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)	- En general manejo ambulatorio - Evaluación individual de ancianos, pacientes con comorbilidad grave y/o inmunosupresión y/o con factores de mal pronóstico (b) por si requieren ingreso	- Ninguno disponible en la actualidad	- Seguimiento telefónico coordinado por Atención Primaria. - Aquellos pacientes ambulatorios con inmunosupresión grave serán revisados por el equipo hospitalario de TELECOVID. - Teléfono de teleconsulta CORONAVIRUS-HUVR (607408)
	- Tratamiento sintomático - En pacientes con antecedentes personales o familiares de trombofilia o cuando preveamos inmovilidad por su situación clínica, recomendar heparina profiláctica (tabla 4)		

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%)	- En general ingreso hospitalario durante al menos 48 horas (a) (b) - El tratamiento antibiótico empírico NO está recomendado en la COVID-19 1) Tratamiento sintomático 2) Enoxaparina profiláctica (c)	- Elección: ensayo clínico **COVIMAR (d)**	- Valoración techo terapéutico al ingreso, y en su caso si fuera candidato a ingreso en UCI - Valoración individual del tratamiento empírico con antimicrobianos, amoxicilina-ácido clavulánico o ceftriaxona, si sospecha clínica de sobreinfección bacteriana y a la espera de los resultados de los estudios microbiológicos

a) **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.
b) En general el objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar saturaciones de O2 entre el 95-96% evitando tanto la hipoxemia como la hiperoxigenación
c) **Enoxaparina** ajustar dosis en función del valor del Dímero D y de los factores de riesgo propios del paciente (ver tabla 4)
d) Ver criterios de inclusión y de exclusión en el **algoritmo 2**

Síndrome	1. Tratamiento estándar recomendado	2. Tratamiento experimental	Comentarios
Neumonía grave (SatO2≤94%)	- Ingreso hospitalario (planta vs UCI) - Soporte respiratorio individualizado (a) - El tratamiento antibiótico empírico NO está recomendado en la COVID-19 (b)	Elección: Estudio **Bolus-CortiCOVID (d)**	- Valoración de ingreso en UCI y de techo terapéutico al ingreso.
	1) REMDESIVIR (b) 2) DEXAMETASONA (b) 3) ENOXAPARINA (b, c) 4) TOCILIZUMAB en pacientes con insuficiencia respiratoria grave que requiere iniciar TAFN o VM, siempre que no exista contraindicación (b)		

a. En general el objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar saturaciones de O2 entre el 95-96% evitando tanto la hipoxemia como la hiperoxigenación
b. Los detalles del tratamiento están recogidos en la tabla 4
c. **Enoxaparina** ajustar dosis en función del valor del Dímero D y de los factores de riesgo propios del paciente (ver tabla 4)
d. 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**
Remdesivir 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 7 días desde el inicio de los síntomas. Ver criterios inclusión/exclusión de la AEMPS (a)	Contraindicado si FG ≤30mL/min	Principal efecto adverso: hipotensión tras la infusión **Contraindicaciones para su uso son las siguientes**: (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≤30 ml/min o hemodiálisis
Fármacos con actividad inmunomoduladora-antiinflamatoria	**Dosificación**	**Insuficiencia renal**	**Precauciones**
Dexametasona Duración tratamiento: 7-10 días	6 mg vo/iv cada 24 horas	No ajuste de dosis	
Tocilizumab	**Dosis única de 8 mg/kg IV (máximo 800mg)** 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 ≥30mL/min no ajuste FG<30mL/min no estudiado	**Contraindicaciones para su uso son las siguientes** (1) AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad. (2) Neutrófilos < 500 cell/µL (3) Plaquetas < 50.000 cell/µL (4) Sepsis activa por otros patógenos que no sean COVID-19 (5) Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronostico (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 (ver documento de interacciones)
Heparina	Todo paciente COVID-19 (+) ingresado debe recibir profilaxis con **HBPM sc ajustada a peso:** - < 80 kg: enoxaparina 40 mg/24h ó - 80-100 kg: enoxaparina 60 mg/24h - 100 kg: enoxaparina 80 mg/24h. En **pacientes con alto riesgo de eventos trombóticos** (dímeros-D > 3000 ng/mL ó SIC-score ≥ 4 (Tabla 6). - Enoxaparina 1 mg/kg/24 h	**Si FG < 30 mL/min** 50% de la dosis teórica por peso y se ajustará para un nivel de aXa de 0.3-0.6 U/m **FG < 30 mL/min y alto riesgo de eventos trombóticos** Enoxaparina 0.25 mg/kg /12 h	- Se iniciará ya desde el área de Urgencias, adaptando luego en planta la hora de administración (7-9 h AM) para realizar controles de aXa si fuera necesario. - Mantener profilaxis en domicilio durante al menos 7-14 días - 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.

