

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

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"> - En general manejo ambulatorio y seguimiento estrecho (b) - Evaluación individual de ancianos, pacientes con comorbilidad grave y/o inmunosupresión por si requieren ingreso - El tratamiento antibiótico empírico NO está recomendado en la COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguno disponible en la actualidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento telefónico diario en coordinación con Atención Primaria. - Teléfono de teleconsulta CORONAVIRUS-HUVR TELECOVID (607408)
	<ul style="list-style-type: none"> - 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. Tratamiento experimental aprobado en el hospital	Comentarios
Neumonía leve-moderada (SatO2>94%)	<ul style="list-style-type: none"> - En general ingreso hospitalario durante al menos 48 horas (a) (b) - El tratamiento antibiótico empírico NO está recomendado en la COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> - Elección: ensayo clínico ANCRAID PLASMA (d) 	<ul style="list-style-type: none"> - Valoración techo terapéutico al ingreso, y en su caso si fuera candidato a ingreso en UCI - Valoración individual del tratamiento empírico con antimicrobianos, amoxicilina-clavulánico o ceftriaxona, si sospecha clínica de sobreinfección bacteriana y a la espera de los resultados de los estudios microbiológicos - En los pacientes ancianos y/o pluripatológicos valorar los índices pronósticos; las recomendaciones para el manejo de los principales síndromes geriátricos y la situación de últimos días (tablas 6-8)
	1) Tratamiento sintomático 2) Enoxaparina profiláctica (c)		

- 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 y el documento **RECOMENDACIONES DE MANEJO DE LA HEMOSTASIA EN LA SITUACION DE PANDEMIA POR EL CORONAVIRUS COVID-19**, de la Comisión de trombosis del HUVR)
- d) Ver criterios de inclusión y de exclusión en el **algoritmo 2**

Síndrome	1. Tratamiento estándar recomendado	2. Tratamiento experimental aprobado en el hospital	Comentarios
Neumonía grave (SatO2≤94%)	<ul style="list-style-type: none"> - Ingreso hospitalario (planta vs UCI) - Soporte respiratorio individualizado (a) - El tratamiento antibiótico empírico NO está recomendado en la COVID-19 (b) 	<ul style="list-style-type: none"> - Elección: ensayo clínico AdiQure-COVID 19 (f) o ensayo clínico ANCRAID PLASMA (f) 	<ul style="list-style-type: none"> - Valoración de ingreso en UCI y de techo terapéutico al ingreso - Considerar TOCILIZUMAB si empeoramiento clínico y marcadores elevados de actividad inflamatoria en ausencia de sobreinfección bacteriana o fúngica a pesar de los tratamientos 1 y 2 - En los pacientes ancianos y/o pluripatológicos valorar los índices pronósticos; las recomendaciones para el manejo de los principales síndromes geriátricos y la situación de últimos días (tablas 6-8)
	<ol style="list-style-type: none"> 1) REMDESIVIR (c) 2) DEXAMETASONA (d) 3) ENOXAPARINA (e) 		

- a. En general el objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar saturaciones de O2 entre el 95-96% evitando tanto la hipoxemia como la hiperoxigenación. Ver protocolo específico en el **anexo 1**.
- b. La coinfección bacteriana/viral en la COVID-19 es inusual. Diferente es el tratamiento antibiótico empírico en pacientes con sospecha de infección nosocomial.
- c. **Indicaciones de REMDESIVIR** (ver tabla 4)
- d. El tratamiento con dexametasona está recomendado en pacientes con **más de 7 días** desde el inicio de los síntomas (tabla 4)
- e. **Enoxaparina** ajustar dosis en función del valor del Dímero D y de los factores de riesgo propios del paciente (ver tabla 4)
- f. Ver criterios de inclusión y de exclusión en el **algoritmo 2**

