GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD

Documento técnico

Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)

3 de marzo de 2020

Las recomendaciones incluidas en el presente documento están en continua revisión y podrán ser modificadas si la situación epidemiológica y las opciones terapéuticas así lo requieren.

COORDINACIÓN
Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.
Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación.

HAN PARTICIPADO EN LA REDACCIÓN:
Asociación Española de Pediatría (AEP) / Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Cristina Calvo Rey. Milagros García-Hortelano. María de Ceano. José Tomás Ramos. Fernando Baquero. Marisa Navarro. Carlos Rodrigo. Olaf Neth. Victoria Fumadó.
Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Juan Carlos de Carlos Vicente. José Luis Vázquez Martínez. María Slocker Barrio. Amaya Bustinza Arriortua. Iolanda Jordán Garcia. Juan José Menéndez Suso. Javier Pilar Orive.
Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Juan González del Castillo.
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Antonio Lalueza Blanco. Carlos Lumbreras Bermejo.
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). José Ramón Arribas López. José Miguel Cisneros Herreros.
Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). María Dolores Bargues Castelló. Fernando de la Calle Prieto.
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Rosario Menéndez Villanueva. Antoni Torres Martí.
Sociedad Española de Medicina Intensiva. Crítica y Unidades Coronarias (SEMICyUC). Mercedes Catalán González. Emilio Díaz Santos. Ricard Ferrer Roca. Xavier Nuvials Casals. Jordi Riera del Brio, Pablo Vidal Cortés.
Sociedad Española de Medicina Preventiva. Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). Judith Chamorro Camazón. Inmaculada Salcedo Leal. Rafael Ortí Lucas.
Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). César Aldecoa Álvarez-Santullano. Juan Vicente Llau Pitarch. Carlos Ferrando Ortola. Pablo Monedero Rodríguez. Emilio Maseda Garrido. Ana Montero Feijoo.
Sociedad Española de Farmacología Clínica. Cristina Avendaño Solá.
Agencia Española de Medicamentos y productos farmacéuticos (AEMPS). Antonio López Navas.
Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. María Dolores Fraga Fuentes.
Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (CGCOM). Juan Martínez Hernández.
Consejo General de Enfermería (CGE) Coordinación. Guadalupe Fontán Vinagre.
Asociación de Especialistas en Enfermería del Trabajo (AET). Ana Guerra Cuesta. Alicia Chanca Díaz.
Asociación Española de Enfermería de Prevención y Control de Infecciones (AEEPyCI). Inmaculada Fernández Moreno. Luisa Rodríguez Navas.
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Área de Enfermería Respiratoria. David Peña Otero.

Contenido:

1. Justificación 4

2. Definiciones y criterios 4

3. Medidas de prevención y control de la infección 4

3.1. Medidas generales 4

3.2. Medidas en situaciones de cuidados intensivos (UCI, UCIP) 6

4. Manejo en adultos 10

4.1. Valoración inicial y consideraciones al ingreso hospitalario 10

4.2. Valoración de la gravedad 11

4.3. Manejo inicial del paciente no grave 12

4.4. Manejo de la insuficiencia respiratoria y el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) 13

4.5. Diagnóstico del shock 15

4.6. Prevención de las complicaciones en el paciente crítico 15

4.7. Seguimiento y monitorización de la respuesta clínica 15

5. Manejo en pediatría y cuidados intensivos pediátricos 16

5.1. Valoración inicial y consideraciones al ingreso hospitalario 16

5.2. Actuaciones en función de la gravedad 18

5.2.1. Infección leve de vías respiratorias bajas 18

5.2.2. Infección grave de vías respiratorias bajas 18

5.3. Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos 19

5.4. Seguimiento y monitorización de la respuesta clínica 20

6. Diagnóstico microbiológico y pruebas complementarias 20

7. Tratamiento 22

7.1. Corticoides sistémicos 22

7.2. Tratamiento del shock 22

7.3. Tratamiento antibiótico 22

7.4. Tratamiento antiviral específico 23

7.4.1. Modo de empleo y dosificación en adultos 25

7.4.2. Modo de empleo y dosificación en niños 26

8. Alta del paciente 27

9. Bibliografía 28

Anexo I. Gestión de la adquisición de medicamentos por parte de la AEMPS 33

Anexo II. Consentimiento informado (según Ley 41/2002 y RD 015/2009) 35

1. Justificación

Las indicaciones de un protocolo de actuación deben interpretarse de forma individualizada para cada paciente y debe prevalecer el juicio clínico.

Estas recomendaciones pueden variar según evolucione nuestro conocimiento acerca de la enfermedad y la situación epidemiológica en España. En estas recomendaciones de manejo clínico no se recoge el manejo de los contactos.

De forma general y en el momento epidemiológico actual, se recomienda que los casos probables y confirmados de COVID-19 sean ingresados y manejados en el ámbito hospitalario, de acuerdo al *Procedimiento de actuación frente a casos de COVID-19*. No obstante, ante casos leves, el manejo domiciliario puede ser una opción.

El presente documento técnico tiene la finalidad de guiar el manejo de los pacientes que sean casos en investigación, probables o confirmados de COVID-19 con un doble objetivo: lograr el mejor tratamiento del paciente que contribuya a su buena evolución clínica; y garantizar los niveles adecuados de prevención y control de la infección para la protección de los trabajadores sanitarios y de la población en su conjunto.

2. Definiciones y criterios

La definición de caso puede ser modificada por lo que se recomienda siempre revisar la última versión disponible en la web del Ministerio de Sanidad:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/

QR al procedimiento

3. Medidas de prevención y control de la infección

3.1. Medidas generales

- Las medidas de prevención se deben generar desde la sospecha del caso, incidiendo en la higiene de manos en los cinco momentos y antes y después de retirar la mascarilla.

