



Documento General COVID-19

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus se descubrieron en los años 60 siendo importantes patógenos humanos y animales, provocando distintas enfermedades que pueden ir desde un resfriado hasta una neumonía. Hasta diciembre del 2019, se habían identificado seis tipos de coronavirus que pudieran generar enfermedad en humanos, entre ellos los causantes de los dos brotes epidémicos anteriores: el SARS coronavirus que apareció por primera en el año 2002 y el MERS-CoV, que se identificó por primera vez en el año 2012 en el medio oriente. A finales de diciembre del 2019, se identificó un nuevo coronavirus como el agente causal de un grupo de casos de neumonías en Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China, denominándolo la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero de 2020, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y a la enfermedad que origina COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019. Desde Wuhan se extendió rápidamente, dando como resultado al inicio una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos en todo el mundo, generando la pandemia y emergencia sanitaria actual.

Al ser una patología reciente aún se desconoce mucho de su epidemiología, transmisión, tratamiento, etc. Se están realizando continuos estudios para profundizar en su conocimiento.

VIROLOGÍA

Los coronavirus se clasifican como una familia dentro del orden Nidovirales, que son virus que se replican usando un conjunto anidado de ARNm. Están muy extendidos entre las aves y los mamíferos, incluidos camellos, vacas, gatos y murciélagos, siendo los murciélagos los mamíferos que albergan la mayor variedad de genotipos. En raras ocasiones, los coronavirus animales pueden infectar a las personas y luego propagarse entre ellas, como ha ocurrido con el MERS-CoV, SARS-CoV y ahora con el SARS-CoV-2.

Son virus de ARN de hebra positiva con envoltura de tamaño mediano cuyo nombre deriva de su aspecto característico similar a una corona en microfotografías electrónicas. Tienen los genomas de ARN virales más grandes conocidos, con una longitud de 27 a 32 kb. La replicación del ARN viral ocurre en el citoplasma del huésped por un mecanismo único en el que la ARN polimerasa se une a una secuencia líder y luego se separa y vuelve a unir en múltiples ubicaciones, lo que permite la producción de un conjunto anidado de moléculas de ARNm con extremos 3 comunes.

La subfamilia de coronavirus animales y humanos se dividen en cuatro géneros distintos: alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus humanos (HCoV) se encuentran en dos de estos géneros, el género alfa y el beta coronavirus. El virus SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, al igual que el MERS-CoV y el SARS-CoV y los tres virus tienen su origen en los murciélagos.



EPIDEMIOLOGÍA

Distribución

A nivel mundial, se han informado más de 1.000.000 casos confirmados de COVID-19, hasta la fecha. Desde los primeros casos en Wuhan, a finales del mes de diciembre del 2019, hasta la actualidad se han contabilizado más de 80.000 casos de COVID-19 en este país. Desde China se ha extendido por todo el mundo con un número creciente de casos en países de todos los continentes, excepto en la Antártida, siendo en la actualidad la tasa de casos nuevos fuera de China superior que la del país de origen de la pandemia. Estos casos inicialmente se produjeron principalmente entre viajeros de China y aquellos que habían tenido contacto con viajeros procedentes de esa zona geográfica. Sin embargo, la transmisión local en curso ha provocado los brotes fuera de China, como ha ocurrido en Italia, Irán o en nuestro país. Europa en estos momentos, según la OMS, es el epicentro de la pandemia con más de 100.000 contagiados en Italia, donde han muerto más de 14.000 personas, superando en número de fallecidos a China.

VÍAS DE TRANSMISIÓN:

Aún no se conoce totalmente el modo de transmisión. Se cree que el inicio del brote tuvo lugar en el mercado de mariscos Wuhan, ya que se identificó una asociación inicial con este mercado que vendía animales vivos, con la mayoría de los primeros pacientes. Dos estudios muy recientes han sugerido a murciélagos o serpientes como el potencial reservorio natural del este coronavirus, sin embargo, según la última declaración de la OMS, la fuente aún se desconoce. El SARS-CoV-2 parece ser capaz de propagarse de persona a persona, según los últimos estudios publicados, convirtiéndose en el principal modo de transmisión.

Se piensa que la propagación de persona a persona del SARS-CoV-2 se produce principalmente a través de gotitas respiratorias, similar al modo de transmisión habitual en la gripe. Además de por gotas, el contagio puede ocurrir al tocar una superficie infectada y luego toca sus ojos, nariz o boca. Las gotas generalmente no viajan más de unos dos metros y no está aún claro si puede permanecer en el aire, ya que aunque en un principio se pensaba que el virus no permanecía en el aire, un estudio reciente ha podido demostrar como el SARS-CoV-2 permaneció viable en aerosoles en condiciones experimentales durante al menos tres horas.

Igualmente se desconoce cuánto tiempo sobrevive el virus en una superficie. El tiempo puede variar en función de las condiciones (por ejemplo, el tipo de superficie, la temperatura o la humedad del ambiente). Según un reciente estudio publicado en New England Journal of Medicine, el SARS-CoV-2 puede sobrevivir hasta tres días en superficies de plástico y acero inoxidable y hasta 24 horas en cartón. Los resultados sugieren que el virus podría permanecer con capacidad de infección durante ese tiempo en picaportes, teclados de ordenador, elementos del transporte público, teléfonos móviles, o juguetes. En cambio, en superficies de cobre el virus apenas dura cuatro horas.

En cuanto a la infectividad del virus, los niveles de ARN viral parecen ser más altos poco después del inicio de los síntomas de enfermedad. Esto plantea la posibilidad de que la transmisión sea más



probable en la etapa más temprana de la infección, pero se necesitan datos adicionales para confirmar esta hipótesis.

Se ha descrito que puede haber contagio a través de individuos asintomáticos. Sin embargo, el grado en que esto ocurre sigue siendo desconocido.

Ante este hecho anteriormente descrito, el cribado serológico a gran escala puede proporcionar una mejor idea del número de enfermos asintomáticos, y obtener así estudios epidemiológicos más fiables de las infecciones asintomáticas e informar del análisis epidemiológico. Esto puede ser un punto importante a tener en cuenta a la hora de planificar estrategias para contener la epidemia, cobrando importancia combinar la identificación de portadores del coronavirus y sus contactos, además siendo de vital importancia medidas de distanciamiento social como las que se están priorizando en la actualidad en nuestro país, ante el hecho de desconocer la existencia de portadores asintomáticos.

El ARN del SARS-CoV-2 se ha detectado en muestras de sangre y heces. El virus vivo se ha cultivado a partir de heces en algunos casos, pero según un informe conjunto de la OMS y China, la transmisión fecal-oral no parece ser un factor significativo en la propagación de la infección.

Parece que la inmunidad se desarrolla poco después de la infección, pero disminuye gradualmente con el tiempo. La reinfección es común, presumiblemente debido a la inmunidad menguante, aunque es más probable que se encuentre en relación con la variación antigénica dentro de las especies.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Período de incubación: se cree que el período de incubación de COVID-19 es dentro de los 14 días posteriores a la exposición y en la mayoría de los casos de cuatro a cinco días después de la exposición. En un estudio de 1099 pacientes con COVID-19 sintomático confirmado, la mediana del período de incubación fue de cuatro días.

Manifestaciones clínicas: La enfermedad por COVID-19, puede tener síntomas similares a los de la gripe (fiebre alta, mialgias, síntomas respiratorios, posible evolución a neumonías), aunque con comienzo menos brusco y los síntomas de vías respiratorias superiores parecen poco importantes o ausentes. En los casos confirmados de la enfermedad, los síntomas han variado desde síntomas leves a enfermedades graves, hasta la muerte. Los síntomas más frecuentes son: fiebre, tos, dificultad para respirar.

En un estudio que describió a 138 pacientes con neumonía por COVID-19 en Wuhan, las características clínicas más comunes al inicio de la enfermedad fueron:

- Fiebre 99%.
- Fatiga 70 %.
- Tos seca 59%.
- Anorexia 40%.
- Mialgias 35%.
- Disnea 31%.

- Espujo productivo 27%.

En otro estudio, se observó fiebre en casi todos los pacientes, pero aproximadamente el 20% tenía fiebre de bajo grado (38°C).

Otros síntomas menos comunes fueron dolor de cabeza, odinofagia y rinorrea. Además de los síntomas respiratorios, también se han informado síntomas gastrointestinales siendo relativamente poco frecuentes, como náuseas y diarrea. También se ha descrito anosmia y ageusia e incluso síntomas neurológicos en algunos pacientes.

El espectro de gravedad de la enfermedad varía de asintomática, leve a grave. La mayoría de los pacientes no presentan gravedad, pero otros pueden desarrollar neumonías, siendo la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) la causa más frecuente de mortalidad.

La neumonía parece ser la manifestación grave más frecuente de infección, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax. No hay características clínicas específicas que puedan distinguir esta enfermedad de otras infecciones respiratorias virales.

Específicamente, en un informe del Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades, que incluyó una estimación de la gravedad de la enfermedad se notificó:

- Afectación leve (sin neumonía o neumonía leve) en el 81%.
- La enfermedad grave (p. Ej., Con disnea, hipoxia o más del 50% de afectación pulmonar en la radiografía de tórax en 24 a 48 horas) un 14%.
- La enfermedad crítica (p. Ej., con insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica) en un 5%.
- La tasa general de letalidad fue de 2.3%.

La mayoría de los casos fatales han ocurrido en pacientes con edad avanzada o comorbilidades médicas subyacentes (incluyendo enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión y cáncer).

Las infecciones asintomáticas también se han descrito, pero su frecuencia es desconocida. Incluso los pacientes con infección asintomática pueden tener anomalías clínicas objetivas, como opacidades típicas de vidrio esmerilado o sombras irregulares en TAC de tórax.

Impacto de la edad: las personas de cualquier edad pueden adquirir una infección grave por el SARS-CoV-2, aunque los adultos de mediana edad y mayores son los más comúnmente afectados.

Sin embargo, la infección sintomática en niños parece ser poco común y cuando ocurre, generalmente es leve, aunque se han informado casos graves.

Evolución: Algunos pacientes con síntomas inicialmente leves pueden progresar en el transcurso de una semana. La mediana del tiempo hasta la disnea se ha visto que está entre 5 u 8 días.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación importante en pacientes con enfermedad grave y se ha observado que puede ocurrir en un 20% de los pacientes, en

aproximadamente después de una mediana de ocho días, y la ventilación mecánica se implementó en un 12.3%.

Otras complicaciones han incluido arritmias, lesión cardíaca aguda y shock.

Según la OMS, el tiempo de recuperación parece ser de alrededor de dos semanas para infecciones leves y de tres a seis semanas para enfermedades graves.

RADIOLOGÍA:

En la TC de tórax en pacientes con COVID-19 lo que se observa con mayor frecuencia son las opacificaciones en vidrio deslustrado, con o sin consolidaciones. Las series de casos han sugerido que la afectación es más frecuente de forma bilateral, con una distribución periférica e involucrar los lóbulos inferiores. Los hallazgos menos comunes incluyen engrosamiento pleural, derrame pleural y adenopatías.



Manejo de la infección COVID-19

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

Con respecto a la de los datos obtenidos en China, el 3,4% de los pacientes infectados presentaron un síndrome de distrés respiratorio agudo. Estos datos conducen a que es muy importante aplicar una estrategia terapéutica para el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a la infección por COVID-19. Siendo esencial para el manejo de la IRA en estos pacientes la monitorización. Deberían ser ubicados en habitación individual, idealmente con presión negativa, conllevando a un control centralizado de la monitorización (pulsioximetría, frecuencia respiratoria).

Se puede utilizar la estrategia terapéutica respiratoria propuesta por Scala and Heunk utilizados convencionalmente en procesos que ocasionan IRA. Es una estrategia terapéutica de escalada basada en la aplicación de una amplia gama de intervenciones ventilatorias y no ventilatorias, siendo la razón fundamental para aplicar estos soportes ganar tiempo para que la terapia etiológica revierta la causa de la descompensación aguda del sistema respiratorio mientras se minimiza los posibles efectos de lesión pulmonar de las intervenciones terapéuticas, como la lesión pulmonar inducida por el ventilador.

1. En la base de la pirámide terapéutica tendríamos a la oxigenoterapia convencional (aportando oxígeno a diferentes concentraciones).
2. El segundo escalón es la terapia de alto flujo mediante cánulas nasales (TAFCN). Emplea una mezcla de gas a flujos altos (hasta 60 lpm) con proporciones variables (FiO₂) de aire y oxígeno administrados a través de una cánula nasal. Este gas administrado debe estar caliente y humidificado al 100%. Así se aporta una FiO₂ constante, con reducción del espacio muerto y mayor reclutamiento alveolar. No se recomienda en los casos con hipercapnia, inestabilidad hemodinámica y fallo multiorgánico.
3. El siguiente escalón es la ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Se usa en ventilación espontánea sin necesidad de sedación.
4. El siguiente escalón estaría la ventilación mecánica invasiva (VMI). Se suele emplear una ventilación en modo controlado y con intubación traqueal.
5. El último escalón sería la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). Consiste en introducir una cánula específica en un gran vaso sanguíneo conectando a una membrana que oxigena la sangre y elimina el dióxido de carbono al mismo tiempo que una bomba impulsa la sangre en el circuito sanguíneo.

Tanto las cánulas de O₂ a alto flujo como la VMNI deben reservarse para pacientes muy concretos. La VMNI no debe en ningún caso retrasar la indicación de intubación, ya que tal y como se ha observado en los pacientes con MERS, el fallo de tratamiento es elevado. Deben monitorizarse estrechamente tanto los pacientes con VMNI como con cánulas de alto flujo y preparar el entorno para una posible intubación.

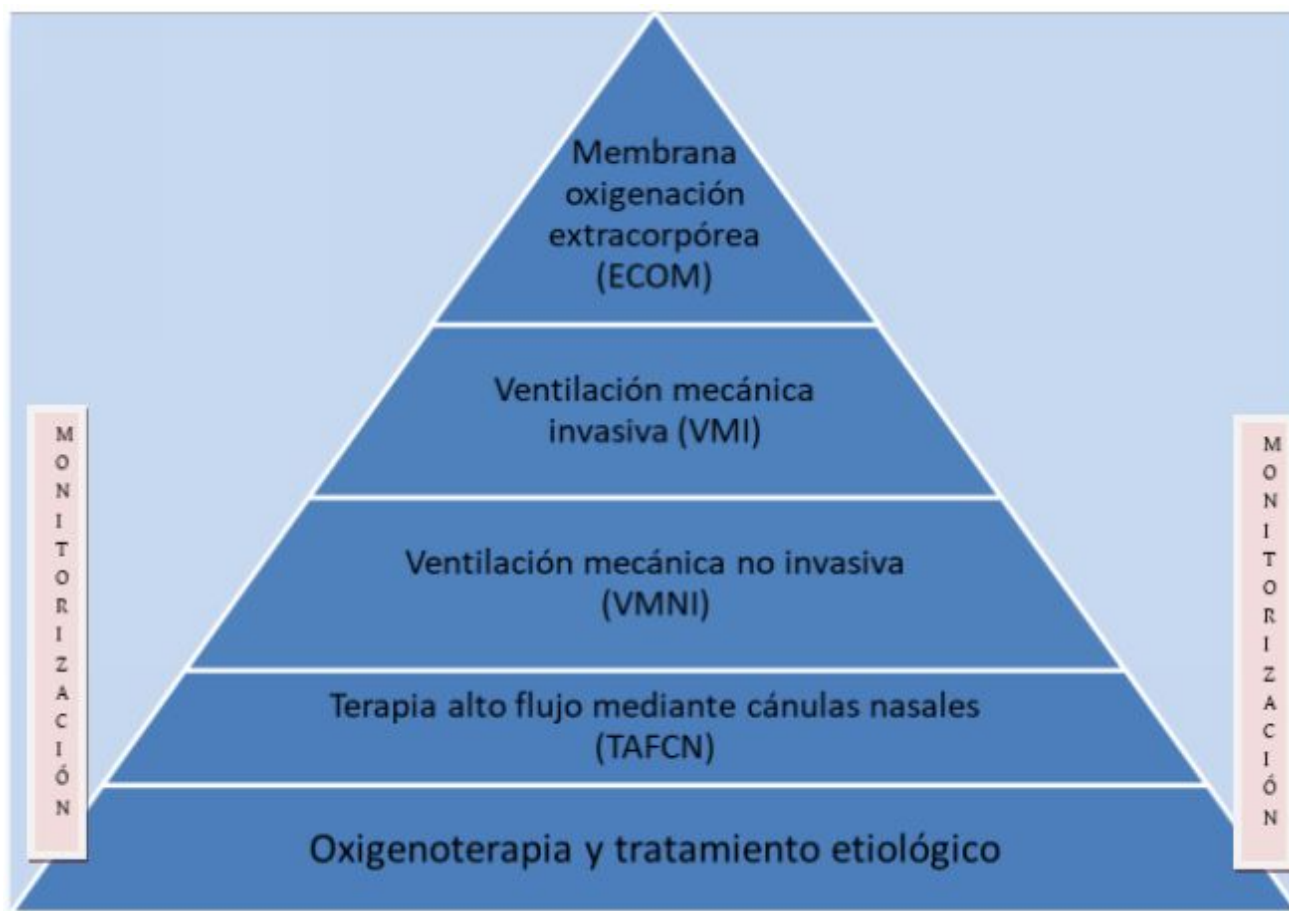


Figura 1. Escala terapéutica en el tratamiento de la IRA propuesta por Scala and Heunk

Los criterios para iniciar el soporte respiratorio, en la IRA secundaria a COVID-19 propuestos:

- Criterios clínicos:
 - Disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio y uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico.
 - Taquipnea mayor de 30 rpm.
- Criterios gasométricos:
 - $PaO_2/FiO_2 < 200$ (o la necesidad de administrar una FiO_2 superior a 0,4 para conseguir una SpO_2 de al menos 92%).
 - Fallo ventilatorio agudo ($pH < 7,35$ con $PaCO_2 > 45$ mm Hg).

Elección de la configuración del respirador:

Se aconseja utilizar preferiblemente sistemas de doble rama, al ser más herméticos. Se deberán colocar filtros antimicrobianos de alta eficiencia en la rama espiratoria para evitar la contaminación inversa desde el paciente al respirador.

Si no son factibles los circuitos de doble rama, se pueden emplear ventiladores de rama única, localizando en la tubuladura única el orificio espiratorio y colocar un filtro antimicrobiano de alta eficiencia y baja resistencia para minimizar la dispersión del gas exhalado que pueda contaminar el aire ambiente.

Elección del tipo de interfase:

Es primordial en la VMNI y las recomendaciones son:

- La interfase recomendada es aquella sin orificio espiratorio.
- La utilización del Helmet debería ser prioritaria en caso de disponer de esta interfase y conocer su manejo.
- Como alternativa utilizar la máscara facial total como primera opción y, en su defecto, oronasal.
- Es importante evitar los puntos de fuga, para mantener el hermetismo y evitando la exhalación de aire infectado y por otro lado evitar lesiones en la piel.
- La interfase nasal no se recomienda al propiciar más aerosoles y porque en la infección por SARS-CoV-2 estamos ante un fallo hipoxémico agudo.

Elección del tipo de codo:

Se recomienda el uso de codo sin válvula anti-asfixia al tener menos dispersión del aire espirado, pero se debe cuidar más la vigilancia ante posibles fallos del equipo.

Terapia inhalada:

La administración de terapia inhalada se realizará preferentemente con dispositivo MDI y cámara espaciadora.

En pacientes que en los que no se puedan tratar a través de dispositivos MDI y si es necesario aerosolterapia, se recomiendan los dispositivos de malla vibrante con pipeta bucal o mascarilla, para minimizar la dispersión poniendo encima una mascarilla quirúrgica. No se aconsejan los sistemas jet por la mayor capacidad de dispersión de partículas al ambiente. De ser necesario es imprescindible colocar mascarilla quirúrgica al paciente durante la nebulización.

Para utilizar terapia inhalada junto con SRNI se recomienda:

- Utilizar cartuchos presurizados con un adaptador o cámara espaciadora. En caso de utilizar VMNI se colocará en la rama inspiratoria del circuito, coordinando la pulsación con la inspiración del paciente.
- Con el empleo de aerosolterapia se recomiendan de elección los nebulizadores de malla vibrante con adaptación al codo de la interfase. Como segunda opción, se puede utilizar el



nebulizador de malla vibrante con una pieza en T al circuito de la VMNI. Los nebulizadores tipo Jet se desaconsejan al originar mayores turbulencias y partículas de mayor tamaño que generan mayor dispersión de partículas, como comentamos con anterioridad.

- Si utilizamos TAFCN lo ideal es utilizar cartuchos presurizados con cámara espaciadora, pipeta con nebulizador tipo malla vibrante o un dispositivo de malla acoplado a la rama seca de la cámara reservorio de agua.
- **Papel limitado de los glucocorticoides:**

La Organización mundial de la Salud (OMS) y los centros para el control y la prevención de la enfermedad (CDC), recomiendan que los glucocorticoides no se usen en pacientes con neumonía por COVID-19 a menos que haya otras indicaciones como exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SDRA, shock séptico, encefalitis, y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias. Los glucocorticoides se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con influenza y un aclaramiento viral tardío en pacientes con infección por coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV). Aunque se utilizaron ampliamente en el tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), no hubo pruebas sólidas de beneficio, y hubo pruebas persuasivas de daños adversos a corto y largo plazo.

No obstante, un estudio ha demostrado en pacientes con SDRA la metil prednisolona en bolos ha demostrado mejorar la supervivencia. Aunque no existen datos definitivos sobre ello, se está incorporando como tratamiento en estos casos.

- **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. Si persiste shock más de 24 horas debe valorarse la administración de hidrocortisona para el tratamiento de una posible insuficiencia suprarrenal asociada.

- **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 con las guías de cada hospital y mapa de resistencia antibiótica).

En neumonía bacteriana utilizar tratamiento antibiótico empírico según las recomendaciones para adultos. En tratamiento ambulatorio como primera opción amoxicilina o amoxicilina clavulánico (si EPOC o asma) + azitromicina o claritromicina o levofloxacino o moxifloxacino en monoterapia y como alternativa cefditoreno + azitromicina o claritromicina. En paciente hospitalizado ceftriaxona o cefotaxima + azitromicina o claritromicina o levofloxacino o moxifloxacino en monoterapia, como alternativa ceftarolina + azitromicina o claritromicina. En unidad de cuidados intensivos Ceftriaxona, cefotaxima o ceftarolina + azitromicina o claritromicina o la combinación Ceftriaxona, Cefotaxima o Ceftarolina + levofloxacino o moxifloxacino.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO CONTRA EL VIRUS

A) Tratamiento antiviral específico

Existen varios ensayos clínicos en marcha con antivirales, pero aún sin resultados.

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

En pacientes con infección por el COVID-19 confirmada, con infección leve, radiografía de tórax normal y sin comorbilidades no se aconseja el tratamiento antiviral, pero según las recomendaciones del ministerio de sanidad se debe considerar el uso de estos fármacos en pacientes con comorbilidades (EPOC, enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer, hepatopatía crónica, inmunosupresión), edad > 60 años o neumonía no grave (CURB65<2 y Saturación de O₂> 90%) y se deben utilizar para en pacientes adultos con infección confirmada con neumonía grave.

Los fármacos antivirales para tratamiento de los pacientes adultos con infección por el COVID19 utilizados hasta ahora:

- Lopinavir/ritonavir.
- Lopinavir/ritonavir + Interferón-β1b subcutáneo.
- Lopinavir/r + Interferón-α2b nebulizado en habitación con presión negativa si hay disponibilidad.
- Remdesivir.

* *Lopinavir/ritonavir*: Previa firma del consentimiento informado por el paciente.

- Los preparados comerciales son:
 - 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 (2 cápsula 200 mg/50 mg 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 P45.

* *Interferón β1b (IFN-β1b)*: También previa firma del consentimiento informado por el paciente.

- Preparados comerciales:
 - Betaferon: solución inyectable 250 mcg/mL.
 - Extavia polvo y disolvente para solución inyectable 250 mcg/mL.
- Dosis: 0.25 mg subcutáneo cada 48 h durante 14 días.

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

* *Interferón α -2b (IFN- α 2b)* (nebulizado en habitación con presión negativa si hay disponibilidad): Como los anteriores previa firma del consentimiento informado por el paciente.

- Dosis: 5 millones de unidades agregando 2 mL de suero estéril, dos veces al día inhalado.
- Preparados comerciales:
 - Intron: 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- α 2b 100.000–200.000 UI/kg para casos leves, y 200.000–400.000 UI/kg para casos graves, dos veces/día durante 5–7 días.

* *Remdesivir*. Previa firma del consentimiento informado por el paciente.

- Solicitar a la AEMPS como uso compasivo.
- 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.

Por los datos disponibles hasta la actualidad parece que estos fármacos antivirales pueden tener cierta efectividad en la primera fase de la enfermedad donde la patogenicidad viral parece el aspecto más importante, pero en fases más avanzada de la enfermedad, donde se produce como denominada algunos autores la “etapa pulmonar”, con marcada hipoxia, la patogenicidad viral se cree que cobra menos importancia en la fisiopatología general de la enfermedad, siendo las respuestas inflamatorias la fisiopatología predominante y por tanto, cobrando mayor importancia los agentes inmunomoduladores para controlar la inflamación.

B) Antipalúdicos: Cloroquina e hidroxiclороquina.

La cloroquina es una forma de quinina acidotrópica de amina que Bayer sintetizó en Alemania en 1934 y surgió hace aproximadamente 70 años como un sustituto efectivo de la quinina natural.

Tanto la cloroquina e hidroxiclороquina producen inhibición de SARS-CoV-2 in vitro, aunque hidroxiclороquina parece tener una actividad antiviral más potente.

Los múltiples mecanismos moleculares por los cuales la cloroquina puede lograr tales resultados aún no se conocen por completo, pero puede inhibir la etapa previa al ingreso del ciclo viral al interferir con las partículas virales que se unen a su receptor celular de la superficie celular. Además, puede interferir en un paso del ciclo de replicación del virus. Y finalmente, en la

enfermedad COVID-19, este fármaco podría actuar indirectamente reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias y / o activando CD8+ anti-SARS-CoV-2 Células T.

Por tanto, en ausencia de una terapia eficiente conocida y debido a la situación de una emergencia de salud pública, tiene sentido investigar el posible efecto de la cloroquina/hidroxicloroquina contra el SARS-CoV-2 ya que esta molécula se describió previamente como un potente inhibidor de la mayoría de coronavirus.

Los ensayos preliminares de utilización de cloroquina en el tratamiento de COVID-19 en China han sido alentadores, lo que ha llevado a varios ensayos nuevos.

- Dosis:
 - Día 1: Hidroxicloroquina sulfato 400 mg (dos comprimidos) cada 12h;
 - Días 2º-5º: Hidroxicloroquina sulfato 200 mg (un comprimido) cada 12h desde el 2º al 5º día.
 - La duración sería 5 días.

C) Inmunosupresores.

1. Tocilizumab (TZC) :

Es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citosinas asociado al tratamiento con CART. El 3 de marzo de 2020, se incluyó en el séptimo plan actualizado de diagnóstico y tratamiento para SARS-CoV-2 emitido por la Comisión Nacional de Salud de China para pacientes con COVID-19 grave y niveles elevados de citocinas. Aún no ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país, y en la actualidad, no existe evidencia clínica sólida con respecto a la seguridad y la eficacia de TCZ en el tratamiento de SARS-CoV-2.

Hay 3 estudios llevados a cabo por investigadores en China que se han iniciado para explorar la eficacia y seguridad de este fármaco para el tratamiento de pacientes con neumonía por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). El ensayo más grande (N = 188) se inició tras observar los resultados de 21 pacientes con neumonía grave o crítica que fueron tratados con TCZ más medicación estándar.

Los criterios propuestos para tratar con tocilizumab son:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2);
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score \geq 3 en la escala COVID respiratory severity scale);
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o score \geq 3 en la escala SOFA);
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave. En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 1500 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento.

No se recomienda el uso de tocilizumab en caso de:

- Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad;



- Neutrófilos < 500 células/mmc;
- Plaquetas < 50.000 células/mmc;
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2;
- Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico;
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal;
- Infección cutánea en curso (por ejemplo, piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico);
- Terapia inmunosupresora anti-rechazo.

Aunque existe tanto una presentación subcutánea, para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 se reserva la presentación en perfusión (ROACTEMRA® 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión) y su uso se deberá solicitar a través de la aplicación de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales:

- Dosis: Administración a dosis fijas de acuerdo al siguiente esquema de tratamiento:
 - Pacientes con peso \geq 75 kg: una dosis inicial de 600 mg
 - Pacientes con peso < 75 kg: una dosis única de 400 mg

2. Sarilumab

Igualmente es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Las presentaciones disponibles son:

- Kevzara 150 mg solución inyectable en pluma precargada.
- Kevzara 200 mg solución inyectable en jeringa precargada.
- Kevzara 200 mg solución inyectable en pluma precargada.

En estos momentos no hay datos del uso de Sarilumab en pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2. En base a que el aumento de citoquinas pro-inflamatorias se ha asociado con la gravedad y la mortalidad de la neumonía por otros coronavirus (MERS y SARS), se está explorando su uso. Es inminente el inicio de ensayos clínicos en España.

Para asegurar el suministro del medicamento para las indicaciones en las está autorizado, la AEMPS igual que con el tocilizumab hará una distribución controlada de en todas sus presentaciones a través de la aplicación de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales.

- Dosis Adultos: 200 o 400 mg IV en una única infusión.
- Efectos adversos: Las infecciones graves más frecuentemente observadas incluyen la neumonía y la celulitis. Se han notificado casos de infección oportunista. Las reacciones adversas más frecuentes en estudios clínicos fueron neutropenia, ALT elevada, eritema en el lugar de la inyección, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario.

D) Otros Tratamientos en investigación para los cuales no existe ningún tipo de evidencia por el momento

Los medicamentos que se comentan a continuación tienen aún menos evidencia que los anteriores por lo que no se recomienda su uso salvo en el contexto de ensayos clínicos.

- **Eculizumab.** Los datos publicados hasta la fecha apoyan la hipótesis de que la activación del complemento juega un papel clave en el daño inducido por el virus. La inhibición del complemento, específicamente en el nodo terminal a través de la inhibición de C5, podría controlar los procesos inflamatorios que dan lugar al síndrome de distrés respiratorio agudo que produce el virus. Por este motivo se piensa que reduciría la inflamación sistémica y el daño pulmonar grave y, en última instancia, mejorar la probabilidad de supervivencia. Estas conclusiones se basan en datos preclínicos.
- **Danoprevir.** Es un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C que se utiliza en combinación con ritonavir. Existe información muy limitada sobre su uso en 3 pacientes chinos con SARS-CoV-2 que se curaron (Ninth Hospital of Nanchang) después de recibir tratamiento con esta combinación. A raíz de estos datos se ha iniciado un estudio en 50 pacientes donde se está evaluando la eficacia de danoprevir en combinación con ritonavir e interferón frente a distintas terapias. Sin datos publicados.
- **Favipiravir.** Es un inhibidor de la polimerasa viral, autorizado para el tratamiento de la gripe y que se utilizó para el tratamiento de pacientes con infección causada por el virus del Ébola. En un ensayo clínico con dos brazos de tratamiento en pacientes con SARS-CoV-2 (favipiravir y lopinavir/ritonavir), el brazo de favipiravir mostró mejores resultados que el brazo control en términos de progresión de la enfermedad y en valores de aclaramiento viral.
- **Darunavir/cobicistat.** Es una combinación de dosis fija de un inhibidor de la proteasa del VIH con un potenciador farmacocinético desprovisto de actividad antiviral. Está indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales en el tratamiento del VIH-1. La evidencia in vitro indica que se necesitarían concentraciones muy superiores a las que se obtienen tras la administración de las dosis recomendadas para el tratamiento de la infección por VIH-1. Se está probando en un ensayo clínico en China.
- **Arbidol (umifenovir).** Es un inhibidor de la fusión de la membrana del virus de la gripe comercializado en China. El titular está evaluando arbidol en ensayos clínicos como monoterapia y en combinaciones que incluyen Lopinavir/Ritonavir, carrimicina y clorhidrato de bromhexina. En Clinical Trials.gov hay cinco ensayos que incluyen arbidol tanto en monoterapia como en combinación.
- **APN01.** Es un análogo de la enzima convertidora de angiotensina 2 de naturaleza recombinante humana (rhACE2) que está siendo desarrollada para el síndrome de distrés respiratorio agudo y la hipertensión arterial pulmonar. Algunas referencias indican que hay evidencia preliminar procedente de un ensayo clínico en China diseñado para evaluar APN01 como tratamiento para pacientes con infección grave por SARS-CoV-2, pero parece que se ha suspendido el ensayo.
- **Leronlimab.** Es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 antagonista de los receptores CCR5 en investigación para el tratamiento de la infección por VIH-1 y otras patologías. No existen datos que avalen su uso para el tratamiento de SARS-CoV-2, pero se va a realizar un ensayo clínico preliminar en pacientes que experimenten complicaciones respiratorias como consecuencia de COVI-19.
- **Camrelizumab y timosina.** Camrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la molécula PD-1 presentes en la superficie de células activadas del sistema



inmune. Timosina $\alpha 1$ es un agente estimulante de la respuesta inmune. En el momento actual hay dos ensayos clínicos en marcha en dos centros en Wuhan.

- **REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron).** Es una combinación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína espicular de superficie presente en los coronavirus que se encuentra en fase de investigación frente al síndrome respiratorio de Oriente Medio causado por el virus MERS-CoV. No se dispone de datos en este momento que avalen su uso frente a SARS-CoV-2, ni hay constancia de que haya ensayos en marcha.
- **Suero de enfermos convalecientes:** como en el caso del ébola, el suero de las personas que han sobrevivido al COVID-19 puede resultar de utilidad para tratar a los nuevos infectados. El centro de inmunología de la Facultad de Medicina Johns Hopkins, en Baltimore, ha publicado un estudio donde parece ser que estos anticuerpos tienen la capacidad de unirse y neutralizar el SARS-CoV-2.

Fdo. Dra. Rocío Jimeno Galván

Coordinadora del Grupo de Infecciones de Neumosur.