

Manejo clínico de pacientes con Covid-19 en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza

| | |
|--|----|
| Recomendaciones de tratamiento Covid-19 según la presentación y gravedad clínica. | 2 |
| Enfermedad leve sin neumonía en paciente de <60 años sin comorbilidad | 2 |
| Neumonía leve | 2 |
| Neumonía moderada-grave | 3 |
| Enfermedad crítica | 4 |
| Síndrome viral primario grave | 4 |
| 1. Introducción | 5 |
| 2. Objetivo | 7 |
| 3. Tratamiento con fármacos con acción antiviral | 7 |
| 3.1. Fármacos con acción antiviral | 7 |
| 3.2. Plasma hiperinmune de individuos convalecientes | 9 |
| 4. Tratamiento con fármacos con acción inmunomoduladora | 12 |
| 4.1. Esteroides sistémicos | 12 |
| 4.2. Antagonistas de IL-6 | 14 |
| 4.3. Anakinra | 16 |
| 4.4. Baricitinib | 16 |
| 4.5. Colchicina | 17 |
| 4.6. Inmunoglobulinas Intravenosas inespecíficas | 17 |
| 4.7. Otros fármacos inmunomoduladores con menor evidencia | 18 |
| 5. Tratamiento antibiótico | 18 |
| 6. Tratamiento antitrombótico | 19 |
| 6. Soporte respiratorio | 22 |
| 6.1. Oxigenoterapia | 22 |
| 6.2. Ventilación mecánica no invasiva | 23 |
| 6.3. Decúbito prono activo | 23 |
| 7. Referencias | 25 |
| Anexo I. Seguimiento de los pacientes hospitalizados con Covid-19 | 29 |
| Anexo II. Ayuda al manejo de fármacos para el tratamiento de pacientes con Covid-19 | 30 |
| 1. Consentimiento informado | 30 |
| 2. Consideraciones para el uso de remdesivir | 30 |
| 3. Consideraciones sobre el uso de colchicina | 31 |
| 4. Consideraciones para el uso de tocilizumab | 32 |
| 5. Consideraciones sobre el uso de baricitinib | 32 |
| 6. Prescripción de IECA/ARA2 | 33 |
| Anexo IV. Miembros del Grupo de Trabajo | 34 |

Recomendaciones de tratamiento Covid-19 según la presentación y gravedad clínica.

| Situación clínica | Recomendación |
|--|--|
| Enfermedad leve sin neumonía en paciente de <60 años sin comorbilidad | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático • Observación domiciliaria |
| Enfermedad leve sin neumonía si (cualquiera): <ul style="list-style-type: none"> • Paciente de >60 años • Comorbilidad* • Factores predictores de evolución desfavorable[†] | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático • Individualizar la necesidad de: <ol style="list-style-type: none"> 1. Hospitalización 2. Profilaxis HBPM |
| Neumonía leve (criterio clínico o radiológico): <ul style="list-style-type: none"> • CURB65 ≤2 y • FR < 24 rpm • SatO₂ >94% con aire ambiental | Tratamiento sintomático y de soporte |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización[‡] • Profilaxis de HBPM si no existe contraindicación • NO indicación de tratamiento antibiótico salvo sospecha de sobreinfección. |
| | Tratamiento específico |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Considerar inclusión en ensayo ECA Aragón o Solidarity (Dres Esquillor / Guzmán / Paño / Toyas) • Considerar el uso de colchicina[§] (evidencia limitada) • Considerar Plasma hiperinmune (evidencia limitada) en pacientes con inmunodepresión significativa (p. ej. hipogammaglobulinemia grave) ver documento autonómico específico |
| | Monitorización |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Monitorización clínica y analítica a las 24-48 horas (Anexo I) • Si deterioro respiratorio y cumple criterios de gravedad , tratar como neumonía moderada-grave |

* Diabetes Mellitus, Enfermedades cardiovasculares (HTA cardiopatía isquémica, ICC), EPOC y otras enfermedades pulmonares crónicas, Insuficiencia renal, Pacientes oncológicos e inmunodeprimidos

[†] DD > 1000; PCR > 50 mg/L; Linfopenia < 1000/mm³; Ferritina > 500; Repercusión sintomática

[‡] En función de la situación asistencial algunos de estos pacientes pueden ser tratados en domicilio.

[§] **Colchicina:** Individualizar su utilización teniendo en cuenta el perfil de toxicidad. Evitar en embarazadas o mujeres lactantes y en pacientes con insuficiencia renal (Cl_{creat}<30 ml/minuto) o insuficiencia hepática así como si intolerancia o alergia al principio activo.

| Situación clínica | Recomendación |
|--|--|
| <p>Neumonía moderada-grave (criterio clínico o radiológico):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CURB65 >2 O • SatO₂ ≤94% con aire ambiental O • FR ≥24 rpm en reposo O • PaO₂/FiO₂ <300 O • Deterioro respiratorio significativo respecto a situación basal en pacientes con patología cardiopulmonar previa (el umbral de SatO₂ ≤94% puede no ser válido) | <p>Tratamiento sintomático y de soporte</p> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización • Antibioterapia empírica durante las primeras 48-72h hasta resultados de Microbiología: ceftriaxona 2 g iv/24h • Profilaxis de HBPM si no existe contraindicación |
| | <p>Tratamiento específico</p> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Considerar participación en un ensayo clínico: <ul style="list-style-type: none"> - Ensayo GEAS con anakinra (Dr. Gracia /Dra Marín / Dr. Sierra) - Considerar inclusión en el Ensayo ASUNCTIS con asunercept (Dra. Esquillon / Morales / Morte / Paño / Toyas) - Considerar inclusión en el Ensayo ConPlas con plasma (Dra Anoro / Dra Burillo / Dra Morte / Dr. Paño) |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento esteroideo (dosis estándar) • Tratamiento antiviral: Remdesivir 200 mg dosis inicial seguida de 100 mg/24h IV x 5 días (comprobar criterios de exclusión AEMPS) • Opcional: valorar asociar (evidencia limitada) <ul style="list-style-type: none"> - Si duración de síntomas ≤ 7 días, inmunodepresión o coinfección activa considerar (evidencia limitada): Plasma hiperinmune ver documento autonómico específico - Colchicina ** |
| | <p>Monitorización</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Monitorización clínica y analítica a las 24-48h (Anexo I) | |

** **Colchicina:** Individualizar su utilización teniendo en cuenta el perfil de toxicidad. Evitar en embarazadas o mujeres lactantes y en pacientes con insuficiencia renal (Cl_{creat}<30 ml/minuto) o insuficiencia hepática así como si intolerancia o alergia al principio activo.

| Situación clínica | Recomendación |
|---|---|
| Enfermedad crítica (necesidad de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica) | Tratamiento de soporte |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Antibioterapia empírica durante las primeras 48-72h hasta resultados de Microbiología • Profilaxis de HBPM si no existe contraindicación • Soporte respiratorio y hemodinámico según precise |
| | Tratamiento específico |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Considerar participación en un ensayo clínico: <ul style="list-style-type: none"> - Ensayo GEAS con anakinra (Dr. Gracia / Dra Marín / Dr. Sierra) - Considerar inclusión en el Ensayo ASUNCTIS con asunercept (Dr Paño) |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Esteroides^{††}: considerar dosis de progresión (evidencia limitada) +/- • Tocilizumab^{††} (si no existe contraindicación) +/- <p>También se puede considerar asociar (evidencia limitada):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma hiperinmune si no se ha utilizado todavía • Colchicina si no se ha utilizado todavía |
| | Monitorización / despistaje de complicaciones |
| <ul style="list-style-type: none"> • Si DD aumenta significativamente: considerar el diagnóstico de TEP | |

| Situación clínica | Recomendación |
|---|---|
| Síndrome viral primario grave: <ul style="list-style-type: none"> • Miocarditis • Hepatitis • Miositis • Afectación SNC | <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis de HBPM si no existe contraindicación |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento antiviral: Remdesivir 200 mg dosis inicial seguida de 100 mg/24h IV x 5 días. <ul style="list-style-type: none"> - Si no cumple criterios AEMPS considerar considerar inclusión en ensayo Solidarity (Dres Esquillor / Guzmán / Paño / Toyas) |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Considerar plasma hiperinmune (evidencia limitada). Ver documento específico • Considerar esteroides (evidencia limitada) |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Monitorización clínica y analítica a las 24-48h (Anexo I) |

^{††} Si no es posible el uso de corticoides y tocilizumab se podría considerar baricitinib (ver [evidencia y consideraciones de uso](#)). No existe experiencia de su uso combinado con tocilizumab / esteroides.