- El material fungible debe ser de un solo uso y si necesita ser compartido entre pacientes, limpiarlo y desinfectarlo.
- En los centros sanitarios se debe considerar publicar alertas visuales en la entrada y en lugares estratégicos para proporcionar a los pacientes las instrucciones sobre higiene de manos y manejo de la tos en los idiomas apropiados.
- De forma general, el paciente deberá mantenerse en una habitación individual aislada, no podrá salir a las áreas comunes de las instalaciones, las visitas serán restringidas y deberán llevar en todo momento la protección adecuada.
- Se evitará el traslado del paciente entre distintas áreas del hospital o centro sanitario y si fuera imprescindible, el paciente deberá siempre utilizar mascarilla quirúrgica. El personal que lo traslade llevará una mascarilla quirúrgica y guantes.
- Mantener idealmente 2 metros (1 metro mínimo) de separación con otros pacientes en todo momento.
- Para la asistencia sanitaria, y por cuestiones relacionadas con la protección de la salud de los trabajadores, se restringirá el número de personal sanitario que acceda a las instalaciones y habitaciones designadas. Las entradas en la estancia deben estar programadas y contemplar y organizar con antelación qué necesidades habrá en el interior de la estancia, para evitar entradas innecesarias.
- Actualmente, con la evidencia disponible, se cree que la transmisión de la infección se produce habitualmente por gotas (producidas al toser, estornudar o hablar) y por contacto con material contaminado por ellas con mucosas (oral, ocular y nasal fundamentalmente). Por ello, el personal que tome las muestras clínicas, atienda a casos en investigación, probables o confirmados o las personas que entren en la habitación de aislamiento (ej.: familiares, personal de limpieza...) deberán llevar un Equipo de Protección Individual (EPI) para la prevención de infección por microorganismos transmitidos por gotas y por contacto que incluya bata de protección, mascarilla, guantes y protección ocular anti salpicaduras. Aunque por el momento no existe evidencia de transmisión aérea, se recomienda como medida de precaución la utilización de mascarilla con una eficacia mínima de filtración equivalente a FFP2. Es especialmente importante asegurar el buen funcionamiento y sellado adecuado de las mascarillas de protección respiratoria utilizadas.
- Se cumplirá una estricta higiene de manos antes y después del contacto con el paciente y de la retirada del equipo de protección individual (bata de protección, mascarilla, guantes y protección ocular anti salpicaduras).
- El material debe ser de un solo uso. El personal de limpieza tiene que utilizar el equipo de protección individual anteriormente descrito para profesionales sanitarios, eliminando los residuos y el material que no sea factible limpiar y desinfectar como residuos biosanitarios de clase III.
- En las situaciones en las que se prevea la generación de aerosoles (tabla 1), como: nebulización de medicación, ventilación no invasiva, ventilación manual, intubación traqueal, aspiración traqueal, aspirado de secreciones, broncoscopia, lavado broncoalveolar, realización de traqueostomía quirúrgica o resucitación cardiopulmonar, se recomienda utilizar una habitación con presión negativa si es posible y el centro dispone de ella. De no estar disponible este tipo de sala se le atenderá en una habitación de uso individual con baño, con ventilación natural o climatización independiente. La puerta de la habitación deberá permanecer siempre cerrada.

- Se deberá reducir al mínimo el número de personas en la habitación y el personal que esté presente deberá llevar un EPI compuesto por:
    - Una mascarilla de alta eficacia FFP2 o preferiblemente FFP3.
    - Protección ocular ajustada de montura integral o protector facial completo.
    - Guantes.
    - Bata impermeable de manga larga (si la bata no es impermeable y se prevé que se produzcan salpicaduras de sangre u otros fluidos corporales, añadir un delantal de plástico).

3.2. Medidas en situaciones de cuidados intensivos (UCI, UCIP)

- Se establecerá el circuito del traslado del paciente a/desde la unidad de cuidados intensivos contemplando los escenarios posibles (ej. ingreso desde urgencias, planta, servicios de emergencias sanitarias, etc.) siguiendo las medidas de protección y control de la infección necesarias, para evitar la diseminación de la infección durante el mismo. Ello supone establecer un protocolo del circuito del traslado, de la organización de los intervinientes sanitarios y no sanitarios (celadores, seguridad, etc.) y de las medidas de protección empleadas para evitar la diseminación de la infección (EPI, limpieza, etc.). Protocolo que también debe ser diseñado para aquellas situaciones en las que sea necesario trasladar al paciente desde la unidad a otro lugar, por ejemplo, a realizar un TAC. Este protocolo debe incluir un plan de comunicación con el circuito de avisos y alertas previos para preparar anticipadamente todo el operativo del traslado y recepción, así como de las medidas a aplicar. La activación debe incluir la previsión de la necesidad de incrementar y/o reorganizar los recursos humanos en la unidad de cuidados intensivos.
- Se ingresará al paciente en una habitación individual aislada con presión negativa, si es posible y se dispone de ella. De no estar disponible este tipo de estancia, se le atenderá en una habitación de uso individual, con ventilación natural o climatización independiente. La puerta de la habitación deberá permanecer siempre cerrada.
- El EPI mínimo recomendado para realizar la atención si no se realizan procedimientos que generen aerosoles, está formado por bata de protección, mascarilla FFP2, guantes y protección ocular anti salpicaduras.
- Se extremará la higiene de manos antes y después del contacto con el paciente y de la retirada del EPI.
- Se limitará el número de personas que atienden al enfermo al mínimo imprescindible (con una planificación asistencial específica) y se seguirán las medidas de aislamiento, protección individual y desinfección establecidas. Se potenciarán las medidas de registro, control y monitorización que no requieran entrar en la habitación del paciente, para disminuir el riesgo de contagio, siempre que sean compatibles con proporcionar una adecuada atención al paciente. Si es necesario entrar en la habitación, pero no es necesario estar cerca del paciente, se mantendrá una distancia mínima ideal 2 metros del paciente. El personal planificará y permanecerá en la habitación el tiempo mínimo necesario para realizar las tareas que requieran entrar en la estancia.
- Se realizará un registro de cada uno de los profesionales que han entrado en contacto con el paciente, a efectos de control y seguimiento.

- Es previsible que los pacientes pediátricos requieran de acompañamiento, habitualmente padre o madre, al que se debe instruir en las medidas de prevención de diseminación de la infección: higiene de manos, higiene respiratoria, uso de EPI, pautas de conducta, restricción de movimientos, restricción estricta de visitas, etc. El acompañante será considerado un contacto estrecho. Cuando las circunstancias lo permitan, es recomendable que dicho acompañante sea siempre la misma persona durante todo el proceso asistencial.
- El equipo asistencial y/o de apoyo realizará la asistencia con los equipos de protección individual recomendados, siguiendo las normas de colocación y retirada establecidas, de forma supervisada y habiendo recibido formación sobre estos procedimientos (ver apartado 3.1).
- Como norma general, se deberían evitar los procedimientos que puedan generar aerosoles (ver tabla 1). En la medida de lo posible, los procedimientos invasivos o de riesgo deberán ser anticipados o programados para asegurar poder adoptar las maniobras de protección adecuadas, medidas que pueden resultar más complicado cumplir en una situación de emergencia. El personal expuesto debe ser el mínimo imprescindible y emplear mascarilla FFP3, además de bata de manga larga impermeable, protección ocular ajustada de montura integral o facial completa y los guantes. Además en situaciones de ingreso en UCI y dado el conocimiento incompleto de la transmisión del virus SARS-CoV-2, es prudente establecer medidas de precaución intensificadas (mono integral o bata impermeable de manga larga con capucha y calzas para cubrir el calzado), sobre todo con algunos pacientes, especialmente niños, en los cuales su comportamiento puede ser imprevisible, y que pueden no cumplir las medidas de higiene respiratoria, lo que puede aumentar el riesgo de contaminación del personal que les atiende.
- En estas maniobras que pueden producir aerosoles (aerosolterapia y nebulización, aspiraciones de secreciones respiratorias, ventilación manual, ventilación no invasiva, intubación, toma de muestras respiratorias del tracto inferior, lavado broncoalveolar, traqueostomía o resucitación cardiopulmonar) es especialmente importante asegurar el buen funcionamiento y sellado adecuado de las mascarillas de protección respiratoria utilizadas (mascarillas FFP3). La aerosolterapia se realizará con dispositivo MDI y cámara espaciadora. En la ventilación no invasiva (VNI), si es estrictamente necesaria su utilización, se debe lograr un sellado adecuado de las interfases para evitar las fugas, y emplear preferentemente VNI con doble tubuladura y filtro. En todo caso y durante esos momentos es especialmente importante que solo esté presente el mínimo personal imprescindible y todo el personal presente utilice las precauciones recomendadas.
- En general, se minimizará la aspiración de secreciones y toma de muestras respiratorias (se recomienda el uso de sistemas cerrados de aspiración). Se evitará la ventilación manual con mascarilla y bolsa autoinflable; cuando deba utilizarse, se hará con un filtro antimicrobiano de alta eficiencia entre la bolsa autoinflable y la mascarilla y se ventilará sellando bien para evitar fugas.
- Si es necesaria la intubación orotraqueal, se deben seguir las recomendaciones publicadas a este respecto:
    - 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 realizará un correcto sellado de la mascarilla para evitar fugas y se utilizarán pequeños volúmenes corrientes aumentando la frecuencia respiratoria.
  - Se recomienda que la intubación sea llevada a cabo por el profesional disponible más experimentado en el manejo de la vía aérea.
  - Se recomienda un protocolo de inducción de secuencia rápida, previendo la realización de presión cricoidea por parte de un asistente.
  - Valorar el uso de laringoscopia/videolaringoscopia desechable.
  - 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, así como el uso de aspiración subglótica y sistema de aspiración cerrado.
  - Comprobar inmediatamente tras la intubación la posición del tubo endotraqueal. Asegurar la adecuada protección del estetoscopio y la limpieza posterior de todo el material no desechable empleado.
- Si se realiza ventilación mecánica, se emplearán dos filtros antimicrobianos de alta eficiencia (ramas inspiratoria y espiratoria) y todo el material utilizado será preferentemente desechable (se catalogará como residuo de clase III). Se usará el sistema de aspiración cerrado de secreciones. La utilización de filtros de alta eficiencia permite el intercambio de calor y humedad.
  - Evitar el uso de humidificación activa durante el tiempo de ventilación mecánica.
  - Durante el tiempo en que el paciente se encuentre en ventilación mecánica, se evitarán las desconexiones.
- El material utilizado será el imprescindible para su atención, para su uso individual y específico en esta habitación y para ese paciente, preferentemente desechable, y el equipamiento utilizado no desechable deberá ser limpiado y desinfectado según las recomendaciones de los servicios de equipos de prevención y control de la infección.
- La siguiente escala estratifica el riesgo de transmisión vírica de los procedimientos que puedan tener que realizarse durante el ingreso del paciente en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Procedimientos de BAJO RIESGO de transmisión vírica	Procedimientos de ALTO RIESGO de transmisión vírica
• 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	• 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

