Los receptores de ACE-2 se expresan de forma predominante en las células epiteliales del pulmón, intestino, riñón y vasos sanguíneos.
- En casos graves de COVID-19 se han detectado niveles elevados de angiotensina II y estos niveles se han correlacionado de forma directa con la carga viral y el aumento del daño pulmonar.

- En el tejido pulmonar normal los receptores de ACE2 se expresan en células alveolares tipo I y tipo II. El SARS-CoV-2 junto con el receptor ACE2 ocasiona una elevada expresión de receptor pudiendo ocasionar las lesiones a nivel de las células alveolares.
 - Desde el punto de vista fisiopatológico, en principio la sobreexpresión de receptores de ACE2 produciría formas más graves de la enfermedad, como puede ser en varones, asiáticos (> que blancos y afroamericanos), enfermos en tratamiento con IECAs, diabéticos tipo 1 y tipo 2, AINES y tiazolidinedionas.
 - No ha quedado demostrada claramente la relación entre peor pronóstico de la enfermedad con la toma previa de IECAs o ARA-II.
- Otras comorbilidades de riesgo:
 - Mayores de 60 años, enfermedades cardiovasculares e HTA, diabetes, obesidad, enfermedades pulmonares crónicas, cáncer, inmunodepresión y embarazo.

INGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

1) La decisión de proceder al ingreso en la unidad de Cuidados Intensivos debe ser valorada por los médicos de la unidad.

- En dicha valoración, y en el momento de la asignación de recursos durante la toma de decisiones, se deben aplicar criterios de idoneidad y tener en cuenta factores como, por ejemplo, **la edad, la comorbilidad, la gravedad de la enfermedad, el compromiso de otros órganos y la potencial reversibilidad de la situación de gravedad**.
 - Estos son factores que deben tenerse en cuenta a la hora de valorar el ingreso de cualquier paciente en UCI, pero especialmente si existe escasez de recursos.
 - En caso de considerar que el paciente NO se va a ver beneficiado del ingreso en UCI, la decisión debe quedar reflejada en la historia clínica del paciente y se deberá comunicar al médico responsable, apoyando si es preciso en el ajuste del tratamiento y el aumento del soporte respiratorio disponible: CPAP, dispositivos de oxigenoterapia de alto flujo, medidas posturales como el prono...
 - La mayoría de pacientes que requieren ingreso en UCI tendrán necesidad de soporte respiratorio tanto invasivo como no invasivo.

2) Pruebas complementarias al ingreso en la unidad:

- **Pruebas de laboratorio:**
 - Hemograma (linfopenia frecuente)
 - Coagulación, incluyendo dímero-D y fibrinógeno.
 - Bioquímica:
 - Glucosa.
 - Función renal: creatinina, urea, sodio, potasio, magnesio y fósforo.
 - Función hepática: AST, ALT, FA, GGT. Bilirrubina, proteínas totales y albúmina.
 - LDH, CK.



OISS
ORGANIZACIÓN
IBEROAMERICANA
DE SEGURIDAD SOCIAL

y procalcitonina.

troponina I o troponina S en función de disponibilidad. Nt-proBNP.

OISS
COMUNICACIÓN
22/05/2020

CORREO

sec.general@oiss.org

Página 3 de 28

Calle Velázquez 105,1
28006 – MADRID
TEL.: 91 561 17 47

- o Gasometria arterial y lactato.
- o Sistemático y sedimento urinario. Bioquímica básica en orina con sodio, potasio, creatinina y proteínas en orina.
- o Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil.
- Analíticas complementarias de cara a guiar tratamiento específico:
 - o Triglicéridos: de forma periódica, en pacientes que estén en tratamiento con propofol +/- lopinavir/ritonavir.
 - o Serologías virales: VIH, VHB.
 - El tratamiento con lopinavir/ritonavir puede ocasionar resistencias al tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH no conocida.
 - El tratamiento inmunosupresor con tocilizumab puede ocasionar reactivación de infección por VHB.
 - o Poblaciones y subpoblaciones linfocitarias.
 - o Niveles de IL-6.
- Electrocardiograma: de rutina al ingreso, especificando en la historia clínica el QTc. Repetir según protocolo específico si se utilizan tratamientos que prolongan el intervalo QT.
- Radiografía de tórax: especialmente tras IOT, canalización de VVC yugular o subclavia y colocación de SNG.
- Pruebas microbiológicas específicas:
 - o Si el paciente no está intubado, solicitar exudado nasofaríngeo para RT-PCR SARS-COV2.
 - o En paciente intubado, se obtendrá muestra de broncoaspirado (BAS).
 - o En caso de precisar fibrobroncoscopia por otro motivo, se enviará muestra de lavado broncoalveolar (BAL).
 - o Las muestras deberán enviarse en caja con triple protección, especificando en el exterior de la caja "PCR SARS-COV2" o similar, según el centro.
- Si existe sospecha de sobreinfección bacteriana, se solicitarán cultivos habituales como hemocultivos, urocultivo, BAS para cultivo de bacterias y hongos, antigenuria de Legionella y neumococo, etc.

- Se recomienda realizar ecocardiograma en función de la situación clínica, especialmente si se produce inestabilidad hemodinámica, alteraciones del ECG, sospecha de TEP o elevación de enzimas de isquemia miocárdica.
 - Se han descrito casos de isquemia miocárdica, miocarditis y miopericarditis en pacientes infectados por SARS-COV2.

TRATAMIENTO DE SOPORTE NO ESPECÍFICO Y MANEJO DE FLUIDOTERAPIA EN EL PACIENTE CRÍTICO

- **PROTECCIÓN GÁSTRICA:** prevención del ulcus de estrés, de elección se utilizarán inhibidores de la bomba de protones (IBPs).
- **FLUIDOTERAPIA:**
 - Perfusiones de cristaloides solas o en combinación: suero salino fisiológico al 0.9%, soluciones balanceadas con electrolitos como Plasmalyte (precaución en situación de fracaso renal agudo con hiperpotasemia), salino hipotónico al 0.45%, etc.
 - Soluciones glucosadas al 5%, 10%...
 - Valorar “dos momentos” en la evolución del paciente:
 - Al ingreso el paciente puede encontrarse en estado de hipovolemia (fiebre, baja ingesta en planta...).
 - En función de la evolución del paciente, y sobre todo si evoluciona a SDRA, se debe intentar mantener balance neutro-negativo.
- **REPOSICIÓN DE ELECTROLITOS:**
 - Según requerimientos del paciente, atendiendo especialmente a situaciones de fracaso renal agudo, necesidad de nutrición parenteral o conexión a técnicas continuas de depuración extrarrenal.
- **TRATAMIENTO DIURÉTICO:**
 - La oliguria está presente en la mayoría de los pacientes con neumonía grave por COVID 19, incluso en aquellos en los que no es posible detectar fracaso renal por elevación de creatinina plasmática (a recordar que es un parámetro que se ve especialmente falseado por la disminución de la masa muscular del paciente crítico). Esto, junto con la necesidad habitual de forzar balances negativos, hace que se requiera utilizar furosemida con frecuencia.
 - No se han demostrado diferencias en la eficacia de utilizar bolos de furosemida frente a perfusión continua, aunque por consideraciones prácticas (falta de equipos de perfusión individual, disminución del riesgo de exposición del personal de enfermería al aerosol, ser más eficiente la utilización de perfusiones).