TABLA 4. Dosis y contraindicaciones de los tratamientos recomendados

Fármacos antivirales	Indicación y Dosificación	Insuf renal	Precauciones
<p>Remdesivir</p> <p>Duración tratamiento: 5 días</p>	<p>Indicado solo: Si neumonía que requiere oxigenoterapia y se encuentra en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas ha de cumplir DOS de los siguientes criterios (a):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia respiratoria ≥ 24 rpm - Sat. O₂ <94% en aire ambiente - PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg <p>DOSIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Día 1: 200 mg iv cada 24h • Día 2-5: 100 mg iv cada 24h 	<p>Contraindicado si FG ≤ 50 mL/min</p>	<p>Principal efecto adverso: hipotensión tras la infusión</p> <p>Los principales criterios de exclusión son:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Evidencia de fallo multiorgánico (2) Necesidad de vasopresores para mantener la presión arterial. (3) Niveles de ALT por encima de 5 veces el límite normal (4) FG ≤ 30 mL/min o hemodiálisis (5) Child Pugh C (6) Contraindicado si está con alto flujo, ventilación mecánica, o ECCMO. <p>Ver a pie de página a) los criterios exigidos actualizados</p>
Fármacos con actividad inmunomoduladora-antiinflamatoria	Dosificación	Insuf renal	Precauciones
<p>Dexametasona</p> <p>Duración tratamiento: 7 días</p>	<p>6 mg vo/iv cada 24 horas</p>	<p>No ajuste de dosis</p>	
<p>Tocilizumab</p> <p>Dosis única</p>	<p>>75 kg: 600 mg <75 kg: 400 mg</p> <p>Excepcionalmente, se puede valorar una segunda infusión a las 8-12 horas desde la primera infusión en aquellos pacientes que experimenten un repunte de los parámetros analíticos tras una primera respuesta favorable.</p>	<p>FG ≥ 30 mL/min no ajuste</p> <p>FG <30 mL/min no estudiado</p>	<p>Criterios de exclusión</p> <ol style="list-style-type: none"> (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 pronóstico (6) Diverticulitis complicada o perforación intestinal <ul style="list-style-type: none"> - Elevado nivel sospecha reactivación de TB latente. - Determinación de marcadores de hepatitis B

a. Nota de la AEMPS de 8 de septiembre de 2020 que para autorizar el tratamiento exige el cumplimiento de los siguientes criterios que deben estar recogidos explícitamente en la solicitud:

Se consideran candidatos a recibir tratamiento con remdesivir los pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 que cumplan todos los criterios siguientes:

- Adultos y adolescentes de edad ≥ 12 años y peso \geq 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 inotrópicos para mantener tensión arterial
- Mujeres embarazadas, lactantes o con test positivo de embarazo
- Evidencia de fallo multiorgánico.

Criterios de interrupción de remdesivir

- Empeoramiento de la función hepática:
 - ALT/AST ≥ 5 veces el LSN
 - Elevación de 3 veces el LSN de ALT y de 2 veces el LSN de la bilirrubina conjugada.
- Empeoramiento de la función renal: filtrado glomerular (ml/min) < 30 ml/min

Fármacos adyuvantes	Dosificación	Insuficiencia renal	Precauciones (ver documento de interacciones)
Heparina	<p>Todo paciente COVID-19 (+) ingresado debe recibir profilaxis con HBPM sc ajustada a peso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 80 kg: enoxaparina 40 mg/24h ó - 80-100 kg: enoxaparina 60 mg/24h - > 100 kg: enoxaparina 80 mg/24h. <p>En pacientes con alto riesgo de eventos trombóticos (dímeros-D > 3000 ng/mL ó SIC-score ≥ 4 (Tabla 6).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enoxaparina 1 mg/kg/24 h 	<p>Si FG < 30 mL/min</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> <p>FG < 30 mL/min y alto riesgo de eventos trombóticos</p> <p>Enoxaparina 0.25 mg/kg /12 h</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - Para más información ver el documento (a)

a).RECOMENDACIONES DE MANEJO DE LA HEMOSTASIA EN LA SITUACION DE PANDEMIA POR EL CORONAVIRUS COVID-19, de la Comisión de trombosis HUVR.