1. Introducción

Covid-19 es una nueva enfermedad infecciosa que está causada por el coronavirus SARS-CoV-2:

- Aunque afecta **fundamentalmente al aparato respiratorio** es multisistémica, pudiendo cursar con: 1) hepatitis, 2) miositis, 3) miocarditis, 4) afectación renal y 5) del sistema nervioso central entre otras complicaciones.(1)
- Sus **manifestaciones** se deben tanto: 1) al efecto citopático del virus, 2) como a la respuesta inmune desencadenada, en algunos pacientes dependiente de la replicación viral y en otros de forma independiente de la replicación viral y 3) a una activación excesiva de la cascada de la coagulación con efecto protrombótico. Parece ser que en esta infección existe un componente importante de endotelitis, que explica su curso y complicaciones a nivel de múltiples órganos y aparatos.(2)
- Se han propuesto distintos modelos fisiopatológicos para explicar esta enfermedad siendo el más aceptado en el momento actual es el que distingue 3 fases o estadios fisiopatológicos en función del tiempo de evolución de la enfermedad.(3)

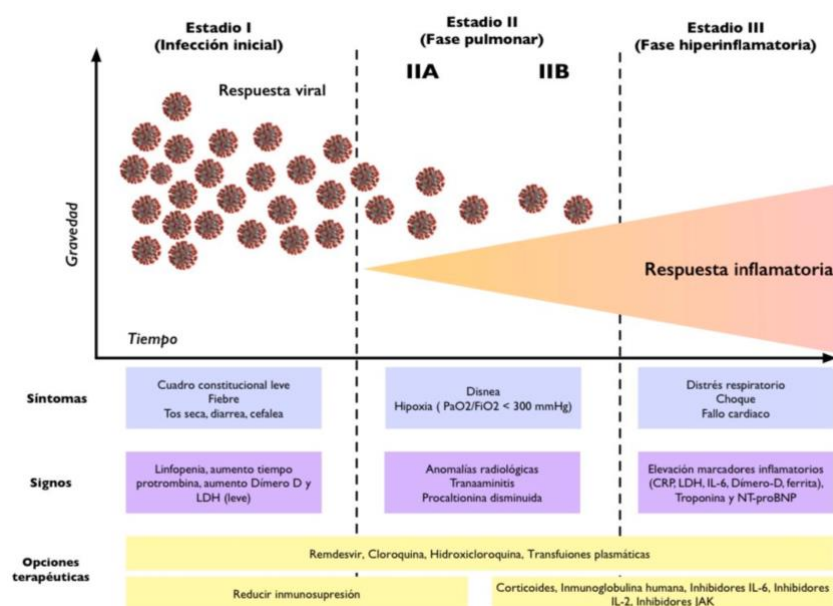


Figura 1. Modelo fisiopatológico teórico propuesto para Covid-19. Se desconoce la fiabilidad de este modelo ni en qué proporción de pacientes es aplicable. No tiene en cuenta otros componentes de la fisiopatología de el enfermedad como la hipercoagulabilidad.

- Aunque este modelo es plausible, por desgracia es difícilmente aplicable en la práctica diaria porque los límites temporales de transición entre las fases es probable que sean variables y porque las manifestaciones en las mismas se pueden solapar haciendo difícil el distinguir con fiabilidad qué manifestaciones (p. ej. daño pulmonar) se deben al efecto citopático de SARS-CoV-2 (neumonía viral primaria) o a un daño inmunomediado, dependiente o independiente de la replicación viral.

- Tiene una **gravedad** variable, pero una proporción significativa de pacientes hospitalizados se complican con insuficiencia respiratoria grave que requiere ventilación mecánica.

Hasta ahora una parte importante de las recomendaciones de manejo se basaban en información *in vitro*, en la modelización fisiopatológica de esta enfermedad por comparación con otras entidades y en series de casos. Últimamente empieza a existir evidencia científica derivada de ensayos clínicos aleatorizados y de estudios observacionales bien diseñados que deben ser tenidas en cuenta a la hora de guiar las decisiones terapéuticas. No obstante sigue habiendo muchos aspectos desconocidos siendo fundamental la participación del centro en ensayos clínicos de calidad con los que aprender, sin menoscabar los derechos y garantías de los pacientes.

La gravedad de la infección hace necesario tomar decisiones terapéuticas en el contexto de una incertidumbre que todavía es significativa. Esto, unido a la gran fragilidad de los pacientes en esta situación condiciona que la toma de decisiones se base en un adecuado balance beneficio/riesgo, que pasa por considerar de forma equilibrada no solo los beneficios deseados sino también los perjuicios posibles.

Desgraciadamente, esta toma de decisiones que habitualmente ocurre en el ámbito individual tiene lugar durante una pandemia en situación de escasez extrema de recursos lo que hace que las decisiones que unos toman condicionen significativamente las del resto. En este contexto en el que coinciden incertidumbre y escasez es fundamental reflexionar con profundidad sobre cada una de las decisiones terapéuticas, que idealmente deben ser tomadas sobre la base del máximo consenso posible.

2. Objetivo

El objetivo de este documento es sintetizar los aspectos fundamentales del manejo de los pacientes con Covid-19 sobre los que basar las terapéuticas individuales durante la primera fase de la pandemia por esta enfermedad.

Este resumen se basa en:

- Las recomendaciones de tratamiento formuladas por el **Ministerio de Sanidad**, la **AEMPS** y la **Unidad Autónoma del Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios**.
- La revisión de publicaciones
- La experiencia en el manejo de estos pacientes, que se ha basado en la discusión de los casos clínicos más problemáticos y la búsqueda de consenso

Los aspectos fundamentales del manejo de pacientes con Covid-19 son:

- Tratamiento con fármacos con acción antiviral
- Tratamiento con fármacos con acción inmunomoduladora
- Tratamiento antibiótico
- Tratamiento antitrombótico
- Soporte respiratorio

Un número significativo de estos fármacos, aprobados para otras indicaciones, están sometidos a control por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y su uso debe ser justificado a esta agencia paciente a paciente, tarea de la que se encarga el Servicio de Farmacia del hospital.

3. Tratamiento con fármacos con acción antiviral

Covid-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 que aunque tiene un significado tropismo por el aparato respiratorio puede producir una infección diseminada (viremia).

La inhibición de la replicación viral es una de las estrategias disponibles para el tratamiento de esta infección. Es probable que esta estrategia tenga más relevancia en las fases iniciales de la infección y cuando existe infección diseminada.

3.1. Fármacos con acción antiviral

Remdesivir

Es un análogo de nucleótido que interfiere con la polimerización del ARN del SARS-CoV-2. Disponemos de los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados con este fármaco en el tratamiento de pacientes con Covid-19. El primero de ellos, suspendido prematuramente con el 52% del tamaño muestral predefinido por problemas en el reclutamiento ante el control de la epidemia en el país de realización, observó un

menor tiempo hasta la mejoría clínicamente significativa en el brazo de remdesivir (21 vs 23) pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (HR 0.87-1.75).(4)

El ensayo clínico ACTT-1, ensayo aleatorizado y enmascarado, con más de 1000 pacientes incluidos se observó una disminución relevante y estadísticamente significativa del tiempo hasta la mejoría clínica (11 vs 15 días; RR para la recuperación clínica 1.32; IC 95%, 1.12 a 1.55; $p < 0.001$) pero no de la mortalidad (7.1% vs 11.9%. Hazard ratio de muerte 0.70; 95% CI, 0.47 to 1.04), siendo el beneficio clínico máximo entre los pacientes que precisaban oxigenoterapia pero no estaban críticamente enfermos. En este ensayo, la mortalidad a 15 días fue 7% con remdesivir vs. 11.9% con placebo (hazard ratio 0.55; 95% CI, 0.36–0.83) y la mortalidad a 28 días fue 11.4% con remdesivir vs. 15.2% con placebo (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.52–1.03).
. (5)

En pacientes con afectación pulmonar pero que no precisan oxigenoterapia, los pacientes que fueron aleatorizados a recibir remdesivir durante 5 días tuvieron una situación clínica más favorable (OR 1.65; IC95 1.09-2.48; $p = 0.02$) a los 11 días de la aleatorización en una escala ordinal de 7 puntos, que los pacientes que recibieron el estándar de tratamiento en un ensayo clínico aleatorizado no enmascarado. Este beneficio clínico no se observó en los pacientes aleatorizados a recibir 10 días, lo que dificulta significativamente la interpretación de este estudio.(6)

SOLIDARITY es un ensayo clínico aleatorizado no enmascarado promovido por la OMS en el que en una plataforma adaptativa y de una forma pragmática se evalúan diferentes opciones terapéuticas en pacientes hospitalizados por Covid-19, entre ellas remdesivir, cuyos resultados se compararon con placebo. En este ensayo, cuya variable principal fue la mortalidad intrahospitalaria no se observaron diferencias entre los 2750 pacientes que recibieron remdesivir y los 2520 asignados al grupo de control (10.97% vs 11.02%; HR 0.95 (IC95 0.81-1.11)). Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la probabilidad de necesitar ventilación mecánica (11.9% vs 11.5%).(7)

En el metanálisis que acompaña los resultados del ensayo Solidarity se observa una disminución de la mortalidad en los pacientes aleatorizados a remdesivir pero esta diferencia podría deberse al azar con una probabilidad algo superior al 5% (HR 0,91; IC 95 0,79-1,05). Es decir es una diferencia no significativa desde el punto de vista estadístico. Ocurre lo mismo cuando se analiza que ocurre con los pacientes que no estaban sometidos a ventilación mecánica en el momento de la aleatorización: HR 0,8; IC95 0,63-1,01).

SEIMC resume la evidencia disponible sobre remdesivir en el tratamiento de pacientes hospitalizados por Covid-19 de la siguiente manera(8):

1. Remdesivir acelera el tiempo hasta la recuperación clínica en pacientes hospitalizados con neumonía Covid-19.
2. Los pacientes que más se benefician de remdesivir son los que requieren oxígeno de bajo flujo (<15L/m) para mantener saturación >94%:
3. Remdesivir no ha demostrado beneficios en mortalidad.
4. Remdesivir tiene un perfil de efectos adversos comparable a placebo.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, remdesivir:

- **está indicado** en pacientes con Covid19 que precisen ingreso hospitalario y requieran oxígeno a bajo flujo (<15 L/m). No obstante la AEMPS sólo autoriza este fármaco si han transcurrido ≤ 7 días desde el inicio de los síntomas.
- **está contraindicado** en pacientes con insuficiencia renal con eFG<30 mL/min y elevación de transaminasas ($\geq 5 \times$ LSN)
- **no debe iniciarse** en pacientes con necesidad de oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o ECMO.
- La duración de tratamiento en general debe ser **5 días**.