- Se planificará la limpieza diaria siguiendo las recomendaciones del servicio medicina preventiva, haciendo especial hincapié en las superficies probablemente contaminadas. No se agitará la ropa o sábanas para evitar la generación de aerosoles. El personal de limpieza utilizará los EPI correspondientes y manejará los residuos (residuos biosanitarios clase III) según el protocolo establecido por medicina preventiva.
- Durante su ingreso se intentará evitar, si es posible, el traslado del paciente realizando las exploraciones necesarias (ej. radiología o ecografía) con equipos portátiles en la habitación de aislamiento, si los equipos no pueden ser dedicados de forma exclusiva a estos pacientes deben ser desinfectados según las recomendaciones del servicio de medicina preventiva.
- El material empleado debe ser, en la medida de lo posible, desechable, si no es así, se desinfectará según las recomendaciones establecidas. Los residuos se consideran de clase III y se manipularán y procesarán conforme a las recomendaciones correspondientes.

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)	• 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	• 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)	• 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.

4. Manejo en adultos

4.1. Valoración inicial y consideraciones al ingreso hospitalario

- Los casos de COVID-19 pueden presentar cuadros leves, moderadas 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 (tabla 2).
- El reconocimiento de gravedad en presencia de neumonía se realizará de forma inmediata en la valoración inicial si hay presencia de insuficiencia respiratoria (SaO2 <90% aire ambiente) o frecuencia respiratoria ≥ 30 RPM.

Tabla 2. Niveles de gravedad de las infecciones respiratorias y sus definiciones.

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_2 aire ambiente >90%. CURB65 ≤1
Neumonía grave	Fallo de ≥1 órgano o SaO_2 aire ambiente <90% o frecuencia respiratoria de ≥30
Distrés respiratorio	Hallazgos clínicos, radiográficos infiltrados bilaterales + déficit de oxigenación: -Leve: 200 mmHg<**PaO_2/FiO_2**≤300 -Moderado: 100 mmHg<**PaO_2/FiO_2**≤200 -Grave: **PaO_2/FiO_2**≤100 mmHg Si PaO_2 no disponible SaO_2/FiO_2 ≤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 ≥65 mmHg y lactato ≥2mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.

- Si se tratara de una enfermedad no complicada, especialmente en los casos en investigación a la espera de los resultados diagnósticos, se podrá valorar junto a las autoridades correspondientes de Salud Pública o los Servicios de Medicina Preventiva (según se establezca) la atención domiciliaria con instrucciones claras sobre la actuación en caso de empeoramiento.

4.2. 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 y si hay disponibilidad se recomienda que el manejo clínico se realice en habitaciones de presión negativa, aisladas y en la Unidad de Cuidados Intensivos. De no estar disponible este tipo de estancia se le atenderá en una habitación de uso individual con baño, con ventilación natural o climatización independiente. La puerta de la habitación deberá permanecer siempre cerrada.
- 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, **Urea** >19 mg/dL, **R** Frecuencia respiratoria ≥30 RPM, **B** Presión sistólica ≤90 mmHg o diastólica ≤60 mmHg y **65** edad≥ 65**. Cada ítem puntua 1.** Se recomienda ingreso hospitalario si puntuación total ≥1. En el ámbito extrahospitalario se emplea CRB-65.
    - **Criterios de ingreso en UCI. Los criterios ATS/IDSA empleados en la neumonía pueden ayudar al clínico en la decisión de ingreso en UCI (tabla 3).**

Tabla 3. Criterios para el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Criterios de ingreso en UCI ATS/IDSA: 1 mayor o 3 menores
Criterios mayores: • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Shock con necesidad de vasopresores
Criterios menores: • Frecuencia respiratoria>30 RPM • PaO2/FiO2< 250 • Infiltrados multilobares • Confusión/desorientación

- Uremia (BUN >20 mg/DL)
- Leucopenia <4.000 cel/mm3
- Trombocitopenia: plaquetas <100.000 cels/mm3
- Hipotermia (ºt central <36.8)
- Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos

- **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 (tabla 4).**

Tabla 4. Escala *Sepsis related Organ Failure Assessment* (SOFA).

Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)					
Criterio	**0**	**+1**	**+2**	**+3**	**+4**
Respiración PaO_2/FIO_2 (mm Hg) o SaO_2/FIO_2	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas $10^3/mm^3$	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina *(mg/dL)*	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular 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
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal 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_2: presión arterial de oxígeno; FIO_2: fracción de oxígeno inspirado; SaO_2, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; a). PaO_2/FIO_2 es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO_2/FIO_2; 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.

4.3. Manejo inicial del paciente no grave

- Medidas generales de protección (apartado 3).
- 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 un 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. No deben administrarse broncodilatadores en aerosol. Si no se puede evitar, se recomienda utilizar una habitación con presión negativa si hay disponibilidad o de no estar disponible este tipo de estancia, se le atenderá

en una habitación de uso individual, con ventilación natural o climatización independiente. La puerta de la habitación deberá permanecer siempre cerrada.

