

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE COVID-19 (24/3/2020)

1. A todos los pacientes confirmados o con alta sospecha:
 - a. OXIGENOTERAPIA SUPLEMENTARIA con mascarilla con filtro de exhalado, se inicia si la $SaO_2 < 92\%$ para mantener saturaciones por encima de 90%. El siguiente paso sería usar mascarillas con reservorio con flujos mínimos de 10 a 15 l/min
 - b. EVITAR SOBRECARGA DE LÍQUIDOS
 - c. Valorar riesgo/beneficio para SUSPENDER IECAS/ARAII. La Sociedad española de Cardiología a fecha actual, no encuentra evidencia científica que justifique la retirada de estos fármacos
 - d. EVITAR AEROSOLE; SI PRECISA BRONCODILATADORES SE ADMINISTRARÁN EN CARTUCHO PRESURIZADO CON CÁMARA. Si no se puede evitar, se recomienda utilizar una habitación de uso individual, con ventilación natural. Y puerta siempre cerrada.
 - e. Valorar uso de salbutamol subcutáneo
 - f. EVITAR CORTICOIDES. Se puede valorar en casos de riesgo de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias.
 - g. SI PRECISA TRATAMIENTO AB (especialmente en casos graves en investigación en los que no se pueda descartar otra etiología, sepsis asociada o sospecha de sobreinfección bacteriana) EMPLEAR
 - i. CEFTRIAXONA a dosis 2 gr iv cada 24 horas +/- AZITROMICINA 500 mg cada 24 horas o
 - ii. CEFDITORENO 400mg cada 12 horas si tolera vía oral o
 - iii. LEVOFLOXACINO 500-750 MG CADA 24 HORAS
 - h. VALORAR OSELTAMIVIR hasta frotis gripe (-)?
 - i. Valorar acetilcisteína endovenosa en los pacientes que puedan presentar impacciones mucosas

2. Ante un caso **confirmado o alta sospecha (hasta PCR confirmatoria)**

- a. Si **< 60 años**, **sin** factores de riesgo, **sin** neumonía o **sin** insuficiencia respiratoria **ni** parámetros analíticos de mal pronóstico (elevación del dímero D, CK, LDH, procalcitonina, transaminasas, PCR, lactato, linfopenia grave) **NO TRATAMIENTO y ALTA A DOMICILIO**
- b. Si **< 60 años**, **con factores de riesgo**, **sin** neumonía o **sin** insuficiencia respiratoria **ni** parámetros analíticos de mal pronóstico (elevación del dímero D, CK, LDH, procalcitonina, transaminasas, PCR, lactato, linfopenia grave) **TRATAMIENTO EN DOMICILIO**. Opciones según disponibilidad en cada momento
 - i. Hidroxicloroquina
 - ii. Lopinavir/ritonavir
 - iii. La combinación Hidroxicloroquina + azitromicina no dispone en este momento de suficiente evidencia científica pero puede ser una alternativa al tratamiento anterior
- c. Embarazada iniciar tratamiento con Lopinavir/ritonavir + Hidroxicloroquina previo consentimiento
- d. **Cualquier edad con neumonía o sin insuficiencia respiratoria sin parámetros analíticos de mal pronóstico (elevación del dímero D, CK, LDH, procalcitonina, transaminasas, PCR, lactato, linfopenia grave) (recordad mortalidad: si edad entre 50-60 años mortalidad 1.4 %, si edad entre 60-70 años mortalidad 4 %, si edad entre 70-80 años mortalidad del 8 %, si edad > 80 años mortalidad > 