Remdesivir tiene aprobada la indicación de uso en Covid-19 por la FDA y por la EMA. Esta última con fecha 11 de diciembre aprueba la indicación de remdesivir para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requiere oxígeno suplementario (oxígeno de flujo alto o bajo u otro no ventilación invasiva al inicio del tratamiento).

Existen **moléculas** con actividad *in silico* o *in vitro* **que, evaluadas en ensayos clínicos, no han demostrado aportar beneficio clínico** (hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, interferón y azitromicina).

Existen otras moléculas con actividad antiviral *in silico* o *in vitro* cuyo beneficio clínico no ha sido suficientemente documentado:

- **Tenofovir**
- **Interferones:** activan enzimas citoplásmicas que afectan la transcripción del ARN mensajero viral y de proteínas
- **Ribavirina**
- **IL-2**
- **Favipiravir:** inhibidor de la ARN polimerasa ARN dependiente
- **Teicoplanina**
- **Ivermectina**
- ...

3.2. Plasma hiperinmune de individuos convalecientes

La inmunoterapia pasiva mediante la infusión de plasma hiperinmune de individuos que han tenido infección por un determinado patógeno es una estrategia que ha sido utilizada en la práctica clínica de forma repetida desde finales del siglo XIX. El uso de inmunoterapia pasiva en infecciones graves causadas por el virus de la gripe y coronavirus (SARS y MERS-CoV) ha demostrado ser seguro, sugiriendo un impacto beneficioso en la mortalidad.(9)

El plasma humano hiperinmune frente a SARS-CoV-2 es una opción terapéutica para la prevención y el tratamiento de Covid-19, para el que, a diferencia de otras estrategias terapéuticas, no existe un riesgo de desabastecimiento en el contexto de una pandemia mundial.

La inmunoterapia pasiva se ha usado en el contexto de un uso compasivo en más de 5000 pacientes con COVID-19 en USA. A pesar de no existir grupo control con el que establecer comparaciones no se identificaron problemas significativos de seguridad relacionados con el procedimiento, observándose una mortalidad del 14.9%, que es inferior a la de series históricas de pacientes de similar gravedad.(10) En un estudio de administración de plasma hiperinmune a pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 con control histórico apareado que se ha hecho público recientemente, la administración de plasma se asoció a una mayor probabilidad de mejoría clínica y a una menor mortalidad a 14 días. (11)

En una ampliación de este estudio con más de 35.000 pacientes (52,3% ingresados en UCI y 27,5% sometidos a ventilación mecánica) se observó una menor mortalidad cruda a 7 (8,7 vs 11,9; $p < 0.001$) y a 30 días (21.6% vs 26.7%; $p < 0.0001$) entre los pacientes que recibieron plasma en los primeros 3 días tras el diagnóstico en comparación con aquellos que lo recibieron más tarde. Se observó también un gradiente de mortalidad favorable relacionado con la concentración de anticuerpos identificados en las unidades de plasma transfundidas (alta concentración 8,9%; concentración intermedia 11,6%; concentración baja 13,7%).(12) De nuevo las principales limitaciones de este estudio es que la asignación no fue aleatoria, no existiendo tampoco un grupo control.

Hasta la fecha se han publicado los resultados de 6 ensayos clínicos de plasma hiperinmune en pacientes con Covid-19, tres de ellos suspendidos prematuramente antes de alcanzar el tamaño muestral preespecificado.

El primero de los ensayos clínicos, suspendido por falta de reclutamiento, incluyó 103 pacientes hospitalizados con Covid-19 de los cuales 52 recibieron plasma hiperinmune.(13) La proporción de pacientes con mejoría clínica significativa en los primeros 28 días tras la aleatorización fue significativamente superior entre los pacientes no críticos que recibieron plasma respecto a los que solo recibieron el estándar de tratamiento (91.3% (21/23) vs 68.2% (15/22); HR, 2.15 [IC95%, 1.07-4.32]; $P = 0.03$), si bien no alcanzó la significación estadística al analizar todos los pacientes, incluidos los críticos (51.9% (27/52) vs 43.1% (22/51); HR, 1.40 [95%CI, 0.79-2.49]; $P = 0.26$). La administración de plasma hiperinmune no se asoció a una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad cruda a 28 días (15.7%vs 24.0%; OR, 0.65 [95%CI, 0.29-1.46]; $P = .30$). Sí que se observó negativización más precoz de la PCR. El segundo ensayo clínico aleatorizado fue suspendido prematuramente tras reclutar 86 pacientes al comprobarse que la mayoría de pacientes incluidos tenían títulos elevados de anticuerpos neutralizantes en el momento de la aleatorización.(14)

El ensayo aleatorizado español ConPlas ha publicado resultados preliminares con 81 pacientes de los 320 que constituían el tamaño inicialmente previsto por el retraso en el reclutamiento debido al final de la primera ola. En este ensayo se observó 0/38 (0%) pacientes con Covid-19 y afectación pulmonar no críticamente enfermos que recibieron plasma progresaron a necesitar ventilación mecánica o muerte mientras que esta progresión se observó en 6/43 (14%) pacientes que fueron tratados con el estándar de tratamiento.(15) Finalmente, el ensayo clínico aleatorizado con un mayor número de pacientes incluidos (464) no demostró que los pacientes que recibieron plasma hiperinmune tuvieran una menor probabilidad de progresar a enfermedad

crítica ($\text{pO}_2/\text{FiO}_2 < 100$) o muerte (18.7% vs 19.8%).(16)

Un ensayo clínico aleatorizado de tratamiento con plasma hiperinmune realizado en India no demostró beneficios clínicamente relevantes derivados de esta intervención. Incluyó un total de 464 pacientes (235 en el brazo de plasma hiperinmune) con infección documentada por SARS-CoV-2 y afectación pulmonar moderada ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200-300, frecuencia respiratoria > 24 rpm o SatO_2 ambiental $\leq 93\%$) a los que se administraron dos bolsas de plasma de 200 mL en 24 horas. La variable principal evaluada fue la combinación a progresión a una forma grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$) o mortalidad cruda a los 28 días, que se observó en el 18,7% de los pacientes que recibieron plasma vs el 17.9% del brazo control. En cuanto a las variables secundarias la probabilidad de resolución de la disnea y de la fatiga, así como la negativización de la PCR a día 7 fue superior entre los receptores de plasma. Como limitaciones del estudio, el 28,6% de los pacientes no recibieron ninguna unidad de plasma que tuviera anticuerpos neutralizantes detectables y solo el 30.3% de los pacientes asignados al brazo de plasma recibieron bolsas con concentraciones elevadas de anticuerpos neutralizantes. Por otro lado, en el 83.2% de los pacientes ya se detectaban anticuerpos neutralizantes en suero en el momento de la aleatorización.(16)

En otro ensayo clínico aleatorizado no enmascarado realizado en Argentina con 334 pacientes con neumonía por Covid-19 no se observaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad (11.3% vs 11.4%), necesidad de ventilación mecánica (8.3% vs 9.5%) ni en el tiempo hasta el alta (13 días vs 12 días) entre aquellos pacientes que recibieron plasma frente a aquellos que no lo recibieron.(17)

Finalmente, también en Argentina en un ensayo clínico enmascarado (doble ciego) realizado con 160 pacientes > 65 años con formas leves de Covid-19 con menos de 72 horas de evolución de los síntomas que fueron aleatorizados a recibir plasma (250 mL) de donantes con una alta concentración de anticuerpos frente a la proteína S o placebo, se observó que los pacientes asignados a plasma hiperinmune tuvieron una menor probabilidad de progresar a formas graves de la enfermedad (16% vs 31%; RR 0,53 (IC95 De 0,29 a 0,94; $P=0,03$) y que esta progresión fue tanto menos probable en cuanto mayor fuera la concentración de anticuerpos neutralizantes (relación dosis-respuesta).(18)

Resumen de plasma hiperinmune:

- El uso de plasma hiperinmune, cuando utilizado de forma precoz y contiene altas concentraciones / títulos de anticuerpos frente a la proteína S se asocia a una disminución de la progresión de Covid-19 hacia formas graves.
- Por el momento no ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con neumonía por Covid-19.
- Con la evidencia disponible parece que el máximo beneficio de esta terapia es en fases precoces de la enfermedad, antes de que el paciente haya alcanzado una respuesta humoral, lo que generalmente no ocurre antes de 7 días.
- Es plausible el beneficio más allá de esta ventana temporal en pacientes inmunodeprimidos que no han seroconvertido.
- En Aragón se ha consensado un protocolo autonómico de selección de donantes y procesamiento de muestras, de potenciales indicaciones y de

administración que se puede consultar [aquí](#).

4. Tratamiento con fármacos con acción inmunomoduladora

Se cree que en los pacientes más graves, el daño pulmonar es secundario a una excesiva activación del sistema inmune. Se han propuestos diferentes mecanismos para explicar el daño pulmonar inmunomediado en la Covid-19 y se han encontrado patrones de respuesta inmunológica que remedan en algunos aspectos, entre otros, a los síndromes de liberación de citocinas y a algunos síndromes de activación macrofágica.