- Deberá realizarse un manejo conservador de la fluidoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda cuando no existe evidencia de shock, ya que una reanimación agresiva con fluidos podría empeorar la oxigenación.
- 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 de forma precoz seleccionándolo en función de la comorbilidad del paciente, su situación clínica y la epidemiología local.

4.4. Manejo de la insuficiencia respiratoria y el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA)

- Medidas generales de protección (ver apartado 3).
- La oxigenoterapia se inicia si la SaO_2 <92 % aire ambiente con el objetivo de mantener $SaO_2 \geq 90\%$. 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_2 entre 0,60 y 0,95.
- Las cánulas de O_2 a alto flujo o la Ventilación Mecánica No invasiva (VNI) deben reservarse para pacientes muy concretos. La VNI no debe en ningún caso retrasar la indicación de intubación.
    - El O_2 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.
- Ventilación mecánica invasiva. En caso de necesidad, la intubación será realizada por personal experto, tomando todas las precauciones para evitar la transmisión por vía aérea del virus (apartado 3). Cuando el paciente esté intubado la ventilación mecánica debe aplicarse de forma protectora para el pulmón con volúmenes corrientes bajos (4 a 6 mL/Kg de peso) y evitar presiones *plateau* por encima de 30 cm de H_2O. Mantener una *driving pressure* (Presión *plateau*-PEEP) por debajo de 15 cm de H_2O se ha asociado a una menor mortalidad.
    - Cuando la Pa/FIO_2, a pesar de administrar altas concentraciones de O_2, es inferior a 150 es necesario colocar al paciente en decúbito prono lo antes posible y ventilar al paciente en esta posición al menos 16 horas. Los balances hídricos deberán ser negativos para evitar un exceso de líquidos en el pulmón.
    - La sedorrelajación puede considerarse en casos de asincronías. También se puede recurrir a la curarización pero su asociación con una menor mortalidad está cuestionada actualmente.

- La titulación de la PEEP debe hacerse en función de la compliancia, oxigenación, espacio muerto y estado hemodinámico. También puede titularse la PEEP mediante la estimación de la presión transpulmonar con catéter esofágico o tomografía de impedancia eléctrica.

- Membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO): En los pacientes con SDRA en los que a pesar de haber seguido el protocolo anterior persisten con insuficiencia respiratoria grave e importantes dificultades de ventilación, se aconseja, en los centros que dispongan de ello, aplicar ECMO generalmente venovenosa a excepción que exista fallo cardiaco asociado valorándose entonces utilizar la técnica venoarterial. Aunque no existen estudios aleatorizados en el SDRA de causa viral se han observado porcentajes de supervivencia de hasta el 50% en el SDRA causado por influenza. Según la poca información publicada hasta la fecha, el 26% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requiere ingreso en UCI, de los cuales un 47% requerirán ventilación mecánica y el 11% requerirán soporte con ECMO, es decir, podría ser en torno a un 4% del total de pacientes hospitalizados.
- En caso de que el centro no disponga de tratamiento con ECMO debe valorarse su traslado a un centro de referencia.
- En la tabla 5 se adjuntan los criterios para considerar el tratamiento con ECMO venovenosa, venoarterial y también los criterios para considerar el contacto con centros que dispongan de ECMO para aquéllos centros que no dispongan de ella.

Tabla 5. Criterios de tratamiento con ECMO.

ECMO venovenosa			
Insuficiencia respiratoria que cumpla los siguientes criterios:	Potencialmente reversible.	Grave: • PaO_2/FIO_2 < 60 mmHg con FIO_2 > 0.9 durante más de 3 horas a pesar de medidas de rescate de hipoxemia refractaria. • PaO_2/FIO_2 < 100 mmHg con FIO_2 > 0.9 durante más de 6 horas a pesar de medidas de rescate de hipoxemia refractaria • Hipercapnia descompensada ($PaCO_2$ > 80 mmHg y pH < 7.25) durante más de 6 horas a pesar de medidas de rescate	Refractaria: • Hipoxemia: PaO_2 no mejora más del 20% con decúbito prono. • Hipercapnia: Refractaria a ECLS-Removal CO_2
ECMO venoarterial			
Shock que cumpla los siguientes criterios	Potencialmente reversible	Grave: • Presión arterial sistólica < 90 mmHg durante más de 30 minutos, con índice cardíaco < 2.2 L/min por m^2	Refractario: • Evidencia de aporte tisular de oxígeno insuficiente (hiperlactacidemia, oliguria, alteración del nivel de conciencia, congestión pulmonar, SvO_2 inferior al 65%) a pesar de medidas convencionales: ○ Drogas vasoactivas: ▪ Dobutamina > 20 mcg/Kg/min ▪ Noradrenalina > 0,5 mcg/Kg/min. ○ Balón de contrapulsación, en el caso de que esté

			indicado.
Criterios para contactar con un centro con ECMO			
Soporte respiratorio: Insuficiencia respiratoria que cumpla los siguientes criterios	Potencialmente reversible	Grave: • PaO_2/FIO_2 < 150 mmHg con FIO_2 > 0.9 • Hipercapnia descompensada (PaCO2 > 80 mmHg y pH < 7,25)	Refractaria: • Hipoxemia: PaO_2 no mejora más del 20% con decúbito prono • Hipercapnia: Refractaria a ECLS-Removal CO_2
Soporte circulatorio: Shock que cumpla los siguientes criterios	Potencialmente reversible.	Grave: • Presión arterial sistólica < 90 mmHg durante más de 30 minutos, con índice cardíaco < 2,2 L/min por m^2	Refractario: • Evidencia de aporte tisular de oxígeno insuficiente (hiperlactacidemia, oliguria, alteración del nivel de consciencia, congestión pulmonar, SvO_2 inferior al 65%) con dosis creciente de drogas vasoactivas

4.5. Diagnóstico del shock

- El shock se diagnosticará cuando la presión arterial media sea igual o inferior a 65 mmHg o el lactato sanguíneo sea igual o superior a 2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia. En ausencia de mediciones de lactato los signos de hipoperfusión periférica junto con la presión arterial media se utilizarán para el diagnóstico.

4.6. Prevención de las complicaciones en el paciente crítico

- Se tratará de evitar las complicaciones que se detallan a continuación:
  - Tromboembolismo pulmonar: anticoagulación profiláctica.
  - Infección por catéter: seguir los protocolos del programa “Bacteremia Zero”.
  - Neumonias asociada a la ventilación: seguir el protocolo de “Neumonía Zero”.
  - Úlceras cutáneas crónicas (yatrogénicas, por dispositivos, por humedad, por presión, etc): valoración y manejo de las lesiones por presión para equipos interprofesionales.
  - Miopatía del paciente crítico: movilización pasiva y activa y precoz, descansos de sedación.

4.7. Seguimiento y monitorización de la respuesta clínica

- Vigilar constantes cada 8 horas o realizar una vigilancia diaria si se alcanza la estabilidad definida por los criterios de la tabla 6.

Tabla 6. Medición de constantes vitales y valores de estabilidad.

