

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

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

| Síndrome  | 1. Tratamiento estándar recomendado  | 2. Tratamiento experimental aprobado en el hospital                                     | Comentarios   |
|---|--|---|---|
| <b>Infección respiratoria alta SIN neumonía</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En general manejo ambulatorio</li> <li>- Evaluación individual de ancianos, pacientes con comorbilidad grave y/o inmunosupresión y/o con factores de mal pronóstico (a) por si requieren ingreso</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento sintomático</li> <li>- Valoración individual de la profilaxis con heparina siguiendo las recomendaciones de la tabla 1 y el anexo 1 para embarazadas</li> <li>- <b>Considerar tratamiento con budesonida 800 ug/12 h. en aerosol durante 14 días en mayores de 65 años; y en mayores de 50 años con comorbilidades de riesgo, como tratamiento sintomático de elección para los pacientes ambulatorios con síntomas respiratorios floridos (tos o disnea).</b></li> <li>- Ver las nuevas opciones de tratamiento en pacientes seleccionados en la tabla 2</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ninguno disponible en la actualidad</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No está indicado el uso de antibióticos</li> <li>- Seguimiento telefónico coordinado por Atención Primaria.</li> <li>- Aquellos pacientes ambulatorios con inmunosupresión grave serán revisados por el equipo hospitalario de TELECOVID.</li> <li>- Teléfono de teleconsulta CORONAVIRUS-HUVR (607408)</li> </ul> |

- a) **Factores de riesgo asociados a peor pronóstico:** sexo varón; edad >75 años; inmunodepresión (pacientes trasplantados, oncohematológicos o con enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias bajo terapia inmunomoduladora); cirrosis hepática; índice de masa corporal >30 kg/m<sup>2</sup>; SpO<sub>2</sub> baja ajustada por edad (≤90% en pacientes >50 años y ≤93% en pacientes ≤50 años); frecuencia cardíaca ≥100 lpm; neutrófilos >7.500/μL; linfocitos <1.000/μL; plaquetas <150.000/μL; dímero-D >500 ng/mL; lactato deshidrogenasa ≥250 U/L y proteína-C reactiva ≥ 100 mg/L.
- Añadir como factores de riesgo: NO VACUNACIÓN y vacunación incompleta.

| Síndrome                           | 1. Tratamiento estándar recomendado   | 2. Tratamientos experimentales   | Comentarios  |
|------------------------------------|---|--|--|
| Neumonía leve-moderada (SatO2>94%) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En general, ingreso hospitalario durante al menos 48 horas</li> <li>- En pacientes seleccionados se puede realizar un manejo ambulatorio monitorizado por TELECOVID (a)</li> <li>- El tratamiento antibiótico empírico NO está recomendado en la COVID-19</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluar inclusión en ensayo clínico <b>NEPTUNO (ANEXO 2)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Criterios de evaluación inicial:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paciente que ingresa con infección por SARS-CoV-2</li> <li>▪ Con menos de 10 días de síntomas</li> <li>▪ Independiente para ABVD</li> <li>▪ Que no precise a su llegada AFN/VM</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Valoración techo terapéutico al ingreso, y en su caso si fuera candidato a ingreso en UCI</li> <li>- En el caso de cumplir los criterios para manejo ambulatorio avisar a TELECOVID para seguimiento</li> </ul> |
|                                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tratamiento sintomático</li> <li>2) Enoxaparina profiláctica (b)</li> </ol>   |  |  |

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

1. Ausencia de comorbilidad (Diabetes, insuficiencia renal, cirrosis, EPOC, inmunodepresión, obesidad, embarazo...)
2. Edad inferior a 50 años
3. Buen estado general, constantes normales y ausencia de cualquier otra condición clínica que recomiende su ingreso en el hospital (ej. mal estar general, fiebre persistente, vómitos...)
4. Ausencia de cualquiera de los factores de riesgo (a) recogidos en el pie de la tabla previa.
5. Capacidad para realizar un seguimiento telefónico diario y manejo adecuado del pulsioxímetro. A todos ellos se les facilitará un pulsioxímetro con las instrucciones de manejo.
6. Aceptación por parte del paciente tras informarle de los riesgos y beneficios.