A la hora de utilizar estos fármacos es muy importante tener en cuenta que:

- Covid-19 no es una enfermedad autoinmune primaria sino una infección causada por un virus que puede desencadenar determinados patrones de respuesta inmune.
- Desconocemos si la elevación de determinados biomarcadores y/o la observación de determinados patrones de respuesta inmune tienen un papel causal en el daño tisular observado o simplemente son patrones secundarios al efecto citopático directo de SARS-CoV-2.
- La utilización de fármacos inmunosupresores en el contexto de replicación viral activa puede perjudicar el control de la infección por SARS-CoV-2 y aumentar el riesgo de otras infecciones oportunistas.

Todo lo anterior obliga a seleccionar cuidadosamente los pacientes que pueden beneficiarse más del uso de estos fármacos.

Existen distintas estrategias inmunomoduladoras:

- Esteroides
- Antagonistas de IL-6
- Antagonistas de IL-1
- Colchicina
- Inmunoglobulinas intravenosas
- Otros fármacos inmunomoduladores con menos evidencia

4.1. Esteroides sistémicos

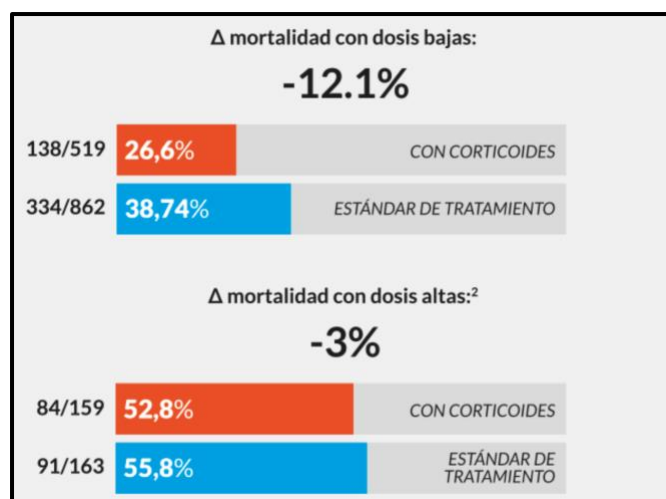
El uso de esteroides puede disminuir la inflamación asociada a la infección por SARS-CoV-2, pero por su efecto inmunosupresor no selectivo podrían retrasar el control de la replicación viral, así como a un aumento de infecciones oportunistas bacterianas, víricas o fúngicas, al margen de otras complicaciones metabólicas y óseas.

Un meta-análisis realizado por la OMS incluyendo los ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha evaluado el uso de esteroides en pacientes con Covid-19 ha observado beneficios clínicamente relevantes(19):

1. **Los corticosteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con Covid-19. El beneficio en términos de reducción de mortalidad es máximo en pacientes críticamente enfermos sometidos a**

ventilación mecánica: OR 0,66 [IC 95%, 0,53-0,82]. No obstante, **en pacientes con formas menos graves de Covid-19** que no precisan oxigenoterapia suplementaria **no se puede descartar un efecto perjudicial en términos de supervivencia: RR 1.19 [IC 95% 0,91-1,55].**(20)

2. **El beneficio de los esteroides sistémicos** se ha observado **con distintos principios activos** pero el más utilizado en los ensayos clínicos ha sido **dexametasona**, siendo el principio activo con el que más evidencia existe. La **hidrocortisona** es el segundo principio activo más utilizado en ensayos clínicos. El tercer principio activo más utilizado es la **metilprednisolona**.
3. **El beneficio en términos de mortalidad cruda** se ha observado tanto con dosis bajas de esteroides como con dosis más altas. Sin embargo, en pacientes críticamente enfermos **la reducción absoluta de mortalidad fue mayor en los ensayos con dosis bajas equivalentes de dexametasona (6 o 7,5 mg/día) o hidrocortisona (160 o 200 mg/día) que en los que utilizaron dosis más elevadas de dexametasona (15 o 20 mg/día) o hidrocortisona (400 o 533 mg/día).**



4. **Las pautas de corticoides** con las que se ha observado beneficio clínico tienen una **duración de 7(21,22), 10(20,23) y 14 días(22)**, esta última en régimen descendente.

El ensayo clínico con más peso en el meta-análisis de la OMS es el estudio británico RECOVERY, que incluyó dexametasona a dosis de 6 mg/día durante 10 días como uno de los brazos de tratamiento. Al comparar la mortalidad cruda a 28 días en los 2104 pacientes asignados a recibir dexametasona con la de los 4321 asignados al brazo control se observó una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad (21.6% vs 24.6%. RR ajustado por edad = 0,83 [IC₉₅ de 0,74 a 0,92]; p<0,001), siendo esta reducción especialmente significativa entre los pacientes que estaban siendo sometidos a ventilación mecánica (29,0% vs. 40,7%, RR 0.65 [IC₉₅ 0.51 to 0.82]; p<0.001). Entre los pacientes que no precisaban oxigenoterapia no se observó ningún beneficio de mortalidad sino por el contrario una tendencia al aumento de la mortalidad, no estadísticamente significativa (17,0% vs. 13,2%, RR 1,22 [95% CI 0,93 to 1,61]; p=0.14). Teniendo en cuenta el número de días transcurridos desde el inicio de

los síntomas al inicio del tratamiento, se observó beneficio significativo en la mortalidad cruda a 28 días entre los pacientes que iniciaron tratamiento con dexametasona tras 7 o más días desde el inicio de los síntomas (17.4% vs 24.1%; HR 0.69 [IC95 0.59-0.8]) pero no entre aquellos que comenzaron a recibirlo antes de los 7 días del inicio de los síntomas (29.4% vs 27.8%; HR 1.01 [IC95 0.87-1.17]) (20)

Condiciones estándar de uso de esteroides

- Existe **indicación de uso de esteroides en pacientes con formas graves de Covid-19** ($\text{SatO}_2 \leq 94\%$ o $\text{FR} > 24$ rpm o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$).
- **La duración** con la que existe una mayor evidencia de beneficio es **10 días**
- El principio activo a utilizar de forma preferente es **dexametasona ajustada a peso (Tabla 1)**

| | | Dosificación (duración 10 días) |
|--------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Peso < 80 Kg | Dexametasona (elección) | 6 mg/24h IV(24) |
| | Metilprednisolona (alternativa) | 30 mg/24h IV(24) |
| Peso >80 Kg | Dexametasona (elección) | 9 mg/24h IV |
| | Metilprednisolona (alternativa) | 40 mg/24h IV |

Tabla 1. Dosificación estándar de esteroides en pacientes Covid-19

Dosis de esteroides en situación de progresión

En pacientes en los que a pesar del régimen estándar exista progresión significativa (SDRA) y con elevación de marcadores de inflamación considerar:

- **Dexametasona:** 20 mg/24h IV días 1 a 5
- **Dexametasona:** 10 mg/24h IV días 6 a 10
- **Dexametasona:** 5 mg/24h IV días 11 a 15 (opcional)

4.2. Antagonistas de IL-6

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y del síndrome de liberación de citocinas en pacientes que han recibido inmunoterapia CART. Por analogía con el síndrome de liberación de citocinas, se ha planteado la utilización de tocilizumab en pacientes Covid-19 graves. Además de tocilizumab existen otros antagonistas de IL-6 (p. ej. **sarilumab**) que podrían tener un papel en el tratamiento de estos pacientes.

Se han publicado los resultados de al menos 6 ensayos clínicos aleatorizados con tocilizumab.(25–30) En 5 de los 6 ensayos clínicos no se demostró disminución de mortalidad en los pacientes que recibieron tocilizumab (26,27,29–31) pero en 2 de ellos sí se demostró disminución significativa de la probabilidad de precisar ventilación mecánica.(25,29). Un metaanálisis que incluyó los 5 ensayos que no demostraron disminuir la mortalidad de forma individual tampoco demostró beneficio de

mortalidad analizando conjuntamente todos ellos, pero sí una disminución de la probabilidad de necesitar ventilación mecánica (RR 0.71; IC95 0.52-0.96).(32)

Un ensayo clínico que evaluó sarilumab en pacientes críticamente enfermos tuvo que ser suspendido ante la ausencia de beneficio observado en los primeros 194 pacientes analizados, añadido a un potencial efecto perjudicial en un subgrupo de pacientes no sometidos a ventilación mecánica.(33)

Finalmente, el ensayo clínico aleatorizado en pacientes con Covid-19 con antagonistas de IL-6 con más número de pacientes incluidos (n=811) es REMAP-CAP. En este ensayo se incluyeron pacientes con Covid-19 críticamente enfermos en las primeras 24 horas de necesitar soporte ventilatorio o hemodinámico y fueron aleatorizados a recibir un fármaco anti IL-6, tocilizumab (n=366) o sarilumab (n=48) o a recibir tratamiento control. En los pacientes que recibieron tocilizumab no sólo se observó una significativa reducción en el número de días de soporte respiratorio o hemodinámico sino también una disminución de la mortalidad intrahospitalaria.(28) El beneficio de tocilizumab/sarilumab se observó en pacientes con todos los rangos de valores de PCR y aparentemente este beneficio se añadió al obtenido por los corticoides (recibidos por el 80% de los pacientes incluidos). No se identificó un incremento de eventos adversos en los pacientes que recibieron tocilizumab/sarilumab.

| | Tocilizumab | Sarilumab | Control |
|--|---|---|---|
| Mediana de días sin soporte respiratorio y hemodinámico | 10 (P ₂₅ -P ₇₅ -1 a 16) OR 1.64 (IC95 1.25-2.14) | 11 (P ₂₅ -P ₇₅ -1 a 16) OR 1.76 (IC95 1.17-2.91) | 0 (P ₂₅ -P ₇₅ -1 a 15) |
| Mortalidad hospitalaria | 28% (98/350) | 22% (10/45) | 35.8% (142/397) |
| Supervivencia hospitalaria | OR 1.64 (IC95 1.14-2.35) | OR 2.01 (IC95 1.18-4.71) | |

Tabla 2. Resumen de los principales resultados del ensayo clínico REMAP-CAP.(28)

Resumen de antagonistas de IL-6: Teniendo en cuenta la evidencia disponible, los antagonistas de IL-6, fundamentalmente tocilizumab que es con el que más experiencia se tiene aportan un beneficio clínico significativo en los pacientes graves con Covid-19 que están más graves, disminuyendo la mortalidad y disminuyendo días de soporte respiratorio/hemodinámico y de estancia en UCI.