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 ≥12 años y peso ≥ a 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 ≥ 24 rpm
  - SpO2 <94% en aire ambiente
  - Cociente presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO2/FiO2) < 300 mmHg

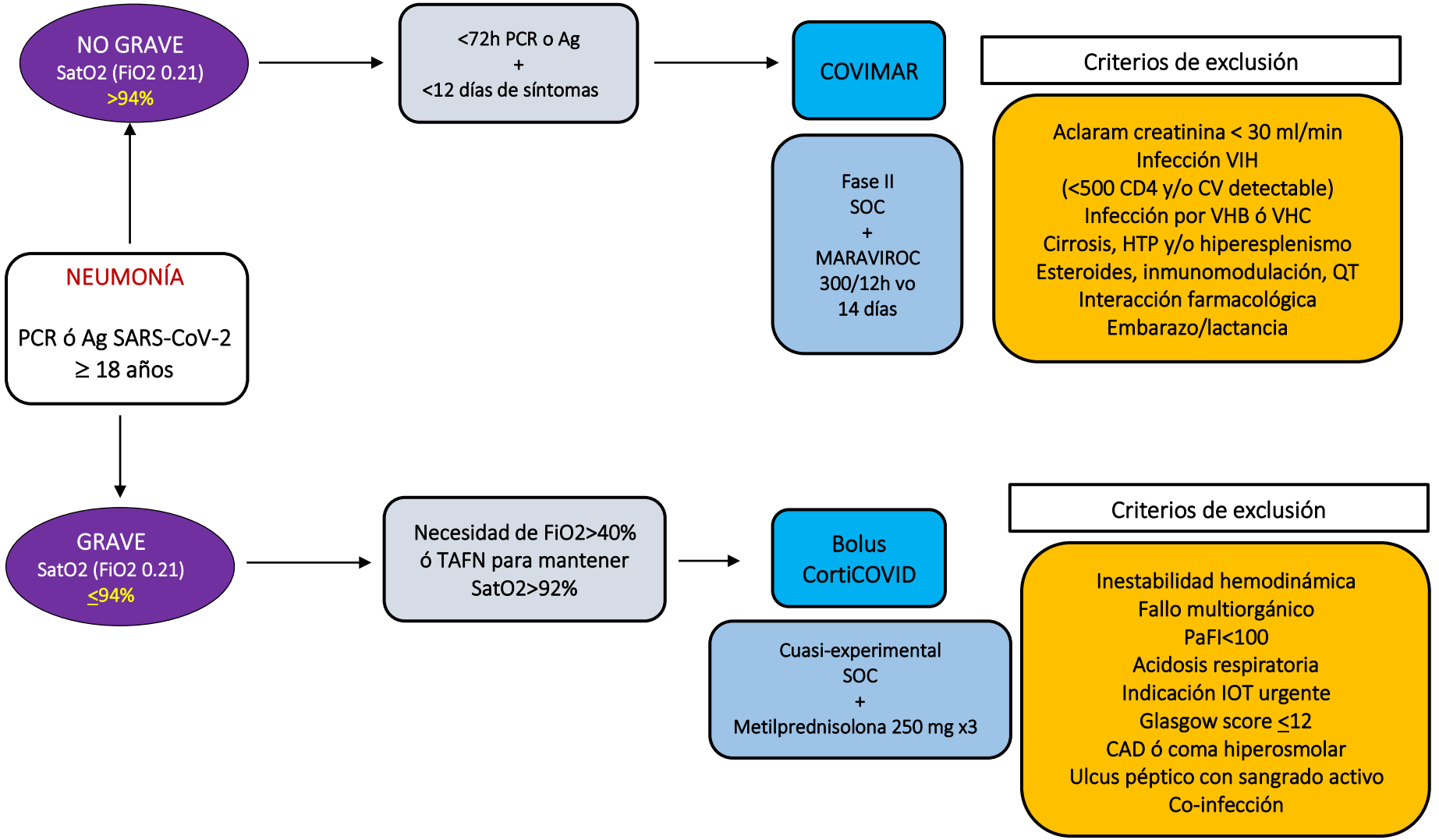
No deberá administrarse remdesivir en los siguientes casos:
- Pacientes con enfermedad grave que precisen ventilación no invasiva o utilización de dispositivos de oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o ECMO
- Enfermedad hepática grave: ALT o AST ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad (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
Al ingreso	- FC, FR, TA y SatO2 cada 8 h. - Rx PA/L de tórax; analítica: perfil COVID; Serología VHB, VHC y VIH
Durante el ingreso	- FC, FR, TA y SatO2 cada 8 h. si pacientes estables - Perfil COVID-19 cada 72 h en pacientes estables
Al alta	- Perfil COVID-19

TABLA 6. SIC score

SIC score				
Categoría	**Parámetro**	**0 puntos**	**1 punto**	**2 puntos**
Tiempo protrombina	PT-INR	≤1.2	>1.2	>1.4
Coagulación	Plaquetas	≥150	<150	<100
Total SOFA	SOFA x4	0	1	≥2

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