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

- (b) Ver tabla 1 y anexo 1 para embarazadas

| Síndrome                                | 1. Tratamiento estándar recomendado   | 2. Tratamiento experimental   | Comentarios  |
|---|---|---|--|
| Neumonía grave (SatO <sub>2</sub> ≤94%) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingreso hospitalario (planta vs UCI)</li> <li>- Soporte respiratorio individualizado (a)</li> <li>- El tratamiento antibiótico empírico NO está recomendado en la COVID-19 (b)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluar inclusión en ensayo clínico <b>NEPTUNO (ANEXO 2)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Criterios de evaluación inicial:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paciente que ingresa con infección por SARS-CoV-2</li> <li>▪ Con menos de 10 días de síntomas</li> <li>▪ Independiente para ABVD</li> </ul> </li> <li>○ Que no precise a su llegada TAF/IOT</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Valoración de ingreso en UCI y de techo terapéutico al ingreso.</li> <li>- El tratamiento con esteroides en el <b>embarazo</b> es el siguiente:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) En caso de NO precisar maduración pulmonar:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prednisolona oral 40 mg al día o metilprednisolona iv. 40 mg al día</li> </ul> </li> <li>b) En caso de precisar maduración pulmonar (24+0 a 33+6 semanas):                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexametasona 6 mg/im. cada 12 horas durante 48 horas y posteriormente continuar con las pautas indicadas en el apartado anterior (1) hasta completar 7 -10 días de tratamiento total.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- En los casos en los que esté indicado administrar remdesivir, administrar antes dexametasona.</li> <li>- <b>En pacientes inmunodeprimidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) (Re)Introducir profilaxis con cotrimoxazol si tratamiento con esteroides a dosis altas.</li> <li>b) En pacientes con TOS, monitorizar la carga viral CMV semanalmente.</li> <li>c) En pacientes con AFN monitorizar AGA en suero semanalmente</li> </ul> </li> </ul> |
|   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) DEXAMETASONA (b)</li> <li>2) REMDESIVIR (b)</li> <li>3) ENOXAPARINA (b)</li> <li>4) TOCILIZUMAB:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>De inicio</b> junto con dexametasona en pacientes que requieren AFN o VM</li> <li>○ <b>Añadir</b> si después de 48-72 h de tratamiento con dexametasona no hay datos clínicos ni analíticos de mejoría.</li> </ul> </li> </ol> |   |  |

- a. En general el objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar saturaciones de O<sub>2</sub> entre el 95-96% evitando tanto la hipoxemia como la hiperoxigenación
- b. Los detalles del tratamiento están recogidos en la tabla 1 y en el anexo 1 para embarazadas