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

	Constantes y pruebas complementarias
Al ingreso	<ul style="list-style-type: none"> - FC, FR, TA, SatO2 cada 8 h y FIO2 suministrada - Rx PA/L de tórax; analítica: perfil COVID; Serología VHB, VHC y VIH
Durante el ingreso	<ul style="list-style-type: none"> - FC, FR, TA, SatO2 cada 8 h. y FIO2 suministrada si pacientes estables - Perfil COVID-19 cada 72 h en pacientes estables
Al alta	<ul style="list-style-type: none"> - 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

Tablas 7. ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LA COVID-19 EN PACIENTES MAYORES, CON PLURIPATOLOGÍA Ó ENFERMEDADES CRÓNICAS AVANZADAS
HERRAMIENTAS QUE HAN DEMOSTRADO UTILIDAD: ÍNDICE PROFUND Y ESCALA CURB-65

ESCALA CURB-65	PUNTAJE
Confusión	1
Urea >42mg/dL (>7mmol/L)	1
Frecuencia respiratoria>30/min	1
TAS<90 ó TAD<60 mmHg	1
Edad≥65 años	1
Nº TOTAL ITEMS=5	0-5 puntos

ÍNDICE PROFUND. Dimensiones (SITUACIÓN BASAL)	Puntuación
- ≥85 años	3
- Neoplasia activa	6
- Demencia	3
- Clase funcional III-IV de la NYHA y/o mMRC	3
- Delirium en el último ingreso	3
- Hemoglobina<10g/dL	3
- Índice de Barthel menor de 60	4
- Ausencia de cuidador ó cuidador no cónyuge	2
- ≥4 ingresos hospitalarios en 12 meses	3
Nº TOTAL ITEMS=9	0-30 puntos

PUNTUACIÓN DEL INDICE	RECOMENDACIÓN
INDICE PROFUND \geq 11 PUNTOS	Alto riesgo de fallecer por enfermedades crónicas concomitantes
ESCALA CURB-65 \geq 4 PUNTOS	Alto riesgo de fallecer por la gravedad de la COVID-19
INDICE PROFUND \geq 11 PUNTOS + ESCALA CURB-65 \geq 4 PUNTOS	Alto riesgo de fallecer por enfermedades crónicas concomitantes y por la gravedad de la COVID-19 ↓ ↓ Explorar valores y existencia de Voluntades Vitales Valorar abordaje paliativo-sintomático y de confort

Tabla 8. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE SÍNDROMES GERIÁTRICOS FRECUENTES EN PACIENTES MAYORES CON COVID-19