Las contraindicaciones de uso de tocilizumab pueden consultarse en el **Anexo II**.

4.3. Anakinra

Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1 con una vida media de 3-4 horas y un perfil de seguridad aceptable. Aprobado para uso subcutáneo en pacientes con artritis reumatoide, ha habido también experiencias favorables en pacientes con sepsis y disfunción orgánica y en pacientes pediátricos con síndromes hemofagocíticos secundarios (o síndrome de activación macrofágica), incluidos algunos desencadenados por infecciones virales en los que están hiperactivadas algunas de las vías inflamatorias implicadas en los pacientes con SARS-CoV-2.

Empieza a haber experiencias clínicas favorables con anakinra en pacientes con formas graves de Covid. La más relevante hasta el momento es la de esta cohorte prospectiva de 52 pacientes consecutivos con Covid-19 en los que se prescribió anakinra (dosis inicial 100 mg sc/12h x 3 días seguida de 100 mg sc /24h x 7 días). En este estudio se observó un descenso significativo del riesgo de ingreso en UCI para ventilación mecánica o muerte (25 vs 73% HR 0.22 [95% IC 0.11–0.41]; $p < 0.0001$) en comparación con un control histórico. La principal limitación de este estudio, aparte de la ausencia de aleatorización de la intervención, es que en el grupo control una proporción muy significativa (56%) de los eventos primarios (muerte o ventilación mecánica) se alcanzó en las primeras 48 horas tras el inicio del tratamiento estándar. En los pacientes que recibieron anakinra no se observaron problemas preocupantes de seguridad. (34) De manera similar, otro estudio unicéntrico observacional retrospectivo con 29 pacientes que recibieron anakinra se observó una mayor supervivencia a 21 días cuando se comparó con un control histórico (90% vs 56%; $p < 0.009$), si bien el perfil de los pacientes que recibieron anakinra era más favorable.(35) En estos momentos existen en marcha ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia de anakinra en pacientes con Covid-19.

4.4. Baricitinib

Baricitinib es un inhibidor de las Janus kinasa (JAK) 1 y 2, de administración oral, aprobado para su utilización en artritis reumatoide (más información [aquí](#)).

- **Inhibe la vía de señalización intracelular de varias citocinas** que se suelen elevar en Covid-19 (IL-2, IL-6, IL-10, IFN-gamma y GM-CSF).
- **Dificulta la entrada de SARS-CoV-2** en la célula (infectividad) interfiriendo con el funcionamiento de la proteína quinasa 1 (AP2)
- Contribuye a **aumentar el recuento linfocitario**

El estudio ACTT-2, ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparó la combinación de remdesivir y baricitinib (4 mg/día durante 14 días o hasta el alta) frente a remdesivir en 1033 pacientes hospitalizados con Covid-19. Se observó que la combinación de remdesivir y baricitinib se asoció a una disminución de 1 día en el tiempo hasta la recuperación (variable principal) siendo este beneficio especialmente pronunciado en pacientes sometidos a oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva (la mediana de recuperación fue 8 días antes con la combinación). La mortalidad fue numéricamente inferior en los pacientes que recibieron remdesivir y baricitinib que en los que recibieron remdesivir pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (5.1% vs 7.8%; HR 0.65 IC 95 0.39-1.09).(36)

Se puede concluir que baricitinib tiene un efecto beneficioso en los pacientes hospitalizados con Covid-19 que consiste en disminuir el tiempo hasta la recuperación y que este beneficio es mayor en aquellos pacientes que precisan OAF / VMNI. No obstante, el beneficio demostrado es inferior al de los corticoides. Dado que no hay experiencia de la combinación de esteroides con baricitinib, su principal indicación sería en pacientes graves cuando no sea posible utilizar esteroides.

4.5. Colchicina

La colchicina es un inhibidor de la polimerización de los microtúbulos así como de las interleukinas 1 y 6, de los factores estimulantes de granulocitos-macrófagos y del NLRP·(inflammasoma) constituyendo un potente antiinflamatorio con el que existe una gran experiencia de uso en distintas enfermedades inflamatorias, como es el caso en los últimos años en el caso de la pericarditis recurrente y en el síndrome postpericardiotomía.(37) Por este motivo se ha propuesto su utilidad en el tratamiento de los pacientes Covid-19, especialmente ante la existencia de daño mio-pericárdico.

En este contexto se realizó un ensayo clínico no enmascarado aleatorizado (colchicina y estándar de tratamiento vs estándar de tratamiento) en el que se incluyeron 105 pacientes con Covid-19 que requirieron hospitalización. Los autores observaron que aunque la evidencia daño miocárdico en ambos brazos fue similar (variable principal del estudio) los pacientes que habían recibido colchicina tuvieron una menor probabilidad de deterioro clínico (1 paciente [1.8%] vs 7 pacientes [14.0%]; odds ratio; 0,11; 95% CI, 0,01-0,96; $P = 0.02$), estando este deterioro determinado fundamentalmente por la necesidad de ventilación mecánica. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de efectos adversos, con la excepción de la diarrea que fue más frecuente entre los pacientes que recibieron colchicina (45% vs 18%). Aunque no puede considerarse que los resultados de este estudio demuestren definitivamente el beneficio de colchicina en el tratamiento de pacientes Covid-19 sí que apoyan de una manera sólida esta hipótesis (38).

Otro ensayo clínico aleatorizado, en este caso con enmascaramiento doble ciego, que aleatorizó a pacientes hospitalizados con Covid-19 moderado-grave a recibir colchicina (0,5 mg TID x 5 días seguido de 0,5 mg BID x 5 días) ha publicado sus resultados preliminares tras incluir 35 pacientes (18 asignados al brazo de colchicina y 17 al brazo de estándar de tratamiento). Este estudio observó que la mediana de días que los pacientes precisaron oxígeno suplementario (3 vs 7) y la mediana de días de hospitalización (6 vs 8,5 días) fueron significativamente inferiores en los pacientes asignados al brazo de colchicina. Un paciente en cada uno de los brazos precisó ingreso en UCI y no se produjo ninguna muerte.(39)

4.6. Inmunoglobulinas intravenosas inespecíficas

Las inmunoglobulinas intravenosas pueden contribuir a disminuir el daño tisular mediado por anticuerpos en pacientes con infecciones sistémicas, suponiendo una

estrategia de inmunomodulación sin inmunodepresión que podría tener máxima utilidad en pacientes inmunodeprimidos o con daño orgánico por afectación viral primaria (neumonía, miositis, miocarditis, hepatitis, enfermedad gastrointestinal grave). De forma prácticamente anecdótica se ha observado buena respuesta en pacientes Covid-19 (número muy limitado de pacientes).(40)

4.7. Otros fármacos inmunomoduladores con menor evidencia

Existen otros fármacos inmunomoduladores que pueden actuar sobre distintas vías de la respuesta inmune potencialmente implicadas pero no existe experiencia clínica y su utilización debe plantearse idealmente en el seno de ensayos clínicos:

- Adalimumab
- Ciclosporina
- Ruxolitinib
- Tacrolimus
- ...

5. Tratamiento antibiótico

A pesar de su origen vírico un porcentaje elevado de pacientes reciben tratamiento antibiótico, en parte porque es práctica habitual pautarlos en los pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad que requieren ingreso ante la posibilidad de una neumonía bacteriana.

En el contexto de un cuadro confirmado o altamente probable de Covid-19, el uso de antibióticos se basa, por analogía con las formas graves de gripe, inicialmente en la posibilidad de una coinfección bacteriana y más tardíamente en la posibilidad de una sobreinfección durante el curso de la infección. Con los datos disponibles en el momento actual la frecuencia de coinfecciones bacterianas en el momento inicial parece baja.