**TABLA 1. Dosis y contraindicaciones de los tratamientos recomendados**

| Fármacos antivirales                                     | Dosificación  | Insuficiencia renal                   | Precauciones  |
|--|---|---------------------------------------|---|
| <b>Remdesivir</b><br>Duración tratamiento: 5 días        | - Día 1: 200 mg iv cada 24h<br>- Día 2-5: 100 mg iv cada 24h<br>Indicado solo si se encuentra en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas.<br>Ver criterios inclusión/exclusión de la AEMPS (a)<br>En los casos en los que esté indicado administrar remdesivir, administrar antes dexametasona  | Contraindicado si FG $\leq 30$ mL/min | Principal efecto adverso: hipotensión tras la infusión<br><b>Contraindicaciones para su uso son las siguientes:</b><br>(1) Evidencia de fallo multiorgánico<br>(2) Necesidad de vasopresores para mantener tensión arterial<br>(3) Niveles de ALT por encima de 5 veces el límite normal<br>(4) FG $\leq 30$ ml/min o hemodiálisis  |
| Fármacos con actividad inmunomoduladora-antiinflamatoria | Dosificación  | Insuficiencia renal                   | Precauciones/comentarios  |
| <b>Dexametasona</b><br>Duración tratamiento: 7-10 días   | Estándar: 7.2 mg/i.v. cada 24 horas al inicio. Tras la mejoría es posible pasar a la vía oral 6 mg cada 24 horas.<br>En casos seleccionados con alguno de los siguientes criterios, valorar dosis de dexametasona de 14,4 mg/iv/día:<br>- Pacientes con obesidad.<br>- Pacientes que ya hacían uso crónico de esteroides antes del ingreso a dosis de prednisona >10mg/día (en los que la dosis estándar de dexametasona no supone un incremento significativo de su dosis habitual). | No ajuste de dosis                    | Por su elevada biodisponibilidad, la vía oral es la de elección. En los pacientes graves y en aquellos pacientes con imposibilidad de ingesta oral se utilizará la vía intravenosa.<br>A diferencia de la presentación oral, la formulación <b>IV</b> se comercializa en forma de dexametasona <b>FOSFATO</b> , donde cada vial de 7.2 mg corresponde a 6 mg de dexametasona <b>BASE</b> (la dosis estudiada en el EC RECOVERY, que soporta la evidencia en el uso de este fármaco) |

|                              |  |   |  |
|------------------------------|--|---|--|
|                              | - Pacientes que requieren iniciar TAFN (además de tocilizumab).<br>(The COVID STEROID 2 Randomized Trial. JAMA. 2021 doi: 10.1001/jama.2021.18295)   |   |  |
| <b>Tocilizumab</b>           | <b>Dosis única de 8 mg/kg IV (máximo 800mg)</b><br>Menos de 60 Kg: 400 mg<br>60-69 kg: 500 mg<br>70-95 kg: 600 mg<br>Más de 95 kg: 800 mg<br><b>Segunda dosis.</b> Excepcionalmente, en casos muy seleccionados, se puede valorar una segunda dosis en aquellos pacientes que progrese el deterioro clínico con marcadores biológicos de hiperinflamación mantenida y en ausencia de otra causa que lo explique (su aprobación debe acordarse con el Servicio de Farmacia y el coordinador responsable de cada Unidad). Esta se administrará a las 48 h +/-24 h. | FG ≥30mL/min<br>no ajuste<br><br>FG<30mL/min<br>no estudiado  | <b>Contraindicaciones para su uso son las siguientes</b><br>(1) AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad.<br>(2) Neutrófilos < 500 cell/μL<br>(3) Plaquetas < 50.000 cell/μL<br>(4) Sepsis activa por otros patógenos que no sean COVID-19<br>(5) Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico<br>(6) Diverticulitis complicada o perforación intestinal<br>- Mantener un elevado nivel sospecha reactivación de TB latente.<br>- Determinación de marcadores de hepatitis B<br>En los pacientes con contraindicación para el uso de tocilizumab consultar la posible indicación de baricitinib <i>off label</i> |
| <b>Budesonida en aerosol</b> | <b>Budesonida 800 ug/12 h. en aerosol</b> administrado con cámara durante 14 días (Yu LM et al. Lancet 2021; 398: 843–55)  |   | Considerar en mayores de 65 años; y en mayores de 50 años con comorbilidades de riesgo como tratamiento sintomático de elección para los pacientes ambulatorios con síntomas respiratorios floridos (tos o disnea).  |
| <b>Fármacos adyuvantes</b>   | <b>Dosificación</b>  | <b>Insuficiencia renal</b>  | <b>Precauciones</b>  |
| <b>Heparina</b>              | Todo paciente ingresado, una vez descartados factores de riesgo hemorrágicos o trombocitopenia severa (<25000), debe recibir profilaxis con <b>HBPM sc ajustada a peso:</b><br><b>&lt; 80 kg:</b> enoxaparina 40 mg/24h ó bemiparina 3500 UI/24h   | <b>Si FG &lt; 30 mL/min</b><br><br>50% de la dosis teórica por peso y se ajustará para un nivel de aXa de 0.3-0.6 U/m | - Al alta a domicilio, si el paciente no tiene factores de riesgo hemorrágico, mantener profilaxis con HBPM durante 7-14 días.<br>- En los pacientes en los que persistan otros factores de riesgo de ETEV se debe individualizar el beneficio-riesgo de extender la profilaxis hasta 4-6 semanas.   |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  | <p><b>80-100 kg:</b> enoxaparina 60 mg/24h ó bemiparina 5000 UI/24h<br/> <b>100 kg:</b> enoxaparina 80 mg/24h.<br/>         Se iniciará desde el área de Urgencias, adaptando en planta la hora de administración (7:00-9:00h am) por si requiriese controles de antiaXa.<br/> <b>Indicaciones antiaXa:</b> Embarazo; insuficiencia renal y obesidad<br/>         En pacientes hospitalizados, con infección por SARS-CoV-2 no crítica, y con factores de riesgo de trombofilia y DDD elevados (&gt;2 veces valor normal), valorar anticoagulación con heparina (The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. NEJM 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2105911)</p> |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En pacientes en los que se decida manejo ambulatorio, con antecedentes personales o familiares de trombofilia o cuando preveamos inmovilidad por su situación clínica, deberían recibir también heparina profiláctica.</li> <li>- En los pacientes que hayan padecido ETEV atribuida a la infección por SARS-CoV2, al alta se recomienda mantener anticoagulación con HBPM al menos 3 meses. La valoración de paso a ACOs, se realizará en consultas de ETEV (Neumología). Si estaban previamente anticoagulados por otra condición, podrán ser dados de alta con su pauta habitual de tratamiento.</li> <li>- Las recomendaciones de profilaxis con heparina para mujeres embarazadas y en el puerperio se recogen en el anexo 1.</li> </ul> |
|--|--|--|--|