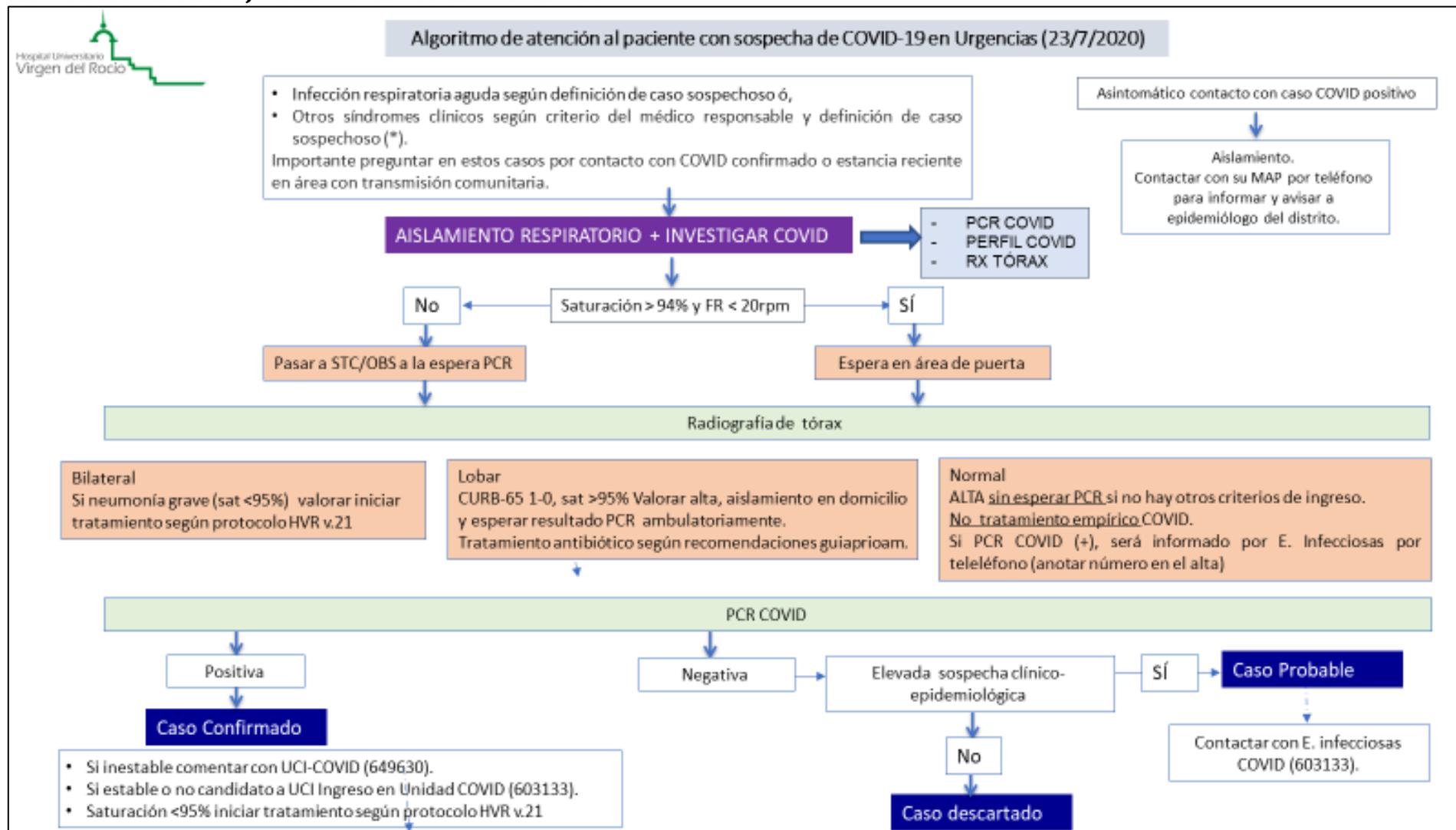
SÍNDROME	RECOMENDACIÓN
Delirium	<p style="text-align: center;"> Risperidona (inicio 0.5 mg a las 22-23 h, hasta 2 mg) Olanzapina (inicio 2.5mg a las 22-23 h, hasta 5mg) SI PARKINSON: Quetiapina (inicio 25 mg a las 22-23 h hasta 75mg) RESCATES PARA AGITACIÓN: Haloperidol 5 mg i.m., Clorpromazina 25 mg i.m., ó Levomepromazina 25 mg i.m. Medidas generales de preservación cognitiva, sedestación precoz, retirada precoz de sondaje vesical y sueroterapia, evitar benzodiazepinas </p>
Disfagia orofaríngea	<p style="text-align: center;"> Medidas posturales, sedestación precoz y en las tomas Dieta triturada de disfagia Espesantes en todos los líquidos (sobres de 12 g disponibles) </p>
Desnutrición y sarcopenia	<p style="text-align: center;"> Suplementos hiperproteicos precozmente Movilización y sedestación precoces </p>
Impactación fecal	<p style="text-align: center;"> Laxantes precozmente (lactulosa ó parafina) Enema si 48h sin deposiciones </p>