CORREO

sec.general@oiss.org

Página 5 de 28

OISS
COMUNICACIÓN
22/05/2020

Calle Velázquez 105.1
28006 – MADRID
TEL.: 91 561 17 47

- **TERAPIAS CONTINUAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL:**

- Deberá valorarse su indicación en pacientes con balances hídricos positivos acumulados a pesar de dosis creciente de diuréticos, así como en situaciones de fracaso renal con hiperpotasemia refractaria, acidosis metabólica grave y refractaria, etc.
- Se utilizarán las diferentes modalidades disponibles en función de las necesidades del paciente, a considerar especialmente:
 - HFVVC frente a HDVVC por su mayor eficacia depurativa.
 - HFVVC frente a HDFVVC por su mayor facilidad en el manejo y requerir menos presencia de personal de enfermería (disminuye las necesidades de cambio de bolsa, etc.).
 - SCUF en pacientes con necesidad de forzar balance negativo y función renal conservada.

- **PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA:**

- **La tendencia observada a presentar fenómenos isquémicos graves en los pacientes con infección grave por SARS-COV2 obliga a considerar la necesidad de anticoagulación a dosis plenas en estos pacientes.**

En general, podemos decir que:

- No existe evidencia suficiente para recomendar de forma sistemática la anticoagulación a dosis plenas en estos pacientes, más allá del uso de las dosis profilácticas. En este caso, utilizaremos:
 - **Enoxaparina** 40 mg sc cada 24 h, o un régimen similar con heparina de bajo peso molecular (p.ej. dalteparina 5000 U/día). Se puede considerar la heparina subcutánea (5000 U dos o tres veces al día) en los pacientes con deterioro de función renal (aclaramiento de creatinina <30 mL/min).
 - En algunos pacientes que se consideren de riesgo, considerar aumento de dosis a dosis intermedias enoxaparina 1 mg/kg/día, o enoxaparina 40 mg BID, o heparina no fraccionada con un tiempo de tromboplastina parcial activado de 50-70 seg.
- Se debe anticoagular a los pacientes que ya lo estuviesen previamente, salvo contraindicación.
- Existen algunos estudios a favor y en contra que se muestran a continuación:
 - Ning Tang et al. "Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy." [J Thromb Haemost.](#) 2020 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817. Epub 2020 Apr

27. Estudio retrospectivo (n = 449 pacientes): no existen diferencias estadísticamente significativas pero sí una tendencia a la disminución de mortalidad en pacientes con mayor riesgo de trombosis (score coagulopatía > 4, elevación del dímero-D).
- o En realidad, los 99 pacientes que recibieron anticoagulación lo hicieron a dosis profilácticas (40-60mg de enoxaparina).
 - Bidkeli B et al. "COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up". J Am Coll Cardiol. 2020 S0735-1097(20)35008-7. doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031).
 - En caso de precisar anticoagulación "de novo":
 - Se utilizará de inicio **heparina sódica**: 24.000UI en 250cc de SG al 5% a 11ml/h o 1.000UI/h para objetivo de APTT de 1.5-2 veces el valor normal.
 - Vigilar la aparición de efectos secundarios.
 - Recordar suspensión previa a procedimientos invasivos: canalización de VVC, traqueostomía...
 - Se debe SOSPECHAR Y VIGILAR la aparición de TVP/TEP en los pacientes ingresados, aunque estén recibiendo dosis profilácticas/dosis anticoagulantes:
 - Valoración clínica diaria de signos de TVP. Si existen dudas, se realizará ecografía Doppler venosa de MMII.
 - Si existe sospecha de TEP:
 - De elección se realizará angioTC de arterias pulmonares +/- mapa de yodo para demostrar alteraciones en la ventilación/perfusión.
 - Considerar si existe contraindicación para la utilización de contraste yodado, la gammagrafía de ventilación-perfusión.
 - En caso de alta sospecha sin confirmación mediante prueba de imagen por no poder realizarla o confirmación, iniciar anticoagulación a dosis plena según la pauta descrita de heparina sódica en perfusión.
 - En pacientes con elevación progresiva del dímero-D aun sin repercusión clínica, se debe sospechar TEP.
 - Estudios previos de Wuhan, Chen J., Wang X., Zhang S. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. The Lancet Infectious Diseases. 3/1/2020 <https://ssrn.com/abstract=3548771> (preprint. Available at SSRN)

Valoraron 1008 pacientes con enfermedad por COVID 19: TAC arterias pulmonares a 25 pacientes: de ellos 10 tenían TEP y 15 no TEP, el valor de dímeros D que encontraron fue:

- Mediana de DIMERO D entre los que tenían TEP: 11000 ng/ml.
 - Mediana de DIMERO D entre los que no tenían TEP: 2400 ng/ml.
 - No encontraron diferencias en oxigenación y ventilación entre los TEP y los no TEP.
 - ANTE DÍMEROS D MUY ELEVADOS POR ENCIMA DE 11.000 valorar búsqueda de otros parámetros para documentar si estamos ante un TEP/TVP...
-
- **ANALGESIA/ANTIPIRÉTICOS:**
 - La AEMPS no recomienda contraindicar el uso de AINEs en pacientes con COVID19, aunque esté descrita la posibilidad de que puedan aumentar la expresión de receptores de ACE-2.
 - De elección salvo contraindicación:
 - PARACETAMOL: 1 gr/6h o cada 8h
 - METAMIZOL 2 gr i.v cada 6h o cada 8h alterno con el paracetamol.
-
- **ACETILCISTEÍNA:** con objetivo de fluidificar las secreciones.
 - Son muy frecuentes los tapones mucosos en estos pacientes,
 - Las aspiraciones con los sistemas de aspiración cerrada no son muy eficaces.
 - DOSIS : 300 MG I.V CADA 6H O CADA 8H.
-
- **BRONCODILATADORES:**
 - Evitar su uso para minimizar la aerosolización.
 - Si franco broncoespasmo usarlos en cámara MDI: MAYORES DOSIS DE LO HABITUAL.
 - Barajar alternativas: salbutamol sistémico, eufilina...

- **NUTRICIÓN:**

- Siempre que la situación clínica del paciente lo permita iniciar de manera precoz NUTRICIÓN ENTERAL POR SNG, aun en posición de prono.
- Evitar el uso de PROCINÉTICOS como eritromicina u ondansetrón:
 - Metabolismo de eritromicina a través de citocromo P450 (aumento de concentraciones plasmáticas con lopinavir/ritonavir) con prolongación del intervalo QT.
 - Ondansetrón prolonga intervalo QT.

- **LAXANTES.**

- Estar atentos al estreñimiento de etiología multifactorial en los enfermos críticos en general y de este subgrupo de pacientes.
- Añadir al tratamiento: LACTULOSA : 1 sobre cada 8h
- Valorar ENEMA.

- **MEDIDAS DE PREVENCIÓN FRENTE A LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA:**

- Posición con cabecero a 45°.
- Descontaminación oral selectiva.
- Tubos con aspiración subglótica
- Cuidados de boca según protocolos de enfermería/uso de sistemas de aspiración cerrada estéril...

ANTIBIOTERAPIA AL INGRESO

- **Objetivo:** tratamiento de probable co-infección bacteriana.
- **CEFTRIAJONA:** 2 gr i.v cada 24 horas: valorar suspender en 5-7 días si no hay documentación bacteriana ni semiología analítica y en caso de buena evolución clínica en cuanto a parámetros de sepsis.
- **AZITROMICINA:** se comentará más adelante en los tratamientos antivirales más específicos.

- Como en todos los pacientes, valorar otros antibióticos si sospecha de infección nosocomial o en caso de pacientes con factores de riesgo para microorganismos resistentes.

FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA LA INFECCIÓN POR SARS-COV 2

Existen **más de 250 ensayos clínicos en marcha.**

Se usan varios fármacos porque actúan en distintas dianas distintas, esperamos sinergia y no compiten

INHIBIDORES DE LA PROTEASA.

REMDESEVIR

Es un análogo de nucleótido no autorizado que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola, pero presenta también actividad in vitro frente a éste y otros virus, incluyendo el coronavirus. En modelos de experimentación animal frente al coronavirus causante del MERS ha mostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir mas interferón β 1b. Existen datos de seguridad y farmacocinética de un ensayo en fase III en pacientes con enfermedad causada por el virus del Ébola

- Estudios previos en MERS-CoV: “Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir/ritonavir and interferon beta against MERS-CoV (Timothy P. Sheahan et al). En este estudio se vió que remdesivir tenía más actividad in vitro; además en ratones se objetivó que remdesivir mejoraba la función pulmonar y reducía la actividad viral en enfermedad pulmonar grave.
- A Randomized, controlled Trial of Ebola virus Disease Therapeutics (Ullmann et al. N. Engl J Med 2019; 1:2293-33. También vista superioridad del remdesivir frente a lopinavir e interferon en estudio realizados en el Ebola.
- Muy activo para todos los betacoronavirus humanos y zoonóticos.
- ES EL FARMACO MAS ACTIVO: cien veces más eficaz que el lopinavir
- Amplio espectro de virus RNA: Ebola, Marburg, MERS CoV, VRS... Terminación prematura de la transcripción del RNA viral (inhibe la transcriptasa inversa)
- Recientemente Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [published online April 29, 2020]. J Lancet. doi:10.1016/S0140- 6736(20)31022-9. Este estudio incluye 237 pacientes (158 tratados con remdesivir y 79 tratados con placebo) con infección grave. La variable principal usada fue “Tiempo hasta mejoría clínica”. En este estudio, remdesivir no mostró diferencia frente a

placebo en el tiempo hasta la mejoría clínica (Hazard ratio 1.23 [IC 95% 0.87–1.75]). Aunque no fue estadísticamente significativo, en un análisis exploratorio se observó un tiempo hasta mejoría clínica más rápido en los pacientes que recibieron remdesivir dentro de los primeros 10 días desde el inicio de los síntomas (Hazard ratio 1.52 [0.95 – 2.43]). Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos más amplios para confirmar este efecto en pacientes tratados precozmente

- En España se ha de solicitar como USO COMPASIVO A LA AEMPS (fármaco propiedad de Gilead), o en pacientes que se encuentren en ensayo clínico.

DOSIS: CARGA EL PRIMER DIA: 200mg/iv seguido de dosis de mantenimiento de 100 mg iv /día.

DURACION: 10 días.

- PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: hipotensión infusional. Otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal etc.). Se debe asimismo tener en cuenta los criterios de exclusión del ensayo clínico 2020-000841-15⁷: ALT o AST > 5 x Límite Superior de Normalidad (LSN) y aclaramiento de creatinina < 50 mL/min/1.73 m² (debido a que se formula con ciclodextrina como potenciador, que podría acumularse dando lugar a toxicidad)
- Tener en cuenta los criterios de exclusión del ensayo clínico: enfermedad hepática grave (Child Pugh score > , AST > 5 veces el límite superior) y filtrado glomerular < 30 ml/min o pacientes en hemodiálisis.
- ENSAYOS CLINICOS EN MARCHA: Hay lo menos cinco ensayos clínicos, algunos en España

LOPINAVIR/ RITONAVIR: KALETRA®

- El ritonavir inhibe la isoenzima CYP3A415: aumenta hasta 15 veces la concentración del lopinavir
- Experiencia previa en SARS y en MERS. Sinergia con el interferón.
- Arabi et al. Trials (2018) 19:81. DOI 10.1 186/s 13063-017-247-0. TREATMENT OF MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME WITH A COMBINATION OF LOPINAVIR-RITONAVIR AND INTERFERON-BETA 1 b (MIRACLE TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial.

En China un protocolo basado en el anterior, pero con monoterapia con lopi/rito describía en datos preliminares mejoría clínica a los 28 días. (endpoint).

Chu CM et al. Thorax 2004.59. 252-256 negativizaba los frotis nasofaríngeos de SARS con kaletra

- New England 18 marzo de 2020. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid 19. 199 pacientes ; no diferencia de mortalidad pero... TENDENCIA A MENOR MORTALIDAD a los 28 días (19,2% vs 25 %); MENOR ESTANCIA EN UCI (6 días vs 11 días).

DOSIFICACION: para críticos compatible la solución por sonda nasogástrica.

DOSIS 400mg/100 mg DOS VECES AL DIA: suspensión oral es 80/20, por tanto: 5 ml /12 horas.

DURACION: Individualizada, máximo 14 DIAS

Efectos secundarios frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia (OJO CON PROPOFOL) e hipercolesterolemia, prolongación del QT.

OJO con las interacciones: metabolización por él citocromo P450.

FOSAMPRENAVIR/RITONAVIR

- Eficaz in vitro para el SARS COV-2 (> que darunavir y < que lopinavir); se está utilizando en profilaxis postexposición en el hospital (servicio de infecciosas).
- Dosis 700/100 mg: 1 comp/12h.

HIDROXICLOROQUINA

- <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>. In vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Xueting Yao et al.
- Efecto antiviral (inhibe la entrada del virus en la célula) y además, efecto inmunomodulador y antiinflamatoria: disminuye la secreción de citoquinas por parte de los macrófagos: IFN; IL 6, IL1 y TNF
- Hidroxicloroquina se vió que era más potente inhibiendo el SARS Cov 2 que la cloroquina en estudios in vitro
- DOI: [10.1056/NEJMoa2012410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410). Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. Joshua Geleris, M.D., Yifei Sun, Ph.D., Jonathan Platt, Ph.D., Jason Zucker, M.D., Matthew Baldwin, M.D., George Hripcsak, M.D., Angelena Labella, M.D., Daniel Manson, M.D., Christine Kubin, Pharm.D., R. Graham Barr, M.D., Dr.P.H., Magdalena E. Sobieszczyk, M.D., M.P.H., and Neil W. Schluger, M.D. En este estudio observacional con pacientes con Covid-19 ingresados en el hospital, la administración de hidroxicloroquina no se asoció con un aumento o disminución del riesgo del end-point estudiado, compuesto por entubación o muerte. Se necesitan más Ensayos controlados aleatorizados que estudien el uso de hidroxicloroquina en pacientes con Covid-19.

DOSIS : 400 mg cada 12 horas el primer día y 200 mg /12 horas los días posteriores.

DURACION: 5 días o 10 días en caso de no tener buena evolución.

AZITROMICINA

Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. In Press. 36 pacientes “ no críticos”: mejora el aclaramiento viral. Este estudio se amplió a 80 pacientes, mostró el aclaramiento de la PCR del exudado nasofaríngeo en 78 de los casos.

- **CUIDADO CON EL USO CONCOMITANTE CON HIDROXICLOROQUINA Y CON KALETRA: AUMENTA EL QT, RIESGO DE ARRITMIA VENTRICULAR MALIGNA. NO DAR SI PACIENTE TIENE QT MAYOR DE 450 ms basal. OJO TAMBIEN EN PACIENTES CON MIASTENIA. (avisad a unidad de neuromuscular)**

DOSIS: 500 mg cada 24 horas.

En función del QT valorar reducir dosificación a 250 mg/día (si se prolonga más del 25% del basal)

DURACION: 5 DIAS

CORTICOIDES

- “CONTROVERTIDOS”, pero posicionados en situación de críticos, sobre todo tras la desaparición del interferón beta del tratamiento y la poca disponibilidad creciente del uso de otros inmunomoduladores como el tocilizumab. Parecen tener papel en la INMUNOMODULACION en fases más avanzadas de la enfermedad que el daño se produciría por la liberación de citoquinas.
- Revisión del Lancet. www. The lancet.com Vol 395 February 15, 2020. Estudios previos de corticoides en neumonías virales graves: MERS-COV, SARS-COV: retrasaban el aclaramiento viral de sangre. En estudios amplios en GRIPE: en un metaanálisis de diez estudios de gripe: AUMENTABA LA MORTALIDAD (RR para mortalidad de 1,75). NO eficaz en un ensayo clínico de VRS en niños. Este estudio NO RECOMENDABA el uso de los corticoides en estos pacientes con COVID 19.
- Hay “poco” pero algún estudio (SARS Y MERS) dice que los PULSOs podrían ser beneficioso a pesar que aumenta la viremia y disminuye el aclaramiento del virus.
- Tras desaparecer de nuestro protocolo en INTERFERON, se ha iniciado el uso de CORTICOIDES EN SUPUESTOS QUE SIEMPRE VAN A COINCIDIR CON LOS ENFERMOS EN SITUACION CRITICA:
 - Empeoramiento radiológico con afectación bilateral extensa aumento progresivo de la oxigenoterapia y/o soporte respiratorio, presencia de marcadores de inflamación: PCR, LDH, DIMERO D Y FERRITINA)

DOS REGIMENES POSIBLES:

- DEXAMETASONA 20 mg/día en bolo i.v, durante 5 días y luego 10 mg/día i.v cinco días más.
Tiempo total: 10 días
 - Dexamethasone Treatment for the Acute Respiratory Distress Syndrome: a multicentre, randomized controlled trial. Jesús Villar et al. Lancet Respir Med Mar 2020. Estudio español en 17 UCIs (2013 al 2018). 277 pacientes (130 dexta/ 138 control). Mostró que administración precoz de corticoides reducía la duración de VM y la mortalidad global.
- ALTERNATIVA: METILPREDNISOLONA: 1-2 mg/kg/día bolo i.v durante 3-5 días.
- En caso de SHOCK SEPTICO con necesidad creciente de aminas se valorará HIDROCORTISONA 50 mg cada 6h en vez de las otras pautas descritas de corticoides.

Por supuesto en enfermos corticodependientes mantener dicha medicación tras los días previamente reseñados.

TOCILIZUMAB

- Inhibidor del receptor de IL-6: usado en la artritis reumatoide y en el síndrome de liberación de citoquinas asociado al tratamiento con CAR-T.
- Experiencias clínicas en su uso en China en pacientes con SDRA. Estudio: Effective Treatment os Severe COID-19 Patients with Tocilizumab. Xialoing Xu et al. Respiratory and Critical Care Medicine. 21 pacientes: mostraba mejoría importante usando tocilizumab más medicación estándar. Tras esto se inició un ensayo: 188 pacientes (pendiente resultados).
- INDICACIONES:
 - Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave.
 - Empeoramiento rápido respiratorio que requiera ventilación invasiva o no invasiva.
 - Fallo extrapulmonar sobre todo shock (SOFA mayor o igual a 3)
 - Pacientes susceptibles de ser ingresados en UCI
 - Criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave: dímero D > 1500 ng/ml o en aumento progresivo, IL 6 > 40 pg/ML.
- **CONTRAINDICACIONES:**
 - AST/ALT superiores 5 veces del valor normal.
 - Neutropenia < 500
 - Trombopenia < 50.000
 - Sepsis secundaria a otros patógenos no SARS.COVID-2
 - Diverticulitis complicada o perforación intestinal.