El uso innecesario de antibióticos puede contribuir al desabastecimiento, en un contexto de alta demanda asistencial y de fragilidad de la cadena de suministro, así como a la selección de microorganismos resistentes a los antibióticos en las sobreinfecciones posteriores. En este contexto parece razonable(41):

1. **Reservar el uso empírico de antibióticos para los casos más graves o cuando exista sospecha clínica, analítica o radiológica de una coinfección bacteriana.** Por este motivo los pacientes sin gran compromiso respiratorio ni sospecha de coinfección bacteriana no deben recibir antibioterapia empírica.
2. Si se decide iniciar antibioterapia empírica se debe **realizar antes la toma de las muestras necesarias para diagnóstico microbiológico** (antígenos de neumococo y Legionella, hemocultivos y cultivo de esputo).
3. Si reevaluado el paciente la probabilidad de coinfección es baja (TC/Rx no compatible, biomarcadores no elevados y resultados microbiológicos iniciales negativos) **el tratamiento antibiótico debe suspenderse precozmente.**

4. Si es preciso continuar la antibioterapia se debería plantear **terapia secuencial oral** en cuanto cumpla criterios de estabilidad clínica (la persistencia de fiebre no es criterio de continuar tratamiento vía oral dado que persiste varios días en pacientes con neumonía Covid-19)
5. La **duración de la antibioterapia en presencia de coinfección no tiene por qué superar los 5 días en la mayoría de los casos**
6. El **tratamiento antibiótico empírico** debe ser activo frente a *S. pneumoniae* y *S. aureus* y preferiblemente **debe incluir un β -lactámico** (amoxicilina/clavulánico y cefalosporina de 2^a-3^a generación) preferentemente en administración única diaria o perfusión continua. **Se debe evitar el uso de macrólidos y quinolonas** por su perfil de seguridad cardíaca, especialmente si se van a usar antivirales (lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina) u otros fármacos que prolonguen el intervalo QT. **Si se desea realizar cobertura de microorganismos atípicos, considerar doxiciclina.**
7. El impacto de azitromicina en la carga viral de SARS-CoV-2 es anecdótico y no justifica su uso rutinario.
8. No existe indicación para utilizar antibióticos con intención profiláctica para prevenir sobreinfecciones.

6. Tratamiento antitrombótico

Los pacientes ingresados por infección COVID -19 presentan un riesgo de eventos trombóticos, tanto por su condición de paciente ingresado (valoración riesgo Enfermedad tromboembólica escala PADUA) como por la propia infección por COVID-19 (trombosis pulmonar). Se estima en la actualidad una incidencia entre 8-10% en el paciente ingresado y hasta un 30% en el paciente crítico.(42,43)

En el momento actual no existe un esquema validado en cuanto a la dosis y al momento de aplicación de las HBPM aunque sí que se han formulado numerosas recomendaciones sobre su uso en pacientes con Covid-19. En este contexto y tras revisar la evidencia disponible, la Comisión de Enfermedad Tromboembólica del Hospital Clínico Universitario plantea el siguiente escenario de uso de HBPM basadas en las recomendaciones de la SETH (**Tabla 3 y Tabla 4**).

| Gravedad | Condicionantes | Recomendación | Observaciones |
|--------------------|---|---------------------------|---|
| Leve | <ul style="list-style-type: none"> SIN otros factores de riesgo de ETEV SIN datos analíticos de mal pronóstico* | No HBPM | |
| | <ul style="list-style-type: none"> CON otros factores de riesgo de ETEV CON datos analíticos de mal pronóstico | HBPM profiláctica | |
| Moderada/ Grave | | HBPM profiláctica | |
| Paciente crítico | <ul style="list-style-type: none"> DD > 3000 y elevación de reactantes de fase aguda | HBPM dosis intermedias | Volver a HBPM profiláctica cuando DD < 3000 Valoración de riesgo hemorrágico |
| Cualquier gravedad | <ul style="list-style-type: none"> Si existen otras indicaciones de anticoagulación | HBPM a dosis terapéuticas | Valoración de riesgo hemorrágico |

Tabla 3. Indicación de agentes anticoagulantes en pacientes con Covid-19. * DD > 1000 ng/mL FEU; PCR > 50 mg/L; Linfopenia < 1000/mm³; Ferritina > 500; Repercusión sintomática

| | | |
|--------------------------------|--|--|
| Profilaxis^{‡‡} | < 80 Kg | <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 40/24h sc Bemiparina 3.500/24h sc |
| | 80-100 kg | <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 60/24h sc Bemiparina 5.000/24h sc |
| | > 100 Kg | <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 40/12h sc |
| | I. renal (Cl _{creat} ≤30 ml/min) | <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 20/24h sc Bemiparina 2.500/24h sc |
| Dosis intermedia | <ul style="list-style-type: none"> Elevación significativa de biomarcadores^{§§} Antecedentes de ETEV o trombosis arterial | <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 1 mg/Kg /24h Si I. renal (≤ 30 ml/min): Enoxaparina 0.25 mg/Kg/12h |
| Dosis terapéuticas | <ul style="list-style-type: none"> ETEVE documentada o alta sospecha Disociación DD / reactantes (UCI)^{***} | <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 1 mg/Kg/12h sc Bemiparina según peso: <ul style="list-style-type: none"> < 50 Kg: 5.000 U/24h sc 50-70 Kg: 7.500 U/24h sc 70-100 Kg: 10.000 U/24h sc >100 Kg: 115 U/Kg/peso/24h sc |

Tabla 4. Esquema de dosificación de HBPM

^{‡‡} La duración propuesta para la profilaxis de ETEV en pacientes Covid-19 es de 14 días tras el alta, pero esta duración debe individualizarse teniendo en cuenta las circunstancias de cada paciente.

^{§§} De una manera orientativa: PCR>150, DD>3000 ng/mL FEU, ferritina>1000, IL6>40, linfocitos<600

^{***} Elevación de DD por encima de 3.000 en paciente críticamente enfermo en el contexto de un descenso del resto de los reactantes de fase aguda

A continuación se resumen **algunas recomendaciones generales sobre el tratamiento antitrombótico** en pacientes con Covid-19:

- En pacientes con fibrilación auricular, debido al alto potencial de interacciones medicamentosas con los tratamientos antivirales, en los pacientes que requieran tratamiento para Covid-19 que estén recibiendo previamente tratamiento con un anticoagulante oral directo [dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), edoxaban (Lixiana®), Apixaban (Eliquis®) o con un antagonista de la vitamina K (warfarina (Aldocumar®) o acenocumarol (Sintrom®)] habrá que considerar sustituirlo por HBPM, si las interacciones son clínicamente significativas o bien no se recomienda la administración conjunta. (anexo interacciones si os parece oportuno)
- En pacientes con fibrilación auricular que sean dados de alta deberán de reiniciar de forma ambulatoria su tratamiento anticoagulante habitual.
- En paciente con tratamiento previo con anticoagulante oral por ETEV que ingresa en hospital se recomienda paso a HBPM
- En pacientes diagnosticados de ETEV durante el ingreso hospitalario deberán mantener el tratamiento con HBPM tras el alta hospitalaria hasta remitir a consulta de Hemostasia
- El tratamiento con antiagregantes NO contraindica el uso profiláctico de heparina.
- En mujeres que tomen anticonceptivos hormonales combinados, se recomienda su suspensión temporal salvo prescripción ginecológica.
- En caso de pacientes gestantes o puérperas con Covid-19 es preciso tener en cuenta circunstancias adicionales para individualizar las decisiones sobre terapia antitrombótica (profilaxis / tratamiento) por lo que se recomienda contactar con el Servicio de Obstetricia y Hematología.(44)
- Al alta se deben dar instrucciones a los pacientes sobre medidas no farmacológicas para prevenir ETEV. Por ejemplo: "Es recomendable moverse y realizar ejercicio aeróbico por su zona de aislamiento. Se debe procurar no permanecer de pie o sentado de forma prolongada. Es recomendable realizar ejercicios de flexoextensión de las piernas y movimientos circulares con los pies no cruzar las piernas mientras se esté sentado. Cambiar de posición durante el día cada 30 minutos aproximadamente".
- No se recomienda hacer seguimiento al alta hospitalaria mediante determinación de DD.
- El tratamiento anticoagulante o antiagregante NO CONTRAINDICA la administración de la vacuna contra COVID-19, se recomienda seguir las instrucciones publicadas por la SETH.(45)

6. Soporte respiratorio

6.1. Oxigenoterapia

- **Indicación:** si $SaO_2 < 92\%$ aire ambiente con el objetivo de mantener $SaO_2 \geq 90\%$.
- **Precaución:** Si **hipercapnia** puede aumentar hipoventilación significativamente
- Siempre que sea posible el paciente llevará además **mascarilla quirúrgica**.






| Dispositivo / sistema | | Flujo (litros) | FiO ₂ máxima | Comentarios |
|--------------------------------|---|----------------|-------------------------|---|
| Gafas nasales |  | 1-6 | 0.35-0.45 en tráquea | |
| FiltaMask™ |  | 15 | 0.5 | <ul style="list-style-type: none"> • Especialmente indicado en pacientes con mucha tos • Disponibilidad limitada. |
| Reservorio |  | 15 | 1 | |
| Mapleson tipo C |  | 15 | ¿100? | <ul style="list-style-type: none"> • Aporta oxígeno a alto flujo sin FiO₂ exacta con generación de PEEP • Muy accesible (NMLH) • Terapia puente (efecto tratamiento, traslado UCI...) |
| Alto flujo con cánulas nasales |  | 50 | 100 | <ul style="list-style-type: none"> • Aporta oxígeno a alto flujo y genera cierta PEEP. • Permite conocer FiO₂ exacta. • Utilización en habitaciones con monitorización adecuada (Plantas 10 y 13) |

Tabla 5. Dispositivos para oxigenación de pacientes con Covid-19

6.2. Ventilación mecánica no invasiva

Precaución:

- ¡Uso desaconsejado por generación de aerosoles!
- Indicar en pacientes muy seleccionados y utilizando siempre las medidas de prevención oportunas
- Considerar traslado a UCRI/UCI
- Es necesario monitorización en una hora

Indicación:

- PaFi: $100 < PaO_2/FiO_2 < 200$
- Ausencia de fallo multiorganico

Modalidades:

- **Insuficiencia respiratoria hipoxémica:** preferible usar modo CPAP con presiones máximas tolerables por el paciente (máximo 15 cmH₂O)
- **Insuficiencia respiratoria global:** usar modo BiPAP con presión de soporte de al menos 8 cmH₂O

Pacientes con soporte respiratorio domiciliario

- **CPAP por SAHS:** suspender tratamiento
- **BiPAP por otras indicaciones (SAHS, SHO, etc...):** individualizar en cada caso

Avisar a Neumología para valoración y ajuste de tubuladuras

6.3. Decúbito prono activo⁺⁺⁺

Es una posición que puede incrementar significativamente la SatO₂ pero no está exenta de riesgos. Por este motivo debe utilizarse en pacientes muy seleccionados, que deben ser vigilados monitorizados.

Precaución: No debe demorar la intubación orotraqueal, si indicada

Criterios (ambos):

- PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg que requieren FiO₂ ≥ 0,5 + PEEP
- Paciente consciente, colaborador y con buena movilidad

Duración: Debe realizarse en ciclos de 2 horas

- Válido también el decúbito lateral

Contraindicaciones:

- Obesidad
- Cirugía abdominal reciente
- Embarazo 2-3er trimestre

⁺⁺⁺ La posición en decúbito lateral también puede resultar de utilidad

Instrucciones

La posición final del paciente es la del “nadador” (Fig. 3):

- Colocar suavemente los brazos en una postura de nadador de modo que el brazo que se encuentra hacia arriba esté en una posición neutral sobre la cabeza y el brazo hacia abajo esté paralelo al cuerpo en una posición de confort
- Cuando el brazo esté en posición hacia arriba, mantenga el hombro en una posición neutral y el codo a 90 grados para evitar la hiperextensión del hombro.
- Colocar una almohada para flexionar las rodillas y permitir que los pies cuelguen en un ángulo de 90 grados.
- El paciente debe colocarse de modo que la presión se minimice sobre el abdomen. Esto permite el movimiento del diafragma y mejora la expansión basal de los pulmones.
- También debe evitarse la presión sobre el canal femoral. En la mujer, se debe considerar permitir una posición cómoda para los senos, y en los hombres para evitar la presión sobre los genitales.

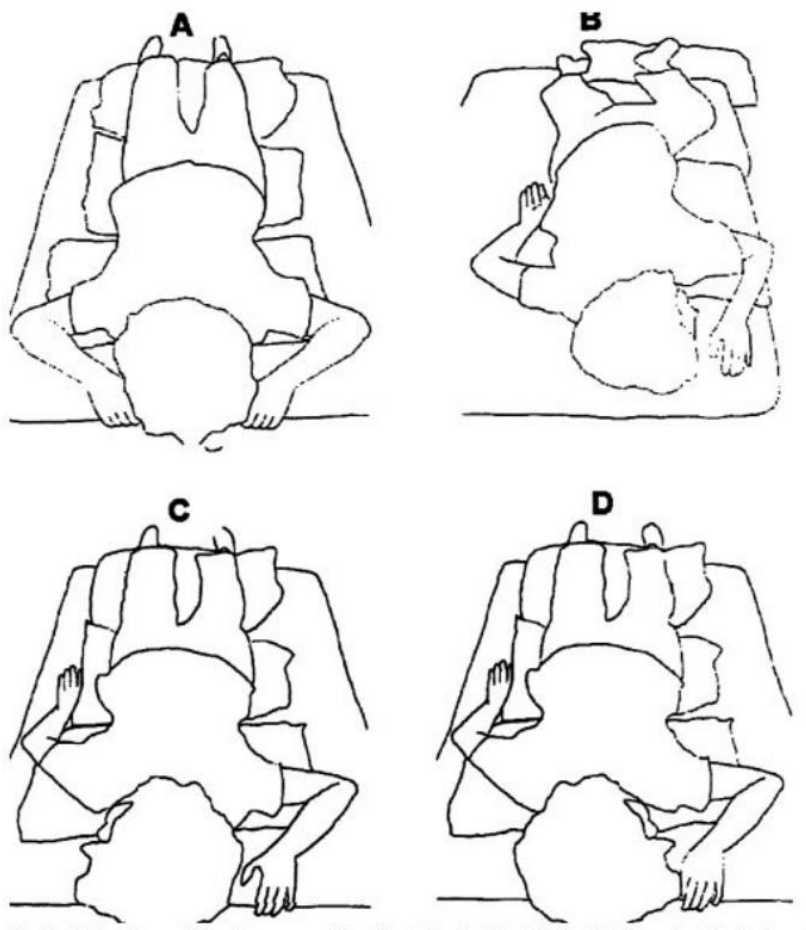


Figura 1. Ejemplos de posición en decúbito prono para pacientes con Covid-19

7. Referencias

1. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 May 6;
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 21 [cited 2020 May 28];NEJMoa2015432. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2015432>
3. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 28];39:405–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
4. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569–78.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 5 [cited 2021 Jan 9];383(19):1813–26. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
6. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2020 Sep 2]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32821939>
7. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 2 [cited 2021 Jan 9];NEJMoa2023184. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184>
8. Papel del remdesivir en pacientes con Covid-19 – SEIMC – COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://covid19.seimc.org/index.php/papel-del-remdesivir-en-pacientes-con-covid-19/>
9. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Kenneth Baillie J, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. 2014;
10. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv*. 2020 May 14;2020.05.12.20099879.
11. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv*. 2020 May 22;2020.05.20.20102236.
12. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-2 Month Experience. *medRxiv* [Internet]. 2020 Aug 12 [cited 2020 Sep 2];2020.08.12.20169359. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>

13. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 3 [cited 2020 Jun 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492084>
14. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, Den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2020 Jul 7];2020.07.01.20139857. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>
15. Avendaño-Solà C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Ruiz-Antorán B, Malo de Molina R, Torres F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial Authors. [cited 2020 Sep 12]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444>
16. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *medRxiv* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2020 Sep 12];2020.09.03.20187252. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20187252>
17. Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P, Beruto M V., Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 24 [cited 2021 Jan 9]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031304>
18. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2021 Jan 9];NEJMoa2033700. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2033700>
19. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2020 Sep 4]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694>
20. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2020 Aug 7];NEJMoa2021436. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
21. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2020 Sep 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876697>
22. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2020 Sep 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876689>
23. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2020 Sep 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876695>

24. Dexamethasone for COVID-19-Preliminary Report Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19-Preliminary Report RECOVERY Collaborative Group*. [cited 2020 Jul 7]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
25. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080017>
26. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Oct 21 [cited 2020 Oct 22];NEJMoa2028836. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028836>
27. Roche(Press Release). Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia [Internet]. [cited 2020 Aug 7]. Available from: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>
28. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19-Preliminary report The REMAP-CAP Investigators Author and Group Information Writing Committee: Corresponding Author. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 7 [cited 2021 Jan 9];2021.01.07.21249390. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>
29. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jan 7 [cited 2021 Jan 9];384(1):20–30. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2030340>
30. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080005>
31. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jan 9];181(1):32–40. Available from: <https://jamanetwork.com/>
32. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Jan 9]; Available from: </pmc/articles/PMC7644182/?report=abstract>
33. Sanofi and Regeneron’s Kevzara fails in Phase III Covid-19 trial [Internet]. [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/kevzara-us-covid19-trial-data/>
34. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Aug 7];2(7):e393–400. Available from: www.thelancet.com/
35. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory

- distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Aug 7];2(6):e325–31. Available from: www.thelancet.com/rheumatologyVol
36. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 11 [cited 2021 Jan 9];NEJMoa2031994. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031994>
 37. Rabbani AB, Parikh R V, Rafique AM. Colchicine for the Treatment of Myocardial Injury in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-An Old Drug With New Life? *JAMA Netw open* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Jul 7];3(6):e2013556. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32579190>
 38. Devereaux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Jul 7];3(6):e2013136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32579195>
 39. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Benatti MN, Rezek UC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *medRxiv* [Internet]. 2020 Aug 12 [cited 2020 Oct 2];2020.08.06.20169573. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.06.20169573>
 40. Li T, Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. [cited 2020 May 28]; Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/7/3/ofaa102/5810740>
 41. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 28]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>.
 42. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 14];46(7):763–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882719/>
 43. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Jan 14];4(7):1178–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043231/>
 44. Documento técnico Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. Cent Coord Alertas y Emergencias Sanit Dir Gen Salud Pública, Calid e Innovación Minist Sanidad [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14];1–32. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf
 45. Vacunas frente a COVID-19 en pacientes con tratamiento anticoagulantes o trastornos hemorrágicos - Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.seth.es/index.php/noticias/noticias/notas-de-prensa/1733-vacunas-frente-a-covid-19-en-pacientes-con-tratamiento-anticoagulantes-o-trastornos-hemorragicos.html>

Anexo I. Seguimiento de los pacientes hospitalizados con Covid-19

El seguimiento de los pacientes ingresados con Covid-19 es fundamental para realizar modificaciones terapéuticas y por lo tanto deben ser individualizados. La monitorización siempre debe ser clínica y, ocasionalmente, analítica y radiológica.