Constante	Valores de estabilidad
Frecuencia cardiaca	< 100 lpm
Frecuencia respiratoria	<24 RPM
Temperatura axilar	< 37,2ºC
Presión arterial sistólica	>90 mmHg
SaO_2	>90% si no había insuficiencia respiratoria previa
Nivel de conciencia	Adecuado

- Valoración de la respuesta: La neumonía que no responde es aquella con inadecuada respuesta clínica a pesar del tratamiento antibiótico. La respuesta adecuada al tratamiento supone alcanzar la estabilidad clínica a los 3-4 días tras el tratamiento antibiótico, se valora mediante los criterios expuestos.
- Repetición analítica según juicio clínico: a considerar cada 24-48h en la UCI o 48- 72 horas en hospitalización.
- Radiografía de tórax de seguimiento: se indicará si hay falta de respuesta clínica y/o sospecha de deterioro.

5. Manejo en pediatría y cuidados intensivos pediátricos

5.1. Valoración inicial y consideraciones al ingreso hospitalario

- Los casos pediátricos son, hasta la fecha, escasos. En base a la información disponible, parece que los niños y niñas son diagnosticados de COVID-19 con menor frecuencia y con sintomatología más leve.
- El cuadro clínico varía desde un cuadro leve y de vías respiratorias altas con uno o más de los siguientes síntomas: disnea, tos o dolor de garganta y/o fiebre hasta un cuadro de neumonía grave con sepsis (tabla 6).
- No se han descrito alteraciones analíticas y radiográficas específicas en población infantil afectada por COVID-19. En relación a otras enfermedades virales causantes de infecciones respiratorias agudas, las alteraciones que se han descrito más frecuentemente se describen en la tabla 7.

Tabla 7. Síndromes clínicos asociados con infección respiratoria viral aguda.

Infección no complicada	• Los pacientes con infección viral no complicada del tracto respiratorio superior pueden presentar síntomas inespecíficos, como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular o malestar general. • No existen signos de deshidratación, sepsis o dificultad respiratoria.
Infección leve de vías bajas[1]	• Tos, dificultad respiratoria con taquipnea, pero sin signos de gravedad clínica o neumonía severa. • Criterios de taquipnea (en respiraciones / min): < 2 meses ≥60 RPM 2–11 meses, ≥50 RPM 1–5 años, ≥40 RPM Adultos/adolescentes > 30 RPM • Saturación ambiental >92%. Pueden o no tener fiebre
Infección grave de vías bajas[2]	Tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes: • Cianosis central o SaO_2 <92% (<90% en prematuros • Dificultad respiratoria severa: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica severa o disociación toraco-abdominal. • Produce incapacidad o dificultad para alimentación. • Produce disminución del estado de conciencia, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones. • Taquipnea severa (en respiraciones/min): ≥70 rpm en menores de 1 año; ≥50 rpm en mayores de 1 año. • Gasometría arterial: PaO_2 < 60 mmHg, $PaCO_2$ > 50 mmHg. El diagnóstico es clínico; las imágenes de radiografía de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).
Otras manifestaciones asociadas a cuadros graves	• Trastornos de la coagulación (tiempo prolongado de protrombina y elevación de dímero-D), daño miocárdico (aumento de enzimas miocárdica, cambios de ST-T en el electrocardiograma, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal, disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepática y rabdomiolisis.

Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)[3]	• **Inicio**: nuevo o empeoramiento del cuadro en los 10 días previos. • **Rx** tórax, TC o ECO: Nuevo(s) infiltrado(s) uni/bilaterales compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar. • **Origen edema pulmonar**: insuficiencia respiratoria en ausencia de otra etiología como fallo cardiaco (descartado por ecocardiografía) o sobrecarga de volumen. • **Oxigenación** (OI = Índice de oxigenación y OSI = Índice de oxigenación usando SpO2): - VNI *bilevel* o CPAP ≥5 cmH2O a través de una máscara facial completa: PaO2 / FiO2 ≤ 300 mmHg o SpO2 / FiO2 ≤264 - SDRA leve (ventilación invasiva): 4 ≤ OI < 8 5 ≤ OSI < 7.5 - SDRA moderado (ventilación invasiva): 8 ≤ OI <16 7.5 ≤ OSI < 12.3 - SDRA grave (ventilación invasiva): OI ≥ 16 OSI ≥ 12.3
Sepsis[4]	Infección sospechada o comprobada y ≥ 2 criterios de SIRS, de los cuales uno debe ser temperatura anormal o recuento leucocitario anormal (los otros 2 criterios son taquipnea y taquicardia o bradicardia en < 1 año). Es grave si presenta disfunción cardiovascular, SDRA o >= 2 disfunciones del resto de órganos.
Shock séptico[5]	Sospecha infección (puede tener hipotermia o hipertermia) y presenta signos de hipoperfusión periférica como hipotensión (PAS < percentil 5 o > 2 DE por debajo de lo normal para la edad) o 2-3 de los siguientes: estado mental alterado; taquicardia o bradicardia (FC <90 lpm o> 160 lpm en lactantes y FC <70 lpm o > 150 lpm en niños); relleno capilar lento (> 2 segundos) o piel caliente vasodilatada con pulsos saltones; taquipnea; piel moteada o erupción petequial o purpúrica; lactato aumentado, oliguria. Si requiere drogas vasoactivas para mantener una tensión arterial y perfusión adecuadas tras una correcta expansión de volumen.

[1] Equivalente a neumonía leve de la OMS. [2]Equivalente a neumonía grave de la OMS. SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. VNI: ventilación no invasiva, PAS: presión arterial sistólica, DE: desviación estándar. FC: frecuencia cardiaca. / [3] Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ; et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Incidence, Epidemiology: Proceedings from Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med 201;16(Suppl 5);523-40. / [4] Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6:2-8. / [5] Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med 2017; 45:1061-93.

Tabla 8. Alteraciones clínicas, analíticas y radiológicas posibles en la enfermedad respiratoria viral aguda en población infantil.

	Leves	Graves
Cuadro clínico	Fiebre (no siempre presente), tos, congestión nasal, rinorrea, expectoración, diarrea, cefalea	Una semana después malestar, irritabilidad, rechazo de alimentación, hipoactividad. En algunos casos progresión rápida (1-3 días) fallo respiratorio no reversible con oxígeno, shock séptico, acidosis metabólica, coagulopatía y sangrados
Hemograma	Leucocitos normales o leucopenia y linfopenia leves	Linfopenia progresiva
Proteína C Reactiva	Normal	Normal o elevada (sospechar sobreinfección bacteriana)
Procalcitonina	Normal	PCT > 0.5 ng/mL (sospechar sobreinfección bacteriana)
Bioquímica	Normal	Elevación de transaminasas, enzimas musculares, mioglobina, dímero D, coagulopatía, urea o creatinina
Radiografía tórax	Normal o infiltrados periféricos intersticiales	Opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y consolidaciones pulmonares múltiples. Derrame pleural infrecuente
Eco Torácica	Acorde a otros cuadros es	Acorde a otros cuadros, es esperable Patrón B

	esperable: normal, patrón B7, línea pleural regular o consolidación subpleural en cuadrantes posteriores	difuso, Líneas B coalescentes, patrón consolidación alveolar (C), irregularidad línea pleural, con/sin derrame pleural
TAC tórax	Las imágenes en vidrio esmerilado y los infiltrados son más evidentes en el TC que en la radiografía	Pueden aparecer múltiples consolidaciones lobares

Incubación 2-14 días (mediana 3-7 días). Recuperación en 1-2 semanas. No fallecimientos hasta la fecha en niños.