Tabla 9. RECOMENDACIONES PARA LA ATENCIÓN DE LA SITUACIÓN DE ÚLTIMOS DÍAS EN PACIENTES CON COVID-19

SITUACIÓN	RECOMENDACIÓN
Situación clínica de agonía	<ul style="list-style-type: none"> - Identificación clínica de la agonía; - Información a familiares. Escucha activa - Ofrecer acompañamiento (máximo=1 persona); - Ofrecer apoyo espiritual - Retirada de fármacos y medidas evitando futilidad - Tratamiento sintomático y centrado en el confort - Valoración necesidad sedación paliativa (síntomas refractarios, sufrimiento sin respuesta otras medidas)
Sedación paliativa	<ul style="list-style-type: none"> - Establecer la indicación clínica y reflejarla en la Hª - Recabar el consentimiento verbal-telefónico - Ajuste de dosis de fármacos a objetivos de sedación Ramsay 5-6 - Fármaco de elección en la mayoría de situaciones: Midazolam 30-100 mg en p.c. cada 24 horas - Asociar otros fármacos según síntomas predominantes (se detallan debajo)
Estertores	<p>Butilescopolamina 20 mg cada 6-8 horas; Escopolamina 0.5 mg cada 6-8 horas</p> <p>Ambas se pueden incluir en perfusión continua en combinación con otros fármacos</p>
Hipertermia refractaria	<p>Medidas físicas</p> <p>Dexametasona 4-8mg cada 8 horas; Metilprednisolona 40-60mg cada 8 horas</p>
Disnea, dolor ó tos refractarios	<p>Morfina 25-100 mg en p.c cada 24 horas</p> <p>Se puede incluir en perfusión continua en combinación con otros fármacos</p>
Delirium agitado terminal	<p>Clorpromazina* ó levomepromazina 75 mg en p.c. cada 24 horas</p>
Status epiléptico	<p>Midazolam 30-100 mg en p.c. cada 24 horas</p>
Cualquier síntoma irruptivo	<p>Dejar previstas dosis de rescate extra de los fármacos utilizados en perfusión</p>
Atención al duelo	<p>Visita presencial ó telefónica a los 7-14 días</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apoyo emocional, escucha activa - Valoración de la elaboración del duelo - Ofrecer recurso de atención psicosocial

***Sólo i.v.; restantes i.v. ó s.c.; TODAS LAS DOSIS SON ORIENTATIVAS Y AJUSTABLES**

ALGORITMO 1. MANEJO DEL PACIENTE EN URGENCIAS



(*) **Caso sospechoso:** cualquier persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de aparición súbita de cualquier gravedad que cursa, entre otros, con fiebre, tos o sensación de falta de aire. Otros síntomas como la odinofagia, anosmia, ageusia, dolores musculares, diarreas, dolor torácico o cefaleas, entre otros, pueden ser considerados también síntomas de sospecha de infección por SARS-CoV-2 según criterio clínico.

Caso probable: persona con infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico y radiológico compatible con COVID-19 y resultados de PCR negativos, o casos sospechosos con PCR no concluyente.

Caso confirmado

1. con infección activa:

- Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso y con PCR positiva.
- Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso, con PCR negativa y resultado positivo a IgM por serología de alto rendimiento (no por test rápidos).
- Persona asintomática con PCR positiva con Ig G negativa o no realizada.

2. con infección resuelta:

