

PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON COVID-19

I. DEFINICION CASO

Caso en investigación: Se considerarán casos en investigación de COVID-19 los que cumplan alguno de los siguientes criterios:

A. Cualquier persona con un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (inicio súbito de cualquiera de los siguientes síntomas: tos, fiebre, disnea) de cualquier gravedad **Y**

En los 14 días previos al inicio de los síntomas cumple cualquiera de los siguientes criterios epidemiológicos:

1. Haya residido o viajado en áreas con evidencia de transmisión comunitaria.
2. Historia de contacto estrecho con un caso probable o confirmado.

B. Cualquier persona atendida en la urgencia hospitalaria o que se encuentre hospitalizada, y presente signos y síntomas de infección respiratoria aguda de vías bajas y uno de los siguientes hallazgos radiológicos:

- Infiltrados bilaterales con patrón intersticial o en vidrio deslustrado o infiltrados pulmonares bilaterales alveolares compatibles con SDRA.
- Infiltrado unilateral multilobar con sospecha de etiología viral.
 - Criterios de Sospecha clínica que pueden apoyar el criterio radiológico
 - a. Insuficiencia respiratoria en paciente sin comorbilidad cardiorrespiratoria previa
 - b. Linfopenia
 - c. Elevación de LDH
 - d. Transaminasas elevadas

Caso confirmado: PCR de screening positiva y PCR de confirmación en un gen alternativo al de screening también positiva.

Caso posible: cualquier persona con un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (inicio súbito de cualquiera de los siguientes síntomas: tos, fiebre, disnea) de cualquier gravedad en área de transmisión comunitaria, en las que no esté indicado la realización de PCR de confirmación.

II. MANEJO CLÍNICO

1. Paciente asintomático con contacto estrecho:

- a. Vigilar aparición de síntomas: toma de temperatura 2 veces al día y aparición de sintomatología de infección respiratoria. Si sintomatología consultar en Centro de Salud.

2. Sintomatología de infección tracto respiratorio superior (ITRS) leve con SatO₂ ≥ 95%

- a. Tratamiento sintomático y aislamiento domiciliario durante 14 días con control por Atención Primaria.

3. **Resto de casos: Infección respiratoria con importante afectación del estado general, disnea o Sat<95% o comorbilidad (>60 años, enfermedad cardiovascular, DM, enfermedad crónica hepática, cardíaca, renal o pulmonar, o inmunodepresión):**
 - a. Solicitar PCR SARS-CoV-2
 - b. Manejo habitual del cuadro de infección respiratoria.
 - c. Si fuera necesario, se recomienda la administración de broncodilatadores en cartucho presurizado asociado a cámara volumetric.
 - d. Manejo conservador de la fluidoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda cuando no existe evidencia de shock, ya que una reanimación agresiva con fluidos podría empeorar la oxigenación.

4. En caso de PCR SARS-CoV-2 negativa y clínica y radiología compatible, solicitar filmarray múltiple de virus respiratorios y comentar con busca EXPERTO COVID (811335). Si se considera caso compatible, ingresa en unidad específica en habitación individual y se trata con el mismo esquema que los pacientes con COVID. Se repetirá la PCR SARS-CoV-2 en 72 h y si es positiva se traslada a una unidad COVID.

III. TRATAMIENTO:

HIDROXICLOROQUINA

- Necesario consentimiento oral por el paciente que debe quedar anotado en la HC.
- **PREPARADOS COMERCIALES:**
 - DOLQUINE: comprimidos 200 mg.
- **POSOLÓGIA:**
 - 400 mg/12 horas (2 comprimidos) dos dosis y después 200 mg/12 horas. La duración será individualizada, en función de la evolución clínica. Duración entre 5-14 días.
- **CONTRAINDICACIONES:** tratamiento concomitante con:
 - Natalizumab (esclerosis múltiple): incremento de toxicidad (riesgo de infección)
 - Agalsidalsa α ó β (enfermedad de Fabry): se inhibe la actividad intracelular de alfa galactosidasa alfa y beta.
 - Ajuste posológico de hipoglucemiantes, digoxina, betabloqueantes y antipsicóticos (clorpromazina, levomepromazina): potencia su efecto.
 - Precaución en miastenia gravis, epilepsia, daño hepático, insuficiencia renal, déficit de 6-P-deshidrogenasa.
- **INTERACCIONES/PRECAUCIONES:**
 - Antiácidos: pueden reducir la absorción de hidroxiclороquina → espaciar al menos 4 h.
 - Aminoglucósidos: riesgo de bloqueo neuromuscular.
 - Trastuzumab (Ca mama/gástrico): Incrementa riesgo de neutropenia.
 - Dapsona: riesgo de hemólisis.
 - Puede antagonizar el efecto de neostigmina y piridostigmina.
 - Puede potenciar el efecto de tacrólimus sobre la prolongación del intervalo QT.