- Aunque en este momento la OMS recomienda ingresar a todos los casos, en los pacientes con infección no complicada, según la situación epidemiológica y las condiciones familiares se podrá decidir su atención domiciliaria con instrucciones claras sobre la actuación en caso de empeoramiento.
- Se debe contemplar la posibilidad de que el familiar u otro acompañante autorizado por los padres o tutor legal del menor ingrese junto a él, aunque no tenga criterios para el ingreso. Sería recomendable una sola persona, siempre la misma, que debería llevar en todo momento y cumplir las medidas de aislamiento (higiene de manos, mascarilla FFP2, bata de protección, guantes y gafas). Si alguno de los familiares o acompañantes padece la infección podrá valorarse su ingreso junto al menor.

5.2. Actuaciones en función de la gravedad

5.2.1. Infección leve de vías respiratorias bajas

- Monitorización no invasiva de constantes incluyendo SaO_2 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, si hubiera disponibilidad se recomienda una habitación con presión negativa. De no estar disponible este tipo de sala se le atenderá en una habitación o box de uso individual con baño, con ventilación natural o climatización independiente. La puerta de la habitación deberá permanecer siempre cerrada.
- Analgésicos habituales (paracetamol o ibuprofeno).

5.2.2. 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_2 >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 con amoxicilina-clavulánico iv (apartado 7 de tratamiento). 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.
- Se debe valorar el ingreso en UCIP si el paciente tiene una infección de vías bajas con criterios de gravedad, o con manifestaciones extrapulmonares asociadas a cuadros graves (tabla 7) y/o presenta un deterioro progresivo. Si el paciente presenta sepsis, shock séptico, fallo multiorgánico o SDRA, o requiere medidas de soporte, como ventilación asistida, el paciente debe ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Las UCIP que atiendan a estos pacientes deben cumplir con los requisitos exigidos, y deben ser las designadas para atenderlos según establezcan los protocolos regionales o nacionales.

5.3. Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

- Además del riesgo ya conocido de transmisión del virus en entornos de UCI con pacientes más graves y con procedimientos invasivos y generadores de aerosoles (apartado 3.2), el paciente pediátrico ingresado en UCIP presenta un riesgo añadido por su comportamiento imprevisible y por la falta cumplimiento de las medidas de higiene respiratoria como corresponde a su edad. Además, podrá estar acompañado por su padre, madre o cuidador, conviviente y contacto estrecho que puede incrementar a su vez el riesgo de contaminación dentro de la estancia. Por ello, y realizando procedimientos generadores de aerosoles (tabla 1), se puede valorar aumentar las medidas de protección, evitado tener zonas expuestas a la contaminación, e incluir en las medidas de protección el uso de un mono integral o bata impermeable de manga larga con capucha y calzas para cubrir el calzado. En esta situación se deber seguir de forma estricta las normas de colocación y retirada de los EPI establecidas, de forma supervisada y habiendo recibido formación y entrenamiento sobre estos procedimientos.
- En nuestros conocimientos actuales el tratamiento de soporte en UCIP en pacientes graves que presenten SDRA, sepsis o disfunción orgánica de causa vírica, con o sin sobreinfección bacteriana, no difieren de forma significativa de los recomendados internacionalmente por las guías de práctica para estos procesos.
- Los corticoides en principio no están indicados (ver apartado 7 de tratamiento). Se han utilizado inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas en casos graves, aunque sin una evidencia clara de su utilidad a dosis de 1gr/kg/día durante 2 días o 400 mg/kg/día durante 5 días.

- Si requiere soporte respiratorio, como ya se ha comentado, la VNI tienen un mayor riesgo de contaminación por generación de aerosoles. Se debe valorar en caso de deterioro respiratorio la ventilación mecánica invasiva precoz, con las estrategias recomendadas en SDRA en pediatría (PALICC) de ventilación protectora (volúmenes tidal bajos (4-8 ml/kg), PEEP óptima, presión meseta ≤28-32 cm H_2O, *driving pressure* < 15 cm H_2O, hipercapnia permisiva, etc.), uso de decúbito prono, sedación profunda y en caso necesario, bloqueo neuromuscular.
- Se debe realizar un manejo adecuado de líquidos evitando la sobrecarga hídrica y los balances muy positivos, que se han asociado a una peor evolución respiratoria y a una mayor morbimortalidad.
- En caso de sepsis, en la fase de resucitación inicial se recomienda realizar una expansión de volumen cuidadosa con cristaloides isotónicos (en bolos de 10-20 ml/kg) guiada por la respuesta, y vigilando los signos de sobrecarga de volumen. La respuesta se valorará según marcadores clínicos (como tensión arterial, frecuencia cardiaca, perfusión periférica, diuresis o el estado neurológico), analíticos (como la evolución del lactato sérico o la SvO2) y de monitorización avanzada si es necesaria (como el gasto cardiaco). El uso de la ecografía a pie de cama puede ser una herramienta muy útil en el manejo de estos pacientes. No se recomienda el uso de cristaloides hipotónicos, almidones, dextranos ni gelatinas. Además de la expansión de volumen puede necesitar soporte con drogas vasoactivas conforme a las guías y recomendaciones internacionales pediátricas actuales, en las que adrenalina y noradrenalina se consideran los fármacos de primera línea. Pueden requerir también terapia continua de reemplazo renal.
- En caso de fallo respiratorio o cardiorrespiratorio severo refractario a las medidas de tratamiento convencional se puede considerar la utilización de ECMO, cuyas indicaciones, en nuestros conocimientos actuales, no difieren de las de otros procesos.

5.4. Seguimiento y monitorización de la respuesta clínica

- En nuestros conocimientos actuales el seguimiento y la monitorización evolutiva del niño con infección grave no difiere del que se realiza conforme a la práctica clínica habitual en otros procesos con neumonía severa, insuficiencia respiratoria aguda, SDRA, sepsis o fallo multiorgánico. Se realizará un seguimiento evolutivo clínico, analítico y de imagen conforme a la práctica clínica recomendada en estos procesos.

6. Diagnóstico microbiológico y pruebas complementarias

- Una vez que se detecta un caso sospechoso, se debe consultar con las autoridades de salud pública de la comunidad autónoma, para determinar si se debe activar una alerta para investigar el caso. Es importante que se realice esta comunicación, para que el abordaje se pueda realizar de forma conjunta. Los teléfonos de contacto de alertas de salud pública deben estar accesibles en los servicios médicos.
- En el caso de que se determine que se cumplen los criterios de caso de COVID-19 en investigación es necesaria la toma de las siguientes muestras:
    - 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. Estas muestras parecen tener mayor rendimiento que las del tracto respiratorio superior especialmente en pacientes con neumonía y pueden ser obtenidas fácilmente en casos de pacientes intubados con ventilación mecánica.
- 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.
- Tras la confirmación del caso se enviarán también las siguientes muestras:
  - Dos muestras de suero: la serología es útil para la confirmación de la respuesta a la infección por coronavirus. La primera muestra debe recogerse durante la primera semana del cuadro clínico (fase aguda) y la segunda muestra entre 14-30 días después.
  - Muestra de heces y orina: para confirmar o descartar la excreción del virus.
- La detección de otros agentes etiológicos tales como la gripe no descarta COVID-19. Están descritas las coinfecciones.
- El manejo tanto de las muestras respiratorias obtenidas como 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.
- 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 según protocolo del Ministerio de Sanidad: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm).
- 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.