a) **Criterios para uso de remdesivir de la AEMPS:** se consideran **candidatos a recibir tratamiento con remdesivir** los pacientes con neumonía grave por COVID-19 que cumplan todos los criterios siguientes:

- Pacientes adultos y adolescentes de edad  $\geq 12$  años y peso  $\geq 40$  Kg
- Pacientes con necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo (gafas nasales o mascarilla simple, con o sin reservorio).
- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que lleven un máximo de 7 días de síntomas o **con viremia**
- Pacientes con más de 80 años y/o con una inmunosupresión grave.
- Pacientes con enfermedad definida con un mínimo de dos de los tres criterios siguientes:
  - Frecuencia respiratoria  $\geq 24$  rpm
  - SpO2 <94% en aire ambiente
  - Cociente presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO2/FiO2) < 300 mmHg

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

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

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

**TABLA 2. Nuevos tratamientos autorizados por la AEMPS (28/12/21)**

Ver: (Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 (por orden de priorización))

| CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES  | OPCIONES  | Comentarios   |
|--|---|---|
| <p>Pacientes que cumplan los <b>siguientes criterios</b>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Muy alto riesgo de progresión a infección grave por SARS-CoV-2, definidos por:<br/>(Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde el TPH. - Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de dos años o con tratamiento inmunosupresor para eventos de rechazo). - Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal. - Personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de rituximab) fármacos anti CD20 o Belimumab);</li> <li>2. Infección reciente (&lt;5 días)</li> <li>3. Infección sin neumonía o con neumonía leve-moderada.</li> </ol> <p>La aplicación práctica de estos criterios se limita a los pacientes que cumplan los criterios definidos previamente, 1,2 y 3, y que estén ingresados en el hospital por otro motivo, desarrollando COVID nosocomial.</p> | <p>En estos pacientes las opciones de tratamiento son dos, elegir según criterio específico y disponibilidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Remdesivir</b> x 3 días en régimen de hospitalización 200 mg iv el día 1, seguidos de 100 mg/iv los días 2 y 3. La presencia de viremia será otro criterio a favor de este tratamiento y servirá como guía para la duración.</li> <li>2. <b>Sotrovimab</b> 1 dosis 500 mg una dosis en pacientes con anticuerpos frente al SARS-CoV-2 negativos. El tratamiento se realizará en régimen de hospitalización.</li> </ol> | <p>La solicitud se realizará siguiendo el procedimiento establecido por la Unidad Clínica de Farmacia</p> |