LOPINAVER/RITONAVIR

- Necesario consentimiento oral por el paciente que debe quedar anotado en la HC.
- Necesario solicitar serología VIH, aunque no es necesario esperar a su resultado para iniciar el tratamiento.
- **PREPARADOS COMERCIALES:**
 - KALETRA: comprimidos recubiertos 200/50 mg, 100/25 mg.
 - KALETRA: solución oral 80 mg/20 mg/mL.
 - LOPINAVER/RITONAVIR ACCORD: comprimidos recubiertos con película 200 mg/50 mg.
- **POSOLOGÍA:**
 - 400 mg/100 mg (200 mg/50 mg por cápsula) dos cápsulas (o 5 mL de la solución) dos veces al día vía oral. La duración será individualizada, en función de la evolución clínica. Duración entre 5-14 días.
- **EFFECTOS ADVERSOS:**
 - Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.
 - Infrecuentes: pancreatitis, prolongación del segmento QT del electrocardiograma.
- **INTERACCIONES/PRECAUCIONES:**
 - Ambos principios activos son inhibidores de la isoforma CYP3A del P450. Lopinavir/ritonavir no debería administrarse juntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida. Ver lista completa en ficha técnica (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT_80104.html). Herramienta para consultar interacciones: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>.
 - Estatinas: atorvastatina: máximo 10 mg/día con Lopinavir/ritonavir (sólo administrar en casos en que la estatina se considere imprescindible).
 - Anticoagulantes orales: sustituir por HBPM

DARUNAVIR/COBICISTAT o DARUNAVIR/RITONAVIR

- Darunavir es inhibidor de CYP3A, inhibidor débil de 2D6 e inhibidor del transportador P-gp.
- Necesario consentimiento oral por el paciente que debe quedar anotado en la HC.
- Necesario solicitar serología VIH, aunque no es necesario esperar a su resultado para iniciar el tratamiento.
- Administrar con comidas.
- DARUNAVIR/RITONAVIR es la combinación de elección en embarazo.
- **PREPARADOS COMERCIALES:**
 - REZOLSTA®: DARUNAVIR/COBICISTAT comprimidos 800/150 mg
 - PREZISTA: DARUNAVIR comprimidos 800 mg o solución oral 200 mg/ml.
 - NORVIR: RITONAVIR comprimidos de 100 mg.

- **POSOLÓGIA:**
 - DARUNAVIR 800 mg/COBICISTAT 150 mg cada 24 horas: REZOLSTA 1 comp/día
 - DARUVIR 800 mg + RITONAVIR 100 mg cada 24 horas. PREZISTA 1 comp o 4ml de solución oral/24horas + NORVIR 1 comp/24 horas.
 - La duración será individualizada, en función de la evolución clínica. Duración entre 5-14 días.

- **CONTRAINDICACIONES:**
 - Su uso en asociación con alfuzosina, antiarrítmicos (amiodarona, dronedarona, ivabradina, quinidina, o ranolazina), domperidona, azoles (por variación de concentración de ambos), colchicina (si IH y/o IR), quetiapina, simvastatina, lovastatina, Sildenafil y tadalafilo (aumento de efectos adversos) y Midazolam oral

- **INTERACCIONES/PRECAUCIÓN:**
 - Precaución: digoxina (monitorizar niveles por posible aumento concentraciones), claritromicina. Metformina (vigilar), beta bloqueantes, antagonistas canales calcio (amlodipino, nifedipino, verapamilo, diltiazem), corticoides (posible aumento exposición), dasatinib y nilotinib (posible aumento de efectos adversos), inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus: monitorizar), everolimus no recomendado, salmeterol (aumento efectos adversos cardiacos), opioides: fentanilo, oxicodona, tramadol (aumento exposición), midazolam parenteral (por aumento de depresión respiratoria/depresión) estando contraindicado por vía oral.
 - Anticoagulantes orales: sustituir por HBPM.
 - Estatinas: Atorvastatina máximo 20 mg/d con Darunavir/ritonavir o Darunavir/cobicistat (sólo administrar en casos en que la estatina se considere imprescindible).