La **monitorización clínica** debe considerar, entre otros:

- La evolución de la situación respiratoria y hemodinámica, así como de los datos clínicos relacionados con la respuesta inflamatoria y el control sintomático.
- El despistaje de complicaciones derivadas del tratamiento
- Procesos patológicos coexistentes o añadidos. Entre otros, trombosis venosa profunda/TEP, insuficiencia cardíaca, sobreinfección nosocomial / oportunista

Se debe plantear monitorización **analítica y radiológica** en pacientes con:

- Neumonía grave
- Neumonía leve-moderada con evolución no favorable
- Síndrome viral primario grave.

Monitorización analítica

Se debe considerar reevaluación analítica a las 24-48h del ingreso en los pacientes anteriormente indicados considerando:

- **Parámetros biológicos relacionados con la infección/inflamación y de afectación de órganos:** Hemograma, bioquímica básica, GOT, GPT, LDH, CPK, PCR, PCT (si sospecha de infección bacteriana) y coagulación dímero. Todos estos parámetros están incluidos en el perfil "Neumonía +", que se solicita como analítica urgente.
- **IL-6:** La determinación de IL-6, especialmente importante en las fases iniciales, debe solicitarse añadiendo una nueva petición sobre la solicitud del perfil "Neumonía +"
- **Otros parámetros según sospecha clínica** (p. ej. troponina, NT-proBNP)
- **Serología:** VIH, VHB, VHC y SARS-CoV-2 (IgG). Especialmente en pacientes que van a ser sometidos a tratamientos inmunosupresores.
- **Otras determinaciones microbiológicas:** según sospecha clínica

Monitorización radiológica

- No se debe realizar radiografía de tórax de control precoz en pacientes con evolución clínica favorable.
- Las pruebas radiológicas a solicitar dependen de la sospecha clínica. No obstante, ante una evolución respiratoria no favorable y antes de iniciar una escalada terapéutica puede ser conveniente descartar enfermedad tromboembólica venosa.

Anexo II. Ayuda al manejo de fármacos para el tratamiento de pacientes con Covid-19

1. Consentimiento informado

La mayoría de los fármacos que se emplean en el tratamiento de pacientes con Covid-19 no están aprobados para esta indicación (tenofovir, colchicina, tocilizumab, inmunoglobulinas), motivo por el que se **es necesario que el paciente otorgue su consentimiento informado**. Debido a las circunstancias epidemiológicas y para minimizar la posibilidad de transmisión de la infección este consentimiento puede ser verbal y deberá ser reflejado en la historia clínica.

2. Consideraciones para el uso de remdesivir

- **Dosis inicial:** 200 mg
- **Dosis de mantenimiento:** 100 mg/24h (durante 2-4 días más)
- **Duración total del tratamiento:** 3-5 días. Se puede suspender a partir del tercer día si estabilidad clínica: ausencia de fiebre y SatO₂ basal >94% sin taquipnea respirando aire ambiente o saturación similar a la situación basal durante al menos 24h
- Precisa **solicitud individualizada** como uso compasivo a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS (comprobar criterios de autorización actualizados con el Servicio de Farmacia).
- Para la solicitud, el médico responsable rellenará el formulario clínico Covid-19 en la historia clínica electrónica especificando los criterios exigidos por la AEMPS (confirmación microbiológica, presencia de neumonía/infiltrados pulmonares e hipoxemia significativa)
- Una vez relleno el formulario clínico se contactará con el Servicio de Farmacia para realizar la solicitud a través de la aplicación telemática de medicamentos en situaciones especiales, aportando información correspondiente (formulario clínico Covid-19), indicando teléfono directo de contacto del médico responsable y del Servicio de Farmacia
- **Criterios de inclusión:**
 - Hospitalización
 - Infección grave por Covid-19
- **Criterios de exclusión / contraindicaciones:**
 - Pacientes con enfermedades avanzadas con una expectativa de vida inferior a 6 meses
 - Demencia moderada-grave
 - Duración de síntomas de Covid >7 días (criterio AEMPS)
 - Con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min no se recomienda su utilización a no ser que los beneficios superen a los riesgos. Remdesivir contiene betadex sulfobutileter que se elimina por vía renal y se acumula en

pacientes con función renal disminuida, lo que puede afectar negativamente a la función renal.

- Se desconoce si remdesivir necesita ajuste en caso de insuficiencia hepática, por lo que solo se recomienda su utilización cuando los beneficios superen a los riesgos.
- El tratamiento con remdesivir no se debe iniciar en pacientes con ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad al inicio. Se debe interrumpir el tratamiento con remdesivir en pacientes que presenten:
 - ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento con remdesivir. Se puede reanudar el tratamiento con remdesivir cuando la ALT sea < 5 veces el límite superior de la normalidad.

Q

- Elevación de la ALT junto con signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina o el índice internacional normalizado (INR)
- Debido a la escasa evidencia de beneficio en pacientes ya sometidos a ventilación mecánica y a la limitada disponibilidad, la AEMPS ha decidido no autorizar su inicio en pacientes que estén sometidos a ventilación mecánica / ECMO.
- **Normas de administración:**
 - Se dispensará preparado por el Servicio de Farmacia en un volumen total de 100-250 ml de SF, según presentación disponible en farmacia.
 - Debe administrarse vía IV en 30-120 min
 - La solución diluida es estable 4h a T^a ambiente y 24h en nevera.

3. Consideraciones sobre el uso de colchicina

La colchicina es un fármaco de administración oral que tiene una acción antiinflamatoria a través de diferentes mecanismos. Existe gran experiencia de uso en otras indicaciones muy prevalentes como la gota o menos como la pericarditis o síndrome postpericardiotomía y la fiebre mediterránea familiar.

- **Dosificación(38):** Dosis inicial 1,5 mg, seguidos de 0,5 mg a los 60 minutos y después 0,5 mg/12h hasta 21 días o hasta alta hospitalaria, según evolución y tolerancia digestiva.
- **Efectos adversos** (muchos de ellos son dosis dependientes):
 - Diarrea (frecuente)
 - Náuseas y vómitos (frecuente)
 - Aumento de transaminasas
 - Discrasias sanguíneas
 - Miopatía (especialmente si se usa de forma concomitante con otros fármacos miotóxicos)
- **Precauciones:**
 - Insuficiencia renal (riesgo de intoxicación). Cl_{creat} ≤ 50 ml/min: ajustar dosis. Cl_{creat} ≤ 30 ml/min: evitar
 - Uso concomitante con fármacos nefrotóxicos (riesgo de intoxicación)

- Uso concomitante con fármacos miotóxicos (fibratos, estatinas) y azitromicina
- Insuficiencia hepática
- Vigilar errores de interpretación de la pauta que puedan conducir a una intoxicación aguda, que es un cuadro de elevada morbimortalidad
- Vigilar interacciones, especialmente con fármacos que se metabolizan a través del sistema del citocromo (rifampicina, azoles, estatinas, macrólidos, ciclosporina...)

4. Consideraciones para el uso de tocilizumab

- **Dosis:**
 - 8 mg/kg peso hasta 800 mg.
 - Se puede valorar una segunda dosis a las 12-24h.
- **Criterios de exclusión / contraindicaciones:**
 - AST/ ALT x5 veces el LSN (está descrita hepatotoxicidad)
 - Neutrófilos <500/ mm³
 - Plaquetas <50000/ mm³
 - Asociación de sepsis de otra causa
 - Diverticulitis complicada o perforación intestinal
 - Infección cutánea actual
 - Tratamiento inmunosupresor o anti-rechazo
- No requiere ajuste en insuficiencia renal leve o moderada. Sin datos en insuficiencia renal severa.
- Requiere suspensión previa de INF β -1b.
- **Solicitar durante ingreso serología VIH y VHB** (incluido HBsAg y Anti-HBc)
- **Normas de administración**
 - Se dispensará preparado por el Servicio de Farmacia en un volumen total de 100 ml de SF.
 - Administrar vía IV en 1 hora
 - La solución diluida es estable 4h a T ambiente y 24h en nevera.

5. Consideraciones sobre el uso de baricitinib

- **Dosis:**
 - **Dosis estándar:** 4 mg/día (vía oral)
 - **Dosis si Cl_{creat} entre 30 y 60 ml/min:** 2mg/día (vía oral)
- **Duración:**
 - **Durante 14 días** (duración máxima) o hasta el alta.
- **Contraindicaciones:**
 - AST/ ALT x 1.5 veces el LSN (está descrita hepatotoxicidad)
 - Asociación de sepsis o infecciones activas de otro tipo

- Embarazo / gestación

6. Prescripción de IECA/ARA2

No hay evidencia suficiente para retirar de forma sistemática IECAs o ARA2 en pacientes con COVID-19.

Anexo IV. Miembros del Grupo de Trabajo

- Beatriz Amores (Servicio de Urgencias)
- Mercedes Arenere (Servicio de Farmacia)
- José Luis Cabrerizo (Servicio de Medicina Interna)
- José María Ferreras (Servicio de Urgencias)
- María Galindo (Servicio de Farmacia)
- Borja Gracia (Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Autoinmunes)
- Pilar Luque (Servicio de Medicina Intensiva)
- Olga Gavín (Servicio de Hematología)
- Jesús Guzmán. (Servicio de Neumología)
- José Morales (Servicio de Neumología)
- José Ramón Paño (Servicio de Enfermedades Infecciosas)
- Ana Pascual (Servicio de Medicina Intensiva)
- José Luis Sierra (Servicio de Enfermedades Infecciosas)
- Carla Toyas (Servicio de Medicina Interna)