**TABLA 4. Controles de constantes y de pruebas complementarias de rutina durante el ingreso hospitalario**

|                          | Constantes y pruebas complementarias  |
|--------------------------|---|
| <p><b>Al ingreso</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. FC, FR, TA y SatO2 cada 8 h.</li> <li>2. Rx PA/L de tórax; analítica: perfil COVID; Serología VHB, VHC y VIH; PCR frente al SARS-CoV-2</li> <li>3. Serología SARS-CoV-2 a potenciales candidatos al tratamiento con anticuerpos monoclonales, que incluyen aquellos pacientes que cumplen los siguientes criterios:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Infección reciente (&lt;5 días) desde el inicio de los síntomas y</li> <li>b. Alto y muy alto riesgo de desarrollar formas graves de infección por SARS-Cov-2:</li> </ol> </li> </ol> |

|                           |   |
|---------------------------|---|
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Cualquier enfermedad que estén recibiendo anti-CD20 (rituximab u otros).</li> <li>ii. Receptores de trasplante de órgano sólido; receptores de trasplante alogénico; tratamiento con CART-T</li> <li>iii. Inmunosupresión profunda a las inmunodeficiencias primarias graves y humorales secundarias</li> </ul> |
| <b>Durante el ingreso</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>4. FC, FR, TA y SatO2 cada 8 h. si pacientes estables</li> <li>5. Perfil COVID-19 cada 72 h en pacientes estables</li> </ul>   |
| <b>Al alta</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>6. Perfil COVID-19</li> </ul>  |

**ANEXO 1. RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL EMBARAZO (1)**

1. A todas las mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2 se les debe evaluar el riesgo de tromboembolismo venoso (TV) y se les debe prescribir profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) según sea el riesgo de TV y la gravedad de la COVID-19.
2. Las embarazadas asintomáticas o con infección leve no hospitalizadas deben ser valoradas de forma individual si tienen factores de riesgo clásicos de TV para aconsejar o no profilaxis con HBPM. En caso de aconsejarla será durante la enfermedad aguda y 7 días tras la recuperación.
3. En las embarazadas que ingresan en el hospital se debe recomendar profilaxis con HBPM, a menos que se espere el nacimiento dentro de las 12 horas o haya riesgo significativo de hemorragia.
4. En las embarazadas con complicaciones graves de COVID-19, la dosificación de la HBPM se realizará tras la valoración individual de la paciente.
5. Tras el alta hospitalaria, se les recomendará continuar la profilaxis con HBPM durante 10 días. La duración será más larga en las mujeres con comorbilidad persistente.
6. A las mujeres que ingresan con COVID-19 dentro de las 6 semanas después del parto, se les debe ofrecer profilaxis con HBPM durante su ingreso y durante al menos 10 días después del alta. Se debe considerar extenderla hasta las 6 semanas postparto en las mujeres con una morbilidad significativa.
7. La dosis profiláctica de HBPM se ajustará al peso de la paciente según la siguiente distribución, y se aconseja realizar controles de antiaXa:
  - a. < 80 kg: enoxaparina 40 mg/24h ó bemiparina 3500 UI/24h
  - b. 80-100 kg: enoxaparina 60 mg/24h ó bemiparina 5000 UI/24h
  - c. 100 kg: enoxaparina 80 mg/24h.

(1) Adaptado de: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. "Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy" Version 14.2: Published Monday 6 December

## ANEXO 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ABIERTOS

### Ensayo clínico NEPTUNO

#### Criterios de inclusión:

1. Consentimiento informado firmado obtenido antes de iniciar cualquier procedimiento específico del estudio y el tratamiento del estudio.
2. Diagnóstico documentado de infección por SARS-CoV-2 confirmada, ya sea mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) cualitativa o prueba de antígenos practicada por un laboratorio local a partir del exudado oronasofaríngeo que se haya obtenido no más de 72 horas antes del tratamiento del estudio el día 1.
3. El paciente cumple con las características de la categoría 5 de la escala de progresión clínica de 11 puntos de la OMS (Apéndice 13); requiere hospitalización y oxigenoterapia mediante mascarilla o gafas nasales/cánula.
4. Un máximo de 10 días desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta el comienzo del tratamiento del estudio el día 1.
5. Varón o mujer de 18 años o más.
6. Función adecuada de la médula ósea, el hígado, el riñón y el metabolismo, definida según los análisis siguientes en el laboratorio local:
  - Cifra absoluta de neutrófilos de  $\geq 1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ )
  - Recuento de linfocitos de  $\geq 500/\text{mm}^3$  ( $0,5 \times 10^9/\text{l}$ )
  - Recuento plaquetario de  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  ( $100 \times 10^9/\text{l}$ )
  - Hemoglobina de  $> 9,0$  g/dl
  - Alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT) de  $\leq 3$  veces el límite superior de la normalidad (LSN)
  - Bilirrubina sérica de  $\leq 1$  vez el LSN
  - Aclaramiento de creatinina calculado de  $\geq 30$  ml/min (fórmula de Cockcroft-Gault)
  - Creatina fosfoquinasa (CPK) de  $\leq 2,5$  veces el LSN, salvo cuando el paciente haya tenido episodios recientes (es decir, en la última semana) de escalofríos o trauma. En ese caso, el nivel de CPK deberá ser  $\leq 5$  el LSN.
7. Estar de acuerdo en no participar en otro ensayo clínico intervencionista hasta el día 31.
8. Las mujeres con capacidad de procrear deben tener un resultado negativo en la prueba de embarazo en suero u orina hecha en el laboratorio local en el momento de la inclusión en el estudio y no deben estar en período de lactancia.
9. Las mujeres y los hombres con parejas fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento del estudio y en los 6 meses siguientes a la última administración de plitidepsin.

Los pacientes del grupo de control deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz en el momento que se indique en la ficha técnica autorizada de dicho anticonceptivo (resumen de características del producto [RCP] o prospecto). En el caso de que no se disponga de información sobre el medicamento autorizado, los pacientes del grupo de control deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante como mínimo una semana después de la finalización del estudio o en el momento en que se le indique conforme al criterio del investigador.

#### Criterios de exclusión:

1. Sujetos con alguna alteración en su estado de salud general por cualquier motivo antes del momento basal (es decir, en el mes anterior), excepto la COVID-19, que necesiten ayuda para sus actividades diarias (índice de Barthel  $< 90/100$ , Apéndice 7) o tratamiento crónico con oxígeno.
2. Personas que hayan recibido tratamiento para la COVID-19 en otro ensayo clínico en las 4 semanas previas, salvo que se les asignara al grupo tratado con el placebo.
3. Indicios de insuficiencia respiratoria en el momento de la aleatorización, según el uso de recursos que requieran al menos uno de los siguientes tratamientos: intubación endotraqueal y ventilación mecánica, oxígeno administrado mediante cánula nasal de alto flujo, ventilación con presión positiva no invasiva, OMEC, o diagnóstico clínico de insuficiencia respiratoria (es decir, necesidad clínica de uno de los tratamientos anteriores, pero que no puedan administrarse en esta situación debido al límite de recursos).