7. 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 con medicamentos en investigación deberían ser administrados solo en el contexto de ensayos clínicos aprobados o en el marco del uso de medicamentos en situaciones especiales, con estricta monitorización clínica.
- En estos momentos, no se dispone en España de ensayos clínicos en marcha para el tratamiento de la infección por COVID-19. En caso de que esta situación cambiase y se iniciara un estudio, la inclusión en dicho estudio debería considerarse como una posible opción de tratamiento para pacientes candidatos a tratamiento antiviral**.**

7.1. 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 en incluso se ha retrasado el aclaramiento del virus. Se puede valorar en casos de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias.

7.2. Tratamiento del shock

- Si persiste una presión arterial media igual o inferior a 65 mmHg a pesar de la administración de líquidos deben administrarse vasopresores.
- En persistencia de shock después de 24 horas debe valorarse la administración de hidrocortisona para el tratamiento de una posible insuficiencia suprarenal asociada. Actualmente se recomienda tanto en la fase inicial como en el seguimiento de la resucitación, la valoración ecocardiográfica. En caso de persistencia de shock y si se comprueba disfunción miocárdica asociada se aconseja administrar dobutamina.

7.3. Tratamiento antibiótico

- 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 antbiótica). En función de la evolución de los parámetros clínicos, analíticos y microbiológicos se debe desescalar el tratamiento antibiótico iniciado.
- En neumonía bacteriana utilizar tratamiento antibiótico empírico según las recomendaciones para adultos. La primera dosis se administrará lo antes posible.

Tabla 5. Tratamiento antibiótico empírico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Tratamiento empírico de NAC		
Escenario	**Tratamiento**	
Ambulatorio	Amoxicilina o Amoxicilina clavulánico (si EPOC o asma) + Azitromicina o Claritromicina	Alternativa Cefditoreno + Azitromicina o Claritromicina
	Levofloxacino o Moxifloxacino	
Hospitalizado	Ceftriaxona o cefotaxima + Azitromicina o Claritromicina	Alternativa Ceftarolina* + Azitromicina o Claritromicina
	Levofloxacino o Moxifloxacino	
Unidad de Cuidados Intensivos	Ceftriaxona, Cefotaxima o Ceftarolina + Azitromicina o Claritromicina	
	Ceftriaxona, Cefotaxima o Ceftarolina + Levofloxacino o Moxifloxacino	

*No está financiado en España para su uso en NAC

7.4. Tratamiento antiviral específico

- El tratamiento de esta infección está condicionado por los siguientes hechos:
    1. No se conoce un tratamiento eficaz y seguro.
    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.
- 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.

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	**Lopinavir/ritonavir**[b] Lopinavir/r + IFN-β1b s.c. Lopinavir/r + IFN -α2b nebulizado en habitación con presión negativa si hay disponibilidad **Remdesivir**[c]	Requiere consentimiento informado (ver anexo II) Indicación no aprobada. Tratamiento experimental no autorizado en Europa. No disponible, solicitar para uso compasivo y contactar con AEMPS (ver anexo I) Requiere consentimiento (ver anexo II)	Diarrea, náuseas, prolongación QT Inhibición CYP3A del P450 INF-β1b evitar en pacientes psiquiátricos. Fiebre, cefalea, leucopenia, hipertonía INF-α2b evitar en enfermedad cardiaca prexistente, disfunción hepática o renal grave, hepatitis crónica con cirrosis hepática, hepatitis autoinmune Hipotensión infusional

NOTAS

a. Argumentos para ofrecer lopinavir/ritonavir en monoterapia:
- Los pacientes con comorbilidades pueden tener un pronóstico peor.
- Tiene actividad *in vitro* frente a coronavirus.
- Su perfil de seguridad e interacciones son ampliamente conocidas del tratamiento del VIH.
- Junto con interferón α-2b inhalado es el tratamiento recomendado en China para el tratamiento de los pacientes con neumonía por COVID-19.
- Se ha administrado en monoterapia a los 99 pacientes descritos por Nanshan et al (2020) durante 3 a 14 días.
- Hay ensayos clínicos en curso para COVID-19 en China incluyendo infecciones leves con lopinavir/ritonavir en monoterapia (ChiCTR2000029387, ChiCTR2000029539) y en combinación con interferón alfa2b (ChiCTR2000029308).
- Hay experiencia clínica en el tratamiento del SARS. Este tratamiento combinado con ribavirina redujo el riesgo de distrés y la muerte comparado con rivavirina sola.

- Se está realizando el ensayo clínico MIRACLE, para el tratamiento del MERS con la combinación lopinavir/ritonavir más IFN-β1b sc. durante 14 días.

b. Argumentos para ofrecer de forma alternativa **lopinavir/ritonavir más interferón** en pacientes con neumonía:
- Lopinavir/ritonavir + IFN β1b: Ensayo clínico en curso para MERS.
- Lopinavir/ritonavir + IFN α-2b nebulizado es el tratamiento recomendado por las autoridades sanitarias chinas en el momento actual. Ensayos clínicos en curso para SARS-CoV-2 y pauta recomendada en pacientes pediátricos

c. Argumentos para ofrecer **remdesivir** en pacientes con neumonía:
- Tiene actividad *in vitro* frente al coronavirus. En modelos de experimentación animal frente al coronavirus causante del MERS parece obtener mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón β1b.
- Existe información sobre la seguridad y la farmacocinética en el ensayo en fase III frente al virus Ébola, sobre un total de 175 pacientes tratados, aunque fue un fármaco que no demostró eficacia.
- Recientemente se ha utilizado con buenos resultados en el primer caso de infección por el SARS-CoV-2 en EEUU.
- Hay dos ensayos clínicos en curso en China para COVID-19 grave (NCT04257656) y moderada (NCT04252664).

7.4.1. Modo de empleo y dosificación en adultos

- **Lopinavir/ritonavir:**
  - Obtener previamente el consentimiento informado del paciente. Ver anexo II.
  - 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. 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.
- **Remdesivir:**
  - Obtener previamente el consentimiento informado del paciente. Ver anexo II.
  - 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 ≥ C, AST>5 veces el límite superior) y filtrado glomerular ≤30 mL/min/1.73 m2 o pacientes en hemodiálisis.
- Existen un ensayo in vitro de la combinación de remdesivir + cloroquina.

- **Interferón β1b**:
  - Obtener previamente el consentimiento informado del paciente. Ver anexo II.
  - Dosis: 0.25 mg subcutáneo cada 48 h durante 14 días.
  - Preparados comerciales:
    - BETAFERON: solución inyectable 250 mcg/mL.
    - EXTAVIA Polvo y disolvente para solución inyectable 250 mcg/mL.
  - Principales efectos adversos/precauciones:
    - Fiebre, cefalea, hipertonía, miastenia, rash, náusea, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgia, síndrome pseudogripal.
    - Evitar uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión grave.
- **Interferón α-2b:**
  - Obtener previamente el consentimiento informado del paciente. Ver anexo II.
  - Dosis: 5 millones de unidades agregando 2 mL de suero estéril, dos veces al día inhalado.
  - 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-α) inhalada. Las guías chinas recomiendan nebulización con interferón-α2b 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.