- Infección cutánea que no responde a cobertura antibiótica.

DOSIS ACTUALES: UNA UNICA DOSIS. Se administra diluido en 50-100 cc SS Fisiológico a pasar en 1 hora

PACIENTE CON PESO MAYOR O IGUAL A 75 KG: 600 MG

PACIENTE CON PESO MENOR O IGUAL A 75 KG: 400 MG.

- Excepcionalmente, se puede valorar una segunda infusión a las 12 horas desde la primera infusión en aquellos pacientes que experimenten un repunte de los parámetros analíticos tras una mejoría parcial, ya sea clínica y/o analítica. Se debe descartar que este repunte no se deba a una infección secundaria (por ejemplo, infecciones subcutáneas o perforación intestinal) u otras etiologías. En este sentido, se recomienda, además, no considerar como parámetro de referencia el aumento de niveles de IL-6, dado que debido al mecanismo de acción de Tocilizumab (bloqueante del receptor de IL-6) es de esperar que los niveles de IL-6 aumenten tras la administración del fármaco.

SARILUMAB

- Inhibidor del receptor de IL- 6. Solo se recomienda la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.
- ACTUALMENTE NUESTRO HOSPITAL ESTA EN UN ENSAYO CLINICO DE ESTE FARMACO: FASE II (PACIENTES DE PLANTA). FASE III: PACIENTES DE UCI. EFC16844 An Adaptive Phase 2/3, Randomized , Double Blind, Placebo-Controlled Study Assessing efficacy and Safety of Sarilumab for Hospitalized Patients with COVID-19
- ENSAYO ALEATORIZADO: tres ramas: 200 mg de sarilumab, 400 mg o placebo.
- Se administra en perfusión en 1 hora.
- Requiere de consentimiento informado.
- FASE II: SON ENFERMOS DE PLANTA
 - CRITERIOS DE INCLUSION: evidencia de neumonía y fiebre (> 36,6 axial o > 37,2 oral o > 37,8 rectal o timpánica). Confirmación de infección por SARS-COV 2 dos semanas previas a la aleatorización.
 - Además de los criterios de inclusión: hemograma, coagulación, bioquímica, sedimento de orina, urocultivo y prueba de embarazo si mujer en edad fértil. IL 6 y ferritina, dímero D.
 - CRITERIOS DE EXCLUSION: usos de inmunosupresores: antiIL6, antiIL 1, inhibidores JAK, antiCD20, anakinra, abatacept, inhibidores de TNF, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, inmunoglobulina. No supervivencia más de 48 horas, neutropenia < 2000, AST o ALT > de 5 veces normal, trombopenia < 50.000. Sospecha de infección bacteriana o fúngica activa.TBC

- FASE III: SON ENFERMOS CRITICOS
 - Requieren optiflow, CPAP o VMI o VMNI o requieren tratamiento en una UCI
 - DISFUNCION ORGANICA: uso de vasopresores, hemofiltro o ECMO
- Dosis Adultos: 200 o 400 mg IV en una única infusión.

FARMACOS FUTUROS EN ESTUDIO

- **VITAMINA C:** propiedades antioxidantes y antimicrobianas. Descritas mejoras cardiovasculares, función inmune, tratamientos adyuvantes en cáncer. Sugieren un papel en la mejoría hemodinámica adyuvante a la noradrenalina. Estudios en quemados, sepsis (junto con hidrocortisona y tiamina). Experiencia de casos en SDRA por SARS COV 2 con el uso de VITAMINA C a altas dosis: antioxidante, inmunomodulador y propiedades antivirales; además eliminar líquidos en alveolo, reduce daño epitelio alveolar y previene acumulación de neutrófilos.
 - **Protocolo de administración:**
 - Se requiere analítica con ferritina y glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (su déficit puede producir hemólisis).
 - DOSIS: 0,2 g – 0,5 /kg de vitamina C (sodium ascorbate) diluida en 250 o ml de 500 ml de solución estéril para inyección plasmalyte o ringer o dextrosa al 5-10%. Si requiere 100 g diluir en más volumen: 1 litro por la osmolaridad.
 - PASAR en: 15 gr: 30 minutos; 25 gr: 1 hora; 50 gr en 2h; 75 gr en 2 horas y media y 100 gr en 4 horas
 - VIGILAR hipocalcemia e hipomagnesemia
 - Administrar diariamente hasta mejoría, después cada 2 días.
 - CONTRAINDICADO EN EMBARAZO E INSUFICIENCIA RENAL.
 - OTROS: ZINC SULFATO: 220 mg/24h; tiamine 400 mg/día, vitamina D: 1000-3000 IU/24h y vitamina E: 1600IU/ 48 por SNG.
- **OZONOTERAPIA: MAYOR AUTOHEMOTERAPIA.**
- FAVIPIRAIR: inhibidor de la polimerasa viral, EC abierto mostró mejor resultado que el control que era lopi/rito.
- Ruxolitinib (RXT)
- RIBAVIRINA

- Baricitinib (BAR)
- ANAKINRA
- Colchicina
- GALIDESIVIR
- FAVIPRAVIR MAS INTERFERON-ALFA
- FAVIPRAVIR MAS BALOXAIR MARBOXIL
- DANOPREVIR (inhibidor de la proteasa para VHC) + RITONAVIR.
- ARBIDOL (UMIFENOVIR)
- APNO 1 (análogo de la ECA 2 de naturaleza recombinante humana)
- LERONLIMAB: anticuero monoclonal de tipolgG4
- CAMRELIZUMAB (anticuero monoclonal dirigido a PD-1) Y TIMOSINA (agente estimulante de respuesta inmune)
- REG3048 Y REG 3051 (Regeneron): anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína espicular del coronavirus
- SILTUXIMAB (STX)
- ECULIZUMAB: inhibidor complemento C5
- PLASMA DE CONVALECIENTE.

PAGINA PRACTICA DE INTERACCIONES DE ESTOS FARMACOS USADOS EN COVID 19:
<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>.

INTUBACION OROTRAQUEAL Y VENTILACION MECANICA

INTUBACION.

- Secuencia de INTUBACION RAPIDA: sedorrelajacion. NO sin relajar. INTUBAR UN EXPERTO
- Tener preparado por si es necesario material de vía aérea difícil
- Salvo emergencia, entubar siempre en las unidades de críticos.
- Usar el dispositivo de intubación con el que más familiarizado esté el médico que vaya a intubar.
- Se recomienda el uso de doble guante, tras llevar a cabo la intubación y la manipulación de la vía aérea se retirarán el primer par de guantes.
- Si la intubación es planificada, se debe realizar preoxigenación con oxígeno al 100% usando mascarilla facial durante un periodo de al menos 5 minutos, asegurándose el sellado de la misma. Evitar si es posible la ventilación manual antes de la intubación. Si fuera necesario, se pondrá un filtro de alta eficiencia entre la mascarilla y la bolsa autohinchable, se realizará un correcto sellado de la mascarilla para evitar fugas y se utilizarán pequeños volúmenes corrientes aumentando la frecuencia respiratoria.
- Valorar el uso de laringoscopia/videolaringoscopia desechable (o esterilización mediante óxido de etileno). Ante vía aérea difícil prevista, considerar el uso de un dispositivo alternativo preferentemente un videolaringoscopio de pala angulada.
- Prever el uso de una guía de intubación. Se recomienda el empleo de tubos endotraqueales con balón, Uso de Tubos de aspiración subglótica, y Sistemas de ASPIRACION CERRADA
- Evitar la HUMIDIFICACION ACTIVA por la generación de aerosoles.

SEDOANALGESIA Y RELAJACION EN LA VENTILACION MECANICA.

- **Fases iniciales:**
 - Analgo sedación profunda Propofol + Remifentanilo. Si no se consiguen niveles adecuados de sedación valorar añadir Benzodicepinas.
 - PROPOFOL: CUIDADO CON INTERACCIONES sobre todo con kalettra: QT prolongado y bradicardia
 - Si hay necesidad de Bloqueo neuromuscular, Relajante muscular: cisatracurio/rocuronio (dependiendo de disponibilidad). Mantener el menor tiempo posible. Intentar objetivar niveles de sedación con sistemas de vigilancia tipo BIS, QCON.
 - MONITORIZACION CON BIS: por debajo de 40/ RASS EN FASES INICIALES -4.
- **Fases de destete tras mejoría..**

- Mantener analgesia a la menor dosis posible con opioides.
- Usar la menor dosis posible de sedación, procurar la analgesia.
- Valorar uso de DEXMEDETOMIDINA y si sospecha de delirio como ansiolítico/ inductor sueño nocturno: QUETIAPINA (CUIDADO TAMBIEN CON QT): a dosis inicialmente bajas: 12,5 mg/día e ir titulando en función de evolución.

ESTRATEGIA DE VENTILACION

- **VENTILACION PROTECTORA: controlada por volumen.**
 - Volumen tidal: 6-8 ml/kg de peso ideal
 - Presión meseta < 30 cm H₂O.
 - Presión de distensión (Pmeseta – PEEP total) igual o menor de 15.
 - Oxigenación:
 - FiO₂ para saturación por encima del 90%. Probablemente los pacientes tengan hiperflujo por lesión endotelial y pierden mecanismos como la vasoconstricción hipóxica. Hay shunt aumentado... hipoxia franca.
 - PEEP: curva P/volumen para optimizar la PEEP que mejore la compliance. EN MUCHAS OCASIONES SON PULMONES CON BUENA COMPLIANCE, PEEP MUY ELEVADAS PODRIAN DAR LUGAR A SOBREDISTENSION ALVEOLAR: perpetuar /provocar VILI?
 - Se podrán realizar MANIOBRAS DE RECLUTAMIENTO PUNTUAL PARA MEJORAS DE OXIGENACION: BIEN CON PRESION CONTROL AUMENTANDOLA HASTA 40 MAXIMO; BIEN AUMENTANDO PEEP.
 - Frecuencia respiratoria para normoventilar: evitar el atrapamiento (hiperinsuflacion)
 - Mantener PCO₂ normal y en caso de no ser posible: hipercapnia permisiva teniendo como objetivo PH > 7,20
 - Relación I:E: 1:2 en general. Atencion a la posibilidad de atrapamiento en relaciones 1:1
- La distensibilidad dinámica de algunos de estos pacientes será normal o elevada al principio, y es un parámetro a medir diariamente. La presión de distensión (driving pressure) sería recomendable que no superase 14 cmH₂O. Esta presión solo tiene valor con el paciente sedado, no sirviendo en el paciente con respiración espontánea. El cociente ventilatorio (relación V_d/V_t) es un parámetro de medición diaria obligada, ya que se relaciona con el pronóstico de los pacientes con SDRA.

- Cuando el paciente reúna criterios para retirar sedación, es importante valorar el esfuerzo y el impulso respiratorio central para evitar el daño pulmonar autoinfligido. Como estimación del esfuerzo podemos utilizar la deflexión negativa de presión con la maniobra de oclusión espiratoria en el ventilador, cambio respiratorio de PVC y P0,1. Esta última nos estima además el impulso respiratorio central, por lo que es obligado medirlo cuando el paciente respira espontáneamente.

- **DECUBITO PRONO**

- Redistribución de la ventilación hacia las zonas dorsales del pulmón, sin apenas afectar a la distribución de la perfusión pulmonar que predomina en las zonas dorsales en ambas posiciones supino y prono. Así se mejora la relación V/Q disminuyendo las áreas de shunt. Además, disminuye la postcarga del ventrículo derecho y aumento de la precarga del ventrículo izquierdo. Mejora el reclutamiento alveolar y disminuye la sobredistension.
- Varios estudios clínicos: RCT. PRONE POSITIONING IN SEVERE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. New England , June 6, 2013. Vol 368 No 23. Claude Guein et al. PROSEVA de 2013: beneficio en la mortalidad al día 28: 16% vs 32,8%. Pacientes con PAFI < 150 con PEEP > de 5 y FiO2 > de 60%.
 - En este estudio además del prono aplicaban ventilación protectora con VT < 6ml/kg. 237 pacientes. MINIMO : 16 HORAS DE PRONO (17 horas +/- 3h). NUMERO DE SESIONES REQUERIDAS: 4 +/- 4. CRITERIOS PARA DEJAR DE PRONAR: mejoría en oxigenación: PAFI > 150 con PEEP < de 10 y FIO" < de 60%, al menos durante cuatro horas tras estar en supino
- Requerido por muchos pacientes tras la intubación y los primeros días como maniobra de reclutamiento.
- Pronar si PAFI < 150 con PEEP > de 5 y Fio2 > 60%.
- DURACION DE LA PRONACION:
 - NO MENOR DE 14-16 HORAS
 - Dependiendo de la organización interna de cada unidad y de la disponibilidad de personal para su realización: habitualmente se intentará supinar a los pacientes pronados en la unidad a las 10-11 de la mañana; tras valoración de intercambio gaseoso si requiere de nuevo ser pronado se realizará a lo largo de la mañana: a ser posible en torno a las 13 horas- 14 horas; el objetivo es asegurar que el paciente esté pronado durante más de 16 horas.
 - El supino por la mañana optimiza la realización de radiografías y exploraciones del paciente.

- No obstante, los horarios serán pactados de acuerdo con la disponibilidad de personal para su realización.
 - Si el paciente se ha pronado de madrugada se mantendrá así hasta la mañana siguiente.
 - **PERSONAL NECESARIO: un médico especialista en críticos y manejo de vía aérea** a la cabecera del paciente: deberá estar pendiente del tubo orotraqueal, SNG; vía central...; ENFERMERA responsable del paciente que dirigirá las maniobras. Además se requerirán otras TRES PERSONAS que en función de disponibilidad de personal serán: auxiliares, celadores, otra enfermera, o médicos de otras especialidades que ayuden a la maniobra o fisioterapeutas.
- Si algún enfermo al ingreso requiere OPTIFLOW: flujos altos (para conseguir un mínimo de PEEP: flujos a 50-60 lpm), FIO₂ al 100% les recomendaremos medidas posturales como la PRONACION para mejorar el intercambio gaseoso.
 - J Critical care Dec 2015. Vittorio Scaravilli. Prone Positioning improves Oxigenation in Spontaneously Breathing Nonintubate patients with Hipoxemic Acute Respiratory Failure. A Retrospective Study.

Pacientes con SDRA : 50 pacientes, se objetiva mejoría de la PAFI no cambios en ventilación.
 - No todos los pacientes lo toleran, algunos toleran mejor las lateralizaciones.
- **OXIDO NITRICO:**
 - En caso de hipoxemia refractaria a maniobras de prono o a mala respuesta al mismo, valoraremos OXIDO NITRICO iniciando como máximo a 20 ppm.
- **PROCESO DE DESTETE**
 - Valorar en pacientes con mejoría clínica; no progresión de lesiones radiológicas,
 - PAFI > o igual a 150 con FIO₂ > 40% y PEEP 5-10.
 - Estabilidad hemodinámica o aminas a dosis bajas.
 - Temperatura por debajo de 38°.
 - Alertas, colaboradores
 - SI CUMPLE LOS CRITERIOS ANTERIORES: el destete se realizará pasando al paciente a PRESION DE SOPORTE, ir disminuyendo la Psoporte y valorando la



- Cuando el paciente tolere adecuadamente Psoporte de 5-8 el enfermo se EXTUBARA. Además de lo previo para asegurar que la extubación sea exitosa se comprobara que el paciente tiene fuerza para TOSER.
 - INTENTAR EVITAR DESCONEXIONES EN TUBO EN T POR EL RIESGO DE DISEMINACION POR GOTAS.
 - Se considera fracaso de la PRUEBA DE EXTUBACION: taquipnea, hipertensión, signos clínicos de trabajo respiratorio, desaturación, alteración del estado mental: agitación importante, somnolencia, falta de fuerza para toser, aparición de alteraciones hemodinámicas...
- Tras la extubación: MASCARILLA CON RESERVORIO FIO2 60% e ir disminuyendo en función de oxigenación. EVITAR VMASK de cara al alta a planta por producir aerosolización.

TRAQUEOSTOMIA

- Previa a su realización se recabará el consentimiento del procedimiento a los familiares y se dejará por escrito en su historia clínica.
- Previa a la traqueostomía: dieta absoluta y suspensión de medicación anticoagulante.
- Se realizará PERCUTANEO Y/O QUIRURGICA, en función de la disponibilidad de cada servicio.
- **MOMENTO DE REALIZACION DE TRAQUEOSTOMIA:**
 - Tracheo Recomendaciones: <https://www.entet.org/chec-login-for-sage>. Describen que entre los 19-24 días: más de 2-3 semanas; negativización. Con esta recomendación serían MUY TARDIAS: estenosis traqueales ...
 - Considerar su realización en pacientes que por situación neurológica, por DACI (debilidad asociada a cuidados intensivos), por broncorrea y debilidad para toser o por procesos previos que dificulten la extubación; considerarlo a partir de los primeros 10-14 días tras la intubación. CONDICIONES: han de estar con FIO2 menores al 50%, bien ventilados sin requerir alto volumen minuto, estables hemodinamicamente, sin datos de sepsis grave: afebriles..

CORREO

sec.general@oiss.org

Página 22 de 26

Calle Velázquez 105,1
28006 – MADRID
TEL.: 91 561 17 47

SEGUIMIENTO DIARIO DEL PACIENTE.

- Ajustes diarios de tratamiento médico por médico responsable. Será entregado por escrito a la enfermera y se explicarán los cambios verbalmente.
- Para entrar a valoración del paciente: EPI. Si no hay contacto con paciente estrecho bastará mascarilla FFP2.
- Valoración clínica y de gasometría arterial con electrolito más analíticas que considere necesario el médico tratante por lo menos dos veces en la guardia. En función de resultados se modificaran parámetros de VM Y/o modificación terapéutica.
- NO NECESARIO RADIOGRAFIAS DE TORAX A DIARIO: se harán cada 48 horas o cuando un cambio clínico lo justifique.

CUANDO LEVANTAR EL AISLAMIENTO.

- Repetir PCR para SARS-COV 2 a los 14 días de ingreso del paciente: si es negativa, repetir una segunda muestra, si sigue negativa: RETIRAR AISLAMIENTO.

ALTA DE UCI:

- Pacientes extubados con requerimientos de soporte respiratorio a bajo flujo, con estabilidad hemodinámica y sin alteraciones neurológicas.
- En caso de pacientes traqueostomizados, se valorará si la situación lo permite la DECANULACION previa al alta.
- En caso de no ser posible un enfermo traqueostomizado solo será trasladado a otra unidad “intermedia” que asegure los cuidados de la vía aérea por personal cualificado y entrenado para ello. Además, no han de tener broncorrea abundante ni espesa para minimizar riesgo de obstrucción de vía aérea.

COMUNICACIÓN CON FAMILIARES.

- Recabar TELEFONOS DEL FAMILIAR QUE VAYA A SER INTERLOCUTOR PRINCIPAL. Al llegar a la unidad dicho teléfono ha de ser apuntado en la gráfica del paciente.
- NO HAY VISITA DE LA FAMILIA, SALVO EN CASO DE EXITUS SE LES OFRECERA PASO DE UN FAMILIAR. Se les entregará el certificado de defunción.

- En caso de que se prevea el fallecimiento del paciente se ofrecerá a los familiares ASISTENCIA ESPIRITUAL DE ACUERDO A LA RELIGION QUE PROCESEN.
- INFORMACION DIARIA DE LA FAMILIA: preferentemente por las mañanas: 13-14h

FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA

ESTUDIO RECIENTE: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, Zhou et al. The Lancet March 11, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

- **Pacientes que no sobrevivieron:**
 - EDAD
 - SOFA SCORE
 - DIMERO D < DE 1 MICROGR/ml
 - Analíticos: LDH ELEVADAS, troponina ultrasensible, ferritina y dímero D

Realizado por:

Dr. Juan Camilo Barrios T. UCI Hospital General Universitario Gregorio Marañón

REFERENCIAS

1. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_uci_
2. [A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of Lopinavir-Ritonavir in patients with mild novel coronavirus infection. ChiCTR2000029539. http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48991](http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48991)
3. [J Critical care Dec 2015. Vittorio Scaravilli. Prone Positioning improves Oxigenation in Spontaneously Breathing Nonintubate patients with Hipoxemic Acute Respiratory Failure. A Retrospective Study.](#)
4. [doi: 10.1111/jth.14817 Ning Tang et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 pacientes with coagulopathy.](#)
5. [doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favoloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020 Apr 15. pii: S0735-1097\(20\)35008-7](#)
6. [Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir \(GS-5734\) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. mBio. 2018; 9: pii: e00221-18. 3.](#)
7. [Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial \[published online April 29, 2020\]. J Lancet. doi:10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9.](#)
8. [Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Harbi AI S, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b \(MIRACLE trial\): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2018; 19:81–13. 15](#)
9. [https://www.entet.org/chech-login-for-sage.](https://www.entet.org/chech-login-for-sage)
10. [Dexamethasone Treatmente for the Acute Respiratroy Distress Syndrome: a mulicentre, randomized controlled trial. Jesús Villar et al. Lancet Respir Med Mar 2020.](#)
11. [DOI: 10.1056/NEJMoa2012410. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. Joshua Geleris, M.D., Yifei Sun, Ph.D., Jonathan Platt, Ph.D., Jason Zucker, M.D., Matthew Baldwin, M.D., George Hripcsak, M.D., Angelena Labella, M.D., Daniel Manson, M.D., Christine Kubin, Pharm.D., R. Graham Barr, M.D., Dr.P.H., Magdalena E. Sobieszczyk, M.D., M.P.H., and Neil W. Schluger, M.D.](#)

CORREO

sec.general@oiss.org

Página 25 de 28

Calle Velázquez 105,1
28006 MADRID
TEL: 91 561 1747

12. [Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Allothman A, Balkhy HH, AlJohani S, Al-Hadi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Memish ZA, Ghazal S, Al Faraj S, Al-Hameed F, Al-Saedi A, Mandourah Y, Al Mekhlafi GA, Sherbeen NM, Elzein FE, Almotairi A, Al Bshabshe A, Kharaba A, Jose J, Al Harthy A, Al Sulaiman M, Mady A, Fowler RA, Hayden FG, Al-Dawood A, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-beta1b \(MIRACLE trial\): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials England*; 2020; 21: 8.](#)
13. [Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:757-67.](#)
14. [Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus \(2019-nCoV\) or Persons Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. 03/II/2020; Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infectioncontrol.html>. Visualizado 09/II/2020](#)
15. [Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59:252-256.](#)
16. [Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury Comment. *The Lancet* 2020 \[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\\(20\\)30317-2\]\(https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2\)](#)
17. [Delaney JW, Pinto R, Long J, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A\(H1N1pdm09\)-related critical illness. *Crit Care* 2016;20:75.](#)
18. [Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1253-63.](#)
19. [Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. January 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001191](#)
20. [Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. January 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001191](#)
21. [Hongzhou Lu. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus \(2019-nCoV\). *BioScience Trends*. Advance Publication DOI: 10.5582/bst.2020.01020](#)
22. [Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. January 2020:S0140-6736\(20\)30183-5.](#)
23. [Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus \(2019-nCoV\). *Biosci Trends*. 2020 Jan 28. doi: 10.5582/bst.2020.01020.](#)

CORREO

sec.general@oiss.org

Página 26 de 28

25. Menéndez R, Torres A, Rodríguez De Castro F, Zalacaín R, Aspa J, Martín Vilasclatás J, Borderías L, Benítez Moya JM, Ruiz-Manzano J, Blanquer J, Pérez D, Puzo C, Sánchez-Castro F, Gallardo J, Álvarez CJ, Molinos L. Reaching stability in community-acquired pneumonia: The effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39.
26. Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT. Clinicaltrials.gov NCT04252664. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664?cond=ncov&draw=2&rank=1>
27. Mulangu S, Dodd LE, Davey RTJ, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum J-J, Sivahera B, Camara M, Kojan R, Walker R, Dighero-Kemp B, Cao H, Mukumbayi P, Mbala-Kingebeni P, Ahuka S, Albert S, Bonnett T, Crozier I, Duvenhage M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*; 2019; 381: 2293–2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993
28. Nanshan Ch. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study *Lancet* January 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
29. Randomized, open-label, blank-controlled trial for the efficacy and safety of lopinavir-ritonavir and interferonalphab 2b in hospitalization patients with 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP) ChiCTR2000029308. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48684>
30. Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al Acute Respiratory Distress Syndrome *JAMA* 2012; 307:256-33
31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign :International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016; *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77
32. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD010406.
33. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. January 2020. doi:10.1056/NEJMc2001468
34. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11:222.
35. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications England*; 2020; 11:222.
36. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus

Calle Velázquez 105,1
28006 – MADRID
TEL: 91 541 71 71

CORREO

sec.general@oiss.org

Calle Velázquez 105,1
28006 – MADRID

37. [Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS medicine United States; 2006; 3: e343](#)