INTERFERÓN- β 1b.sc

- Necesario consentimiento oral por el paciente que debe quedar anotado en la HC.

- **PREPARADOS COMERCIALES:**
 - BETAFERON: solución inyectable 250 mcg/mL.
 - EXTAVIA Polvo y disolvente para solución inyectable 250 mcg/mL.

- **POSOLÓGIA:**
 - Dosis: 0.25 mg subcutáneo cada 48 h. La duración será individualizada, en función de la evolución clínica. Duración entre 5-14 días.

- **EFFECTOS ADVERSOS/PRECAUCIONES:**
 - Fiebre, cefalea, hipertensión, miastenia, rash, náusea, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgia, síndrome pseudogripal.

- **CONTRAINDICACIONES:**
 - Evitar uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión grave.

TOCILIZUMAB

- Tocilizumab es un medicamento que bloquea el receptor de IL-6. Tocilizumab puede tener una justificación para bloquear SIRS causado por el virus en pacientes con niveles elevados de IL-6.
- Necesario consentimiento oral por el paciente que debe quedar anotado en la HC o administración en condiciones urgentes.

- **INDICACIONES:**
 - Neumonía intersticial documentada con insuficiencia respiratoria grave (escala de gravedad respiratoria COVID = 2)
 - Deterioro rápido de los intercambios respiratorios sin posibilidad inmediata de ventilación no invasiva (CPAP) o invasiva (escala de gravedad respiratoria COVID = 3)
 - Empeoramiento de los intercambios respiratorios como para requerir apoyo no invasivo o invasivo de ventilación (escala de gravedad respiratoria COVID \geq 3)
 - Altos niveles de IL-6 (> 40 pg / ml) (alternativamente, altos niveles de dímero d (> 1500) o dímero d en aumento progresivo.

- **POSOLÓGIA:**
 - 400 mg diluido en 100 ml de SSF en infusión iv en 1 hora, que puede repetirse a las 12 horas si respuesta parcial o incompleta. Máximo 4 dosis separadas 12 horas.

- **CONTRAINDICACIONES:**
 - Sepsis documentada por otros patógenos distintos de COVID-19.
 - Presencia de comorbilidades relacionadas, según el juicio clínico, con un resultado desfavorable
 - Terapia inmunosupresora anti-rechazo

- **PRECAUCIONES:**
 - Suspender en caso de
 - Elevación de AST / ALT superiores a 5 veces los niveles previos.
 - Descenso de neutrófilos por debajo de 500 células/mmc
 - Descenso de plaquetas de menos de 50.000 células /mmc

- **EMBARAZO:**
 - Dado que Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal, no es un fármaco teratogénico. Se puede observar un paso placentario a partir de la semana 16 de gestación, como todas las inmunoglobulinas IgG. Por lo tanto, la concentración del fármaco a nivel de la circulación fetal es mayor que la de la circulación materna hacia el final del embarazo.
 - Por lo tanto, el grupo de trabajo recomienda considerar los riesgos y beneficios del tratamiento, ya que el bebé expuesto en el útero en el tercer trimestre del embarazo tiene la posibilidad de ser inmunodeprimido temporalmente hasta que finalice el aclaramiento del fármaco en la madre.

ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

- a. Valorar indicación de tratamiento de coinfección y/o sobreinfección bacteriana con ceftriaxona +/- azitromicina o levofloxacino.
- b. Si fuera necesario, se recomienda la administración de broncodilatadores en cartucho presurizado asociado a cámara Volumetic.
- c. Manejo conservador de la fluidoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda cuando no existe evidencia de shock, ya que una reanimación agresiva con fluidos podría empeorar la oxigenación.
- d. La oxigenoterapia se inicia si la SaO₂ <92% aire ambiente con el objetivo de mantener SaO₂ mayor o igual a 90%. Como paso inicial utilizar las gafas nasales e ir aumentando los litros por minuto. El siguiente paso sería utilizar mascarillas con reservorio con flujos mínimos de 10 a 15 L/min para mantener el reservorio inflado.
- e. Considerar la necesidad de profilaxis protrombótica con HBPM, por el riesgo protrombótico asociado.
- f. El uso de hidroxiclороquina, antivirales, IFN- β1b y tocilizumab para COVID 19 es un uso fuera de ficha técnica, por lo que requiere de consentimiento oral del paciente que debe constar en la historia clínica.
- g. Antes de prescribir lopinavir/ritonavir u otro antiretroviral se debe solicitar serología VIH, aunque no es necesario esperar a su resultado para el tratamiento.
- h. Antes de prescribir hidroxiclороquina y/o lopinavir/ritonavir se debe realizar EKG para valorar el QT. Se considera QT largo cuando el QTc es mayor de 440 en mujeres y 460 en hombres. Solo es necesario repetir el EKG si se va a añadir otro fármaco que prolongue el QT, para valorar el riesgo.
- i. Prestar especial atención a las interacciones farmacológicas (ver apartado específico para cada fármaco). Herramientas de utilidad:
 - a. <http://www.covid19-druginteractions.org/>
 - b. <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- j. El embarazo no parece comportarse como una situación de mayor riesgo de formas graves de la enfermedad, por lo que el manejo en embarazadas se hará de forma similar al resto de la población.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

- 1. Caso posible o < 60 años sin comorbilidad ni neumonía radiológica o clínica:**
 - a. tratamiento sintomático y aislamiento domiciliario
- 2. >60 años y/o comorbilidad con sintomatología de infección respiratoria del tracto superior:**
 - a. Aislamiento domiciliario.
 - b. Hidroxiclороquina 400 mg/12 horas el primer día y después 200 mg/12 horas vo hasta 10 días.
- 3. Paciente con riesgo alto de efectos secundarios graves (ancianos, fragilidad...):**
 - a. Hidroxiclороquina 400 mg/12 horas el primer día y después 200 mg/12 horas vo hasta 10 días.
 - b. Seguimiento en su residencia u hospital de media estancia.
- 4. Neumonía leve con criterio clínico o radiológico (CURB65< o igual 2) y SatO₂ >93%**
 - a. Ingreso hospitalario

- b. Hidroxicloroquina 400 mg/12 horas el primer día y después 200 mg/12 horas vo + Lopinavir/ritonavir 2 comp/12 horas vo (o alternativa)

5. Neumonía con criterio clínico o radiológico CURB65>2 o SatO2 <93%

- a. Ingreso hospitalario
b. Hidroxicloroquina 400 mg/12 horas el primer día y después 200 mg/12 horas vo + Lopinavir/ritonavir 2 comp/12 horas vo (o alternativa) + IFN- β 1b sc 0,25 mg cada 48 horas.
c. Si progresión y mala evolución avisar UCI
- Solicitar niveles IL-6 (laboratorio Medicina Interna): si $>40 \mu\text{g/l}$ valorar TOZILIZUMAB 400 mg diluido en 100 ml de SSF en infusión iv en 1 hora.

6. SDRA

- a. Considerar corticoides sólo en pacientes con SDRA o con empeoramiento respiratorio (gravedad respiratoria >2) (ver anexo) solo si:
- Si han pasado $>7\text{d}$ desde inicio síntomas
- Si llevan $>72\text{h}$ sin fiebre
- Si no hay datos de sobreinfección bacteriana
b. DEXAMETASONA 20 mg/día durante 5 días, luego 10 mg/día durante 5 días

IV. MANEJO CLÍNICO DURANTE EL INGRESO:

1. PETICIONES

a. AL INGRESO:

i. LABORATORIO:

- Urgente:
 - Gasometría arterial basal si saturación de $\text{O}_2 < 95\%$.
 - Bioquímica: perfil general, renal y hepático (ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina, GGT). LDH. CK y Troponina I. Proteína C reactiva.
 - Hemograma. VSG.
 - Coagulación completa. Dímero D.
- Ritmo normal:
 - Albúmina. Ferritina.
 - Serología VIH.
 - Serología neumonías atípicas (Chlamydia, Mycoplasma y Coxiella).
 - IL-6 y poblaciones linfocitarias: Se solicita como ITC a Medicina Interna Laboratorio, en el desplegable, se marca suero y en observaciones escribimos "IL6 y poblaciones linfocitarias COVID 19". Hay que imprimir la petición y entregarla en horario laboral en el Laboratorio de MI (3ª planta).

ii. MICROBIOLOGÍA:

- HC si fiebre.
- Exudado nasofaríngeo para gripe.
- Antigenurias de neumococo y Legionella.

iii. **OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:**

- Electrocardiograma (vigilancia del QT – Anexo 3)
- Rx tórax

b. **EN EL SEGUIMIENTO:**

i. **LABORATORIO**

- Urgente:
 - Gasometría arterial basal si saturación de O₂<95%.
 - Bioquímica: perfil general, renal y hepático (ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina, GGT). LDH. CK y Troponina I. Proteína C reactiva.
 - Hemograma. VSG.
 - Coagulación completa. Dímero D.
- Otros: Según sospecha clínica:
 - NTproBNP.
 - Procalcitonina.

2. **EVOLUTIVOS – Propuesta de planilla para rellenar:**

SITUACIÓN ACTUAL - ___ días de ingreso. ___ días de sintomatología.

- Temperatura: ____.
- Situación respiratoria: SatO₂ ____ . FR ____ . **Importante:** uso o no de oxigenoterapia, modalidad (gafas nasales, VM, reservorio) y parámetros (flujo y FiO₂).
- Situación hemodinámica: TA____. FC____. Diuresis ____.
- Anamnesis:
 - **Importante:**
 - **PROGRESIÓN DE LA DISNEA, LIMITACIÓN FUNCIONAL.**
 - **Síntomas frecuentes y no necesariamente asociados a complicaciones: cefalea, dolor faríngeo, tos, síntomas digestivos.**
 - **Síntomas que pueden indicar complicaciones: ortopnea (ICC), DPN (ICC), dolor torácico (opresivo -CPI/miopericarditis - o pleurítico -derrame/TEP-), tiritona (bacteriemia).**
- Exploración física:
 - **Importante:**
 - **Habla entrecortada, uso de musculatura accesoria (escalenos), tiraje intercostal, respiración abdominal...**
 - **El signo más característico de la exploración son los CREPITANTES secos que se escuchan con más frecuencia en las bases y en inspiración.**
- Control analítico (si procede):
 - **Importante: principales factores pronósticos:**
 - **LDH (elevación).**
 - **PERFIL HEPÁTICO (elevación).**
 - **PCR (elevación).**
 - **LINFOCITOS (descenso).**

○ *DÍMERO D (elevación).*

- Control radiológico (si procede):
 - ***Importante: existe importante disociación clínico-radiológica. Muchos pacientes con placas anormales tienen poca sintomatología.***
- **PLAN**
 - Tratamiento específico:
 - Tratamiento adyuvante (si procede):
 - Peticiones: *Lo más importante es la evolución clínica, pero se recomienda realizar seguimiento analítico y/o radiológico en los casos más graves (ver anexo 2).*

3. SIGNOS O MARCADORES DE MALA EVOLUCIÓN:

- Fiebre alta mantenida.
- Aumento de crepitantes, taquipnea, SatO₂ <93%, trabajo respiratorio.
- Linfopenia progresiva.
- Ascenso de LDH, PCR o DD.
- Elevación IL6.
- Progresión radiológica rápida (24-48h).

4. SIGNOS DE BUENA EVOLUCION

- Desaparición de la fiebre.
- Mantenimiento de buena función respiratoria.

ANEXO 1

Escala de severidad respiratoria Brescia-COVID	
0	Aire ambiente
1	Oxigenoterapia
2	Oxigenoterapia más 1 de los siguientes criterios: a) El paciente tiene sibilancias o habla entrecortada (no puede contar rápidamente hasta 20 después de una respiración profunda) en reposo o después de una actividad mínima (sentarse en la cama, ponerse de pie, hablar, tragar, toser) b) Frecuencia respiratoria > 22 con > 6L /minuto de O2 c) PaO2 <65 mmHg con > 6L /minuto de O2 c) Empeoramiento significativo de la radiografía de tórax (mayor densidad y extensión de infiltrados)
3	El paciente requiere ventilación nasal de alta frecuencia (HFNC), CPAP o VMNI
4	El paciente está intubado en CPAP o presión soporte
5	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO2 / FiO2 > 150 mmHg
6	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO2 / FiO2 ≤150 mmHg
7	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO2 / FiO2 ≤150 mmHg <i>más</i> infusión continua intravenosa de bloqueadores neuromusculares
8	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO2 / FiO2 ≤150 mmHg <i>más</i> uno de los siguientes: a) Posición prono b) ECMO

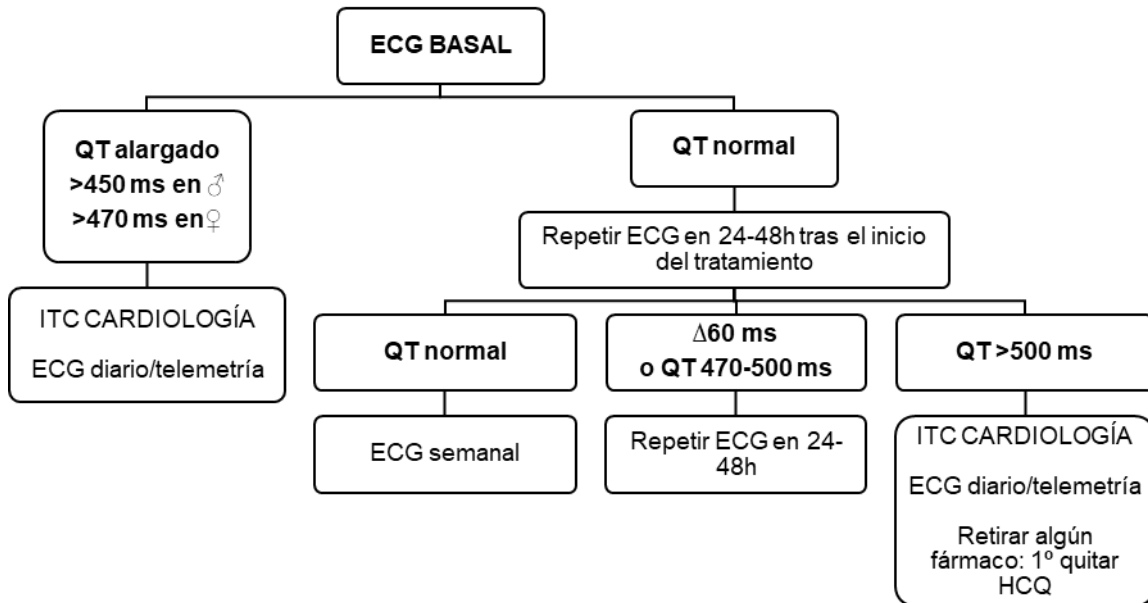
ANEXO 2

PREDICTORES DE SDRA (ChaominWu et al. JAMA Intern Med 2020)

- ≥65 años.
- Comorbilidades*: HTA, DM.
- Fiebre alta (≥39°C)*.
- Neutrofilia.
- Linfopenia*.
- Alteración de parámetros de disfunción orgánica: urea, GOT (AST) *, LDH.
- Alteración de parámetros de inflamación: PCR, ferritina*.
- Alteración de parámetros de coagulación: tiempo de protrombina*, dímero D.

*Asociados a mayor riesgo de SDRA, pero no asociados a mayor mortalidad. De hecho, la fiebre alta (≥39°C) se asocia a menos riesgo de muerte. El uso de metilprednisolona disminuyó el riesgo de muerte en pacientes con SDRA.

ANEXO 3



V. MANEJO DE LA HEPATOTOXICIDAD DE ANTIRRETROVIRALES

- a. Si aumento de ALT o AST > 5 veces el valor pretratamiento con lopinavir/r, o bilirrubina > 2 veces el valor pretratamiento con lopinavir/r --> Valorar reducir dosis de forma individual.
- b. Si aumento de ALT o AST > 10 veces el valor pretratamiento con lopinavir/r, o Bilirrubina > 3 veces el valor pretratamiento con lopinavir/r --> ITC Digestivo y valorar consensuadamente reducción o suspensión de manera individualizada.

VI. ALTA DEL PACIENTE

- El momento de alta hospitalaria se decidirá de acuerdo con la evolución clínica del paciente. Una vez de alta hospitalaria, la recomendación general será permanecer en aislamiento 14 días desde el inicio de los síntomas, siempre que el cuadro clínico se haya resuelto. No es necesario realizar pruebas diagnósticas previas al alta para confirmar aclaramiento viral.
- En los pacientes ingresado en UCI con intubación orotraqueal, se realizará PCR preferentemente de muestra de tracto respiratoria inferior, a los 14 días de inicio de los síntomas. Si esta es negativa se debe repetir a las 24 horas, y si se confirma el paciente puede salir del lóbulos de aislamiento. Si la PCR es positiva, se repetirá cada 7 días hasta resultado negativo. El resultado negativo tiene que ser confirmado a las 24 horas.