7.4.2. Modo de empleo y dosificación en niños

- El tratamiento antiviral se debe individualizar.
  - El empleo de lopinavir/ritonavir se valorará en niños con patología de base, aunque se trate de casos leves y en los casos de infección de vías bajas o de superior gravedad.
  - El lopinavir/ritonavir tiene con cierta frecuencia efectos adversos gastrointestinales al inicio del tratamiento (diarrea, vómitos).

Tabla 11. Posología recomendada de lopinavir/ritonavir en pacientes pediátricos desde los 6 meses hasta los 18 años

Pautas de dosificación pediátrica basada en el peso corporal* de mayores de 6 meses a 18 años		
Peso corporal	**Dosis de solución oral dos veces al día (en mg/kg)**	**Volumen de la solución oral administrada con la comida dos veces al día (80mg lopinavir/20mg ritonavir por mL)****
7 a < 15 kg - 7 a 10 kg - > 10 a < 15 kg	12/3 mg/kg	 - 1,25 mL - 1,75 mL
15 a 40 kg - 10 a 20 kg - > 20 a 25 kg - > 25 a 30 kg - > 30 a 35 kg - > 35 a 40 kg	10/2,5 mg/kg	 - 2,25 mL - 2,75 mL - 3,50 mL - 4,00 mL - 4,75 mL
≥ 40 kg	Ver recomendación posológica para adultos	

* recomendaciones de dosificación basadas en el peso están sustentadas por datos limitados.

** el volumen (mL) de solución oral representa la dosis medida por el rango de peso.

Tabla 6. Posología recomendada de lopinavir/ritonavir para pacientes pediátricos desde los 14 días hasta los 6 meses:

Guías de pauta posológica pediátrica de 2 semanas a 6 meses		
Basándose en el peso (mg/kg)	**Basándose en la ASC (mg/m^2)**	**Frecuencia**
16/4 mg/kg (corresponde a 0,2 mL/kg)	300/75 mg/m^2 (corresponde a 3,75 mL/m^2)	Administrar dos veces al día con la comida

* El área de superficie corporal se puede calcular con la siguiente ecuación: ASC (m^2) = √(Altura (cm) x Peso (kg) / 3600)

- Se está ensayando el uso de Remdesvir en adultos y podría ser una opción terapéutica en pacientes pediátricos graves. Las dosis propuestas para la población pediátrica son:
  - ≥ 40 kg de peso: igual que adultos: 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.
  - < 40 Kg de peso: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg iv al día desde el día 2 al día 9.
- Inmunoglobulinas intravenosas: se han empleado en casos graves pero su indicación y eficacia debe ser evaluados. Las dosis recomendadas son: 1 g/kg/día, 2 días, o 400 mg/kg/día, 5 días.

8. Alta del paciente

- Los casos en investigación en los que se descarte COVID-19 se guiarán por los criterios clínicos habituales.
- En los casos probables o confirmados de COVID-19, además del criterio clínico para el alta médica, será necesario demostrar la negativización de las muestras del tracto respiratorio para finalizar el aislamiento. Para ello, será necesario obtener dos resultados de PCR negativo en dos muestras respiratorias obtenidas con una separación mínima de 24h entre ellas y tras la finalización de los

síntomas. Una vez obtenidos los resultados, se procederá al alta de acuerdo con las autoridades correspondientes de Salud Pública.

- En términos generales no se requerirá negativización del virus en otras muestras, como orina o heces, para el alta del paciente. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de establecer las medidas higiénicas recomendadas al alta.

9. Bibliografía

1. 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 (Acceso 4/Febrero/2020)

2. 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. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Harbi Al 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.

4. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alothman A, Balkhy HH, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Memish ZA, Ghazal S, Al Faraj S, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Al Mekhlafi GA, Sherbeeni 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.

5. 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.

6. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine United States; 2018; 197: 757–767.

7. 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/infection-control.html. Visualizado 09/II/2020.

8. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J Pediatr 2020; 12:6.

9. 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.

10.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

11.Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al.Position paper for the organization of extarcorporeal membrane oxygenation programms for acute respiratory failure in adults Am J Respir Crit Care Med 2014;190:488-496

12.Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, y et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med. 2017; 45(6):1061-93.

13.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.

14.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.

15.Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, Singer DE. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. Jama 1998; 279: 1452–1457.

16.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

17.Hongzhou Lu. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). BioScience Trends. Advance Publication DOI: 10.5582/bst.2020.01020

18.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.

19.Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med 2015;16:S23-40.

20.Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). Biosci Trends. 2020 Jan 28. doi: 10.5582/bst.2020.01020.

21.Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish society of chest diseases and thoracic surgery (SEPAR). Archivos de Bronconeumologia 2010; 46.

22.Menéndez R, Torres A, Rodríguez De Castro F, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, Benítez Moya JM, Ruiz-Manzano J, Blanquer J, Pérez D, Puzo C, Sánchez-Gascón 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.

23.Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT. Clinicaltrials.gov NCT04252664. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664?cond=ncov&draw=2&rank=1

24.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

25.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.

26.National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on printing and distributing the diagnosis and treatment plan of pneumonia with new coronavirus infection (trial version 4). http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.

27.Randomized, open-label, blank-controlled trial for the efficacy and safety of lopinavir-ritonavir and interferon-alpha 2b in hospitalization patients with 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP) ChiCTR2000029308. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48684 Acceso 9 de febrero 2020

28.Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al Acute Respiratory Distress Syndrome JAMA 2012; 307:256-33

29.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

30.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.

31.Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med 2015;16:S51-60.

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 MERSCoV. 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.Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. World J Pediatr. 2020;10.1007/s12519-020-00343-7. doi:10.1007/s12519-020-00343-7

37.Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith 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 Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet] 2016 [cited 2016 Feb 23]; 315: 801Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903338.

38.Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS medicine United States; 2006; 3: e343.

39.Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, Rodríguez A. Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Medicina Clinica 2013; 140.

40.Torres A, Loeches IM, Sligl W, Lee N. Severe Flu Management: A point of view. Intensive Care Med 2020. doi: 10.1007/s00134-019-05868-8.

41.Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA United States; 2020; .

42.Wang M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.

43.Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Crit Care Med. 2020 Feb;21(2): e52-e106.

44.WHO R&D Blueprint. Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection WHO reference number: WHO/HEO/R&D Blueprint (nCoV)/2020.1 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf?ua=1 Acceso 4 de Febrero 2020

45.WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. WHO/nCoV/Clinical/2020.2

46.WHO. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. WHO/nCov/IPC_HomeCare/2020.1

47.Zhi-Min Chen, Jun-Fen Fu, Qiang Shu, Ying-Hu Chen, Chun-Zhen Huan; Fu-Bang Li, Ru Lin, Lan-Fang Tang, Tian-Lin Wang, Wei Wang, Ying-Shuo Wang, Wei-Ze Xu, Zi-Hao Yang, Sheng Ye, Tian-Ming Yuan, Chen-Mei Zhang, Yuan-Yuan Zhang. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World Journal of Pediatrics 2020; doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5.

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 correspondiente[1]. 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 Diaz 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
- Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas (Punto focal Coronavirus): Antonio López Navas (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

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 o familiar) (Nombre y apellidos Clínico Responsable)

Fecha: Fecha: