

### PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

El protocolo está dirigido a los principales síndromes de la COVID-19 y tiene dos objetivos principales uno recoger establece el tratamiento estándar establecido con los conocimientos actuales y otro resaltar la importancia de incluir a todos los pacientes posibles en los ensayos clínicos abiertos en el hospital, única manera de contribuir a avanzar en el tratamiento de esta infección.

Las novedades sobre la versión previa están resaltadas en **amarillo**.

Síndrome	1. Tratamiento estándar recomendado	2. Tratamiento experimental aprobado en el hospital	Comentarios
Infección respiratoria alta SIN neumonía (a)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En general manejo ambulatorio</li> <li>- Evaluación individual de ancianos, pacientes con comorbilidad grave y/o inmunosupresión y/o con factores de mal pronóstico (b) por si requieren ingreso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ninguno disponible en la actualidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>No está indicado el uso de antibióticos</b></li> <li>- Seguimiento telefónico coordinado por Atención Primaria.</li> <li>- Aquellos pacientes ambulatorios con inmunosupresión grave serán revisados por el equipo hospitalario de TELECOVID.</li> <li>- Teléfono de teleconsulta CORONAVIRUS-HUVR (607408)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento sintomático</li> <li>- En pacientes con antecedentes personales o familiares de trombofilia o cuando preveamos inmovilidad por su situación clínica, recomendar heparina profiláctica (tabla 4)</li> </ul>		

a) Ver algoritmo 1.

b) **Factores de riesgo asociados a peor pronóstico:** Edad > 65 años; SatO2 <95%; neutrófilos > 7.500/L; plaquetas <130.000/L; LDH ≥ 300 UI/L y PCR ≥ 100 mg/L.

Síndrome	1. Tratamiento estándar recomendado	2. Tratamientos experimentales	Comentarios
Neumonía leve-moderada (SatO2>94%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En general, ingreso hospitalario durante al menos 48 horas (a)</li> <li>- El tratamiento antibiótico empírico NO está recomendado en la COVID-19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elección: ensayo clínico <b>COVIMAR (c)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valoración techo terapéutico al ingreso, y en su caso si fuera candidato a ingreso en UCI</li> </ul>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tratamiento sintomático</li> <li>2) Enoxaparina profiláctica (b)</li> </ol>		

(a) Algunos pacientes muy seleccionados podrán ser manejados ambulatoriamente, siempre tras una valoración clínica global que deberá tener también en cuenta el periodo de mayor riesgo de progresión a insuficiencia respiratoria (2ª semana tras el inicio de los síntomas), siempre que se cumplan TODOS los siguientes criterios:

1. Ausencia de comorbilidad (Diabetes, insuficiencia renal, cirrosis, EPOC, inmunodepresión, obesidad, embarazo...)
2. Edad inferior a 50 años
3. Buen estado general, constantes normales y ausencia de cualquier otra condición clínica que recomiende su ingreso en el hospital (ej. mal estar general, fiebre persistente, vómitos...)
4. Ausencia de cualquiera de las siguientes alteraciones analíticas consideradas de mal pronóstico: neutrófilos > 7.500/L; plaquetas <130.000/L; LDH ≥ 300 UI/L y PCR ≥ 100 mg/L.
5. Capacidad para realizar un seguimiento telefónico diario y manejo adecuado del pulsioxímetro. A todos ellos se les facilitará un pulsioxímetro con las instrucciones de manejo.
6. Aceptación por parte del paciente tras informarle de los riesgos y beneficios.

A todos estos pacientes se les realizará seguimiento telefónico diario por TELECOVID

(b) Ver tabla 4

(c) Ver criterios de inclusión y de exclusión en el **algoritmo 2**

Síndrome	1. Tratamiento estándar recomendado	2. Tratamiento experimental	Comentarios
Neumonía grave (SatO <sub>2</sub> ≤ 94%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingreso hospitalario (planta vs UCI)</li> <li>- Soporte respiratorio individualizado (a)</li> <li>- El tratamiento antibiótico empírico NO está recomendado en la COVID-19 (b)</li> </ul>	Elección: Estudio <b>bolus-CortiCOVID (d)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valoración de ingreso en UCI y de techo terapéutico al ingreso.</li> <li>- El tratamiento con esteroides en el embarazo es el siguiente:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. En caso de NO precisar maduración pulmonar:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prednisolona oral 40 mg al día o metilprednisolona iv. 40 mg al día</li> </ul> </li> <li>2. En caso de precisar maduración pulmonar (24+0 a 33+6 semanas):                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexametasona 6 mg/im. cada 12 horas durante 48 horas y posteriormente continuar con las pautas indicadas en el apartado anterior (1) hasta completar 7 -10 días de tratamiento total.</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) REMDESIVIR (b)</li> <li>2) DEXAMETASONA (b)</li> <li>3) ENOXAPARINA (b)</li> <li>4) TOCILIZUMAB en pacientes con insuficiencia respiratoria grave que requiere iniciar TAFN o VM, siempre que no exista contraindicación (b)</li> </ol>		

- a. En general el objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar saturaciones de O<sub>2</sub> entre el 95-96% evitando tanto la hipoxemia como la hiperoxigenación
- b. Los detalles del tratamiento están recogidos en la tabla 4
- c. Ver criterios de inclusión y de exclusión en el **algoritmo 2**

**TABLA 4. Dosis y contraindicaciones de los tratamientos recomendados**

Fármacos antivirales	Dosificación	Insuficiencia renal	Precauciones
<b>Remdesivir</b>  Duración tratamiento: 5 días	- Día 1: 200 mg iv cada 24h - Día 2-5: 100 mg iv cada 24h  Indicado solo si se encuentra en los primeros 5 días desde el inicio de los síntomas en pacientes con inmunodepresión profunda y/o >80 años. Ver criterios inclusión/exclusión de la AEMPS (a)	Contraindicado si FG $\leq 30$ mL/min	Principal efecto adverso: hipotensión tras la infusión <b>Contraindicaciones para su uso son las siguientes:</b> (1) Evidencia de fallo multiorgánico (2) Necesidad de vasopresores para mantener tensión arterial (3) Niveles de ALT por encima de 5 veces el límite normal (4) FG $\leq 30$ ml/min o hemodiálisis
Fármacos con actividad inmunomoduladora-antiinflamatoria	Dosificación	Insuficiencia renal	Precauciones/comentarios
<b>Dexametasona</b>  Duración tratamiento: 7-10 días	Vía oral: 6 mg cada 24 horas Vía IV: 7.2 mg cada 24 horas	No ajuste de dosis	Por su elevada biodisponibilidad, la vía oral es la de elección. En los pacientes graves y en aquellos pacientes con imposibilidad de ingesta oral se utilizará la vía intravenosa. A diferencia de la presentación oral, la formulación IV se comercializa en forma de dexametasona <b>FOSFATO</b> , donde cada vial de 7.2 mg corresponde a 6 mg de dexametasona <b>BASE</b> (la dosis estudiada en el EC RECOVERY, que soporta la evidencia en el uso de este fármaco)
<b>Tocilizumab</b>	<b>Dosis única de 8 mg/kg IV (máximo 800mg)</b> Menos de 60 Kg: 400 mg 60-69 kg: 500 mg 70-95 kg: 600 mg Más de 95 kg: 800 mg  Excepcionalmente, en casos muy seleccionados, se puede valorar una segunda dosis en aquellos pacientes que progrese el deterioro clínico con marcadores biológicos de hiperinflamación mantenida y en ausencia de otra causa que lo explique (su aprobación debe consensuarse con el Servicio de Farmacia y el coordinador responsable de cada Unidad).	FG $\geq 30$ mL/min no ajuste  FG $< 30$ mL/min no estudiado	<b>Contraindicaciones para su uso son las siguientes</b> (1) AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad. (2) Neutrófilos $< 500$ cell/ $\mu$ L (3) Plaquetas $< 50.000$ cell/ $\mu$ L (4) Sepsis activa por otros patógenos que no sean COVID-19 (5) Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico (6) Diverticulitis complicada o perforación intestinal  - Mantener un elevado nivel sospecha reactivación de TB latente. - Determinación de marcadores de hepatitis B

Fármacos adyuvantes	Dosificación	Insuficiencia renal	Precauciones
<p><b>Heparina</b></p>	<p>Todo paciente ingresado, una vez descartados factores de riesgo hemorrágicos o trombocitopenia severa (&lt;25000), debe recibir profilaxis con <b>HBPM sc ajustada a peso:</b></p> <p><b>&lt; 80 kg:</b> enoxaparina 40 mg/24h ó bemiparina 3500 UI/24h</p> <p><b>80-100 kg:</b> enoxaparina 60 mg/24h ó bemiparina 5000 UI/24h</p> <p><b>100 kg:</b> enoxaparina 80 mg/24h.</p> <p>Se iniciará desde el área de Urgencias, adaptando en planta la hora de administración (7:00-9:00h am) por si requiriese controles de aXa.</p> <p>Es necesario destacar que no hay ninguna evidencia del beneficio de usar "dosis terapéuticas" de HBPM en pacientes COVID19, salvo que tengan un motivo justificado para la anticoagulación (FA, prótesis valvular mecánica, ETEV). En ese contexto, se recomienda sustituir la anticoagulación oral por HBPM.</p>	<p><b>Si FG &lt; 30 mL/min</b></p> <p>50% de la dosis teórica por peso y se ajustará para un nivel de aXa de 0.3-0.6 U/m</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Al alta a domicilio, si el paciente no tiene factores de riesgo hemorrágico, mantener profilaxis con HBPM durante 14 días.</li> <li>- En los pacientes en los que persistan otros factores de riesgo de ETEV se debe individualizar el beneficio-riesgo de extender la profilaxis hasta 4-6 semanas.</li> <li>- En aquellos pacientes en los que se decida manejo ambulatorio, con antecedentes personales o familiares de trombofilia o cuando preveamos inmovilidad por su situación clínica, deberían recibir también heparina profiláctica.</li> <li>- Las mujeres gestantes con infección activa deben recibir profilaxis con HBPM en el puerperio, un mínimo de dos semanas y hasta 6 semanas postparto, según tabla expuesta abajo.</li> </ul>

**RECOMENDACIONES SOBRE PROFILAXIS ETV  
en embarazo y puerperio durante la pandemia COVID 19**

<b>SARS-CoV-2 Positivo</b>	ANTEPARTO	POSPARTO
Asintómicos/leves	HBPM profiláctica 2 semanas	HBPM profiláctica 2 semanas. Si otros FR RCOG 6 semanas
Ingreso en H. Mujer por - Clínica moderada - EG >28 semanas - Comorbilidades - Patología obstétrica concomitante	HBPM profiláctica mínimo 2 semanas y hasta 7 días tras resolución cuadro	HBPM profiláctica mínimo 2 semanas y hasta 7 días tras resolución cuadro Si otros FR RCOG 6 semanas
Neumonía Ingreso H. General - Clínica grave	HBPM profiláctica y continuar 1 mes. Si 3T, hasta el parto	HBPM 6 semanas

**Sospechoso por  
clínica sugestiva**

	ANTEPARTO	POSPARTO
Asintómicos/leves Clínica moderada	Esperar resultado del test. Reevaluar otros FR ETEV	
Neumonía/Ingreso	HBPM profiláctica y continuar 1 mes. Si 3T hasta el parto	HBPM 6 semanas

**Sospechoso por  
contacto con positivo  
(sin síntomas)**

Esperar resultado del test (si realizado). Reevaluar otros FR ETEV
--

- \*Las dosis de HBPM profilácticas serán ajustadas al peso de la paciente
- \*En caso de D- dímero>3000 avisar a Hematólogo para ajustar dosis
- \*Insistir en la movilización de domicilio e hidratación

- a) Se consideran **candidatos a recibir tratamiento con remdesivir** los pacientes con neumonía grave por COVID-19 que cumplan todos los criterios siguientes:
- Pacientes adultos y adolescentes de edad  $\geq 12$  años y peso  $\geq 40$  Kg
  - Pacientes con necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo (gafas nasales o mascarilla simple, con o sin reservorio).
  - Pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que lleven un máximo de 7 días de síntomas.
  - Pacientes con enfermedad definida con un mínimo de dos de los tres criterios siguientes:
    - Frecuencia respiratoria  $\geq 24$  rpm
    - SpO2  $< 94\%$  en aire ambiente
    - Cociente presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO2/FiO2)  $< 300$  mmHg

**No deberá administrarse remdesivir en los siguientes casos:**

- Pacientes con enfermedad grave que precisen ventilación no invasiva o utilización de dispositivos de oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o ECMO
- Enfermedad hepática grave: ALT o AST  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN)
- Pacientes con insuficiencia renal grave (filtrado glomerular  $< 30$  ml/min), en hemodiálisis, diálisis peritoneal.
- Necesidad de dos ionotrópicos para mantener tensión arterial
- Mujeres embarazadas, lactantes o con test positivo de embarazo
- Evidencia de fallo multiorgánico

**No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de remdesivir en mujeres embarazadas.** No se debe utilizar remdesivir durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera tratamiento con este. El acceso del medicamento, durante el embarazo, está siendo en el momento de aprobación de este protocolo, a través de un programa específico de uso compasivo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Se desconoce si remdesivir se excreta en la leche materna o los efectos sobre el lactante o sobre la producción de leche.

**Tabla 5. Controles de constantes y de pruebas complementarias de rutina durante el ingreso hospitalario**

	Constantes y pruebas complementarias
<b>Al ingreso</b>	3. FC, FR, TA y SatO2 cada 8 h. 4. Rx PA/L de tórax; analítica: perfil COVID; Serología VHB, VHC y VIH
<b>Durante el ingreso</b>	5. FC, FR, TA y SatO2 cada 8 h. si pacientes estables 6. Perfil COVID-19 cada 72 h en pacientes estables
<b>Al alta</b>	7. Perfil COVID-19

ALGORITMO 1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ABIERTOS