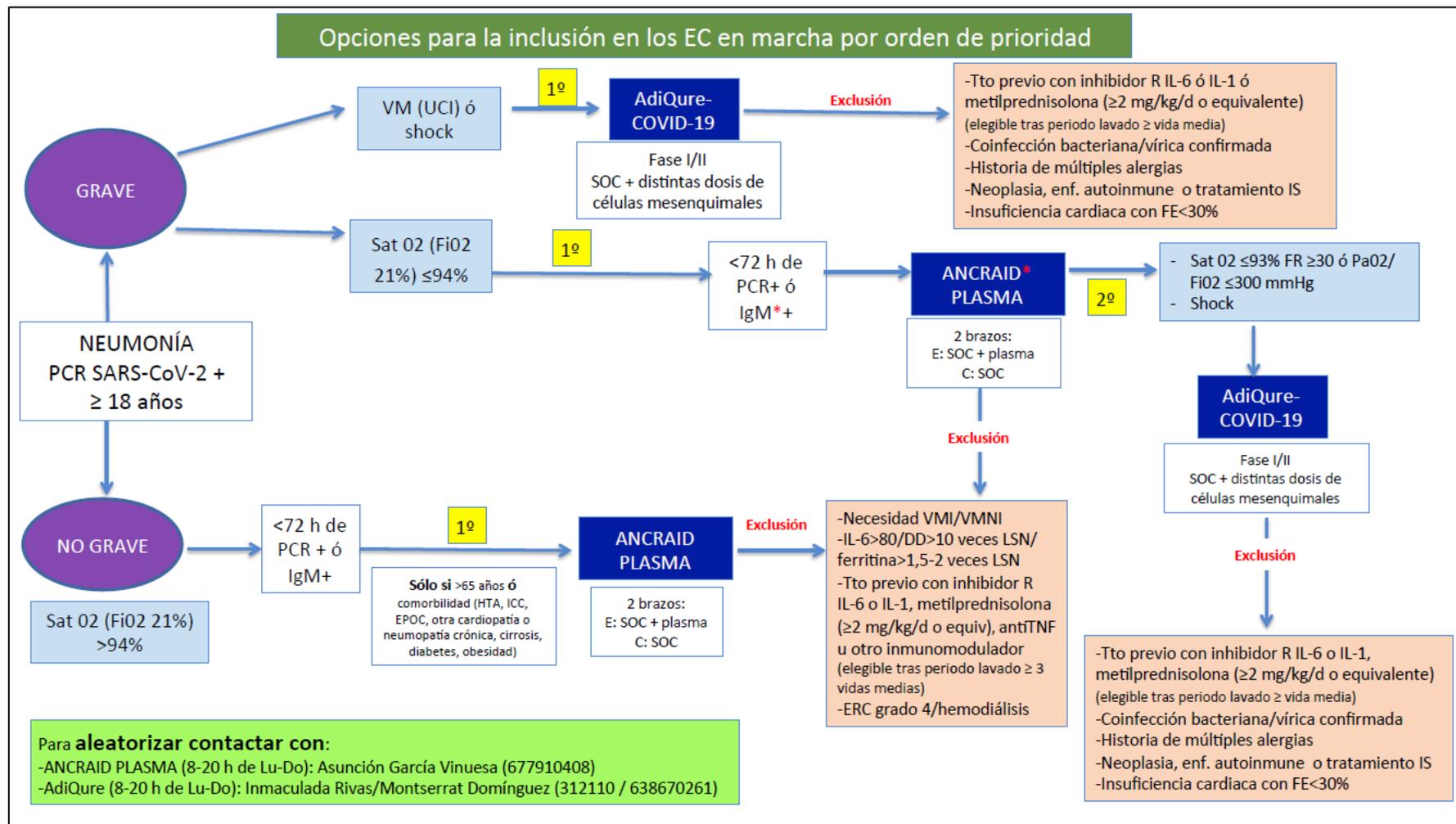
- Persona asintomática con serología Ig G positiva independientemente del resultado de la PCR (PCR positiva, PCR negativa o no realizada).

Caso descartado: caso sospechoso con PCR negativa e IgM también negativa, si esta prueba se ha realizado, en el que no hay una alta sospecha clínica.

REFERENCIA:

- ESTRATEGIA DE DETECCIÓN PRECOZ, VIGILANCIA Y CONTROL DE COVID-19. Ministerio de Sanidad. 16 de junio de 2020.
- Disponible en <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>

ALGORITMO 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ABIERTOS (actualizado 15/09/20)



Anexo 1. Protocolo específico para el tratamiento con oxigenoterapia de soporte...pte actualización

Anexo 2. Protocolo específico para fisioterapia respiratoria pacientes COVID.....pte actualización

Anexo 3. Protocolo específico para nutrición pacientes COVID....pte actualización