4. Pacientes con enfermedad grave de COVID-19 que presenten una puntuación  $>5$  en la escala de progresión clínica de 11 puntos de la OMS o que, durante la selección, presenten cualquiera de los signos clínicos que indiquen enfermedad sistémica grave de COVID-19, como una frecuencia respiratoria de  $\geq 30$  por minuto, una frecuencia cardíaca de  $\geq 125$  por minuto, o un  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de  $< 300$  (Apéndice 9, Apéndice 10, Apéndice 12 y Apéndice 13).
5. Pacientes que hayan recibido tratamiento antivírico contra el SARS-CoV-2 (ya sea moléculas pequeñas o anticuerpos, plasma de pacientes convalecientes, anticuerpos monoclonales, inhibidores del receptor de IL-6 o inmunomoduladores) en las 2 semanas anteriores a la inclusión. Podría aceptarse la administración previa de dexametasona o de un glucocorticoide equivalente en el caso de que:
  - o la dosis total diaria no fuese superior a 6 mg de base de dexametasona (equivalente a 7,2 mg/día de fosfato de dexametasona) o glucocorticoides equivalentes;
  - o la duración del tratamiento no supere las 72 horas antes del día 1 del tratamiento del estudio.
6. Antecedentes de haber recibido una vacuna elaborada con microbios vivos en las 4 semanas anteriores a la inclusión en el estudio; se permiten las vacunas basadas en vectores víricos no replicativos que estén autorizadas por los organismos competentes siempre que se hayan administrado no antes de 1 semana previa al día 1.
7. Pacientes que estén recibiendo tratamiento con cloroquina o derivados en las 8 semanas anteriores a la inclusión o que lo reciban durante el estudio.
8. Estar recibiendo tratamiento con inhibidores o inductores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (Apéndice 4).
9. Enfermedad vírica (que no sea la COVID-19) para la que se necesite tratamiento, excepto para pacientes con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (no detectable) tratada y controlada adecuadamente.
10. Pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria conocida y no controlada, incluido el tratamiento crónico con glucocorticoides (es decir, prednisona con una dosis diaria de  $>10$  mg durante  $>1$  mes u otro glucocorticoide con una dosis equipotente).
11. Cualquiera de los trastornos cardíacos o los factores de riesgo siguientes:
  - o Bradicardia sinusal ( $< 50$  latidos/minuto), disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular de cualquier grado (PR  $> 200$  ms) o cualquier otra bradiarritmia ( $< 50$  latidos/minuto), excepto en el caso de pacientes con marcapasos permanentes;
  - o Infarto cardíaco, cirugía cardíaca o episodio de insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses;
  - o Valor anómalo conocido de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI  $< \text{LIN}$ ), a no ser que exista confirmación de recuperación documentada (FEVI  $> \text{LIN}$ ) en el mes anterior;
  - o Intervalo QT corregido utilizando la fórmula de Fridericia (QTcF)  $> 450$  ms para los hombres o  $> 470$  ms para las mujeres, según un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones por triplicado en la selección;
  - o Historia de prolongación del QT congénita o adquirida conocida;
  - o Hipopotasemia, hipocalcemia (ajustada) y/o hipmagnesemia no corregidas en la selección;
  - o Tratamientos concomitantes con fármacos que se sabe que están asociados a un riesgo de prolongación del QT o de arritmia cardíaca (Apéndice 8a); o
  - o Prueba de troponina realizada en el laboratorio local de  $> 1,5 \times \text{LSN}$  en el momento basal.
12. Neuropatías preexistentes de cualquier tipo de grado  $\geq 2$  según la versión 5.0 de los Criterios de Terminología Común para los Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (en inglés, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]).
13. Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes (manitol, macroglicerol, hidroxistearato y etanol).
14. Mujeres que están embarazadas (se exige una prueba de embarazo en suero u orina negativa para todas las mujeres fértiles en la selección) o en período de lactancia.
15. Mujeres y hombres con parejas fértiles (mujeres que no se han sometido a una esterilización quirúrgica o que son postmenopáusicas, definidas como aquellas con amenorrea durante  $> 12$  meses) que no estén usando como mínimo un método anticonceptivo especificado en el protocolo.
16. Cualquier otra afección médica o anomalía de laboratorio que sea clínicamente significativa y que, según el investigador, pueda poner en peligro la seguridad del paciente o afectar al cumplimiento terapéutico por parte del paciente o a las observaciones de la seguridad/eficacia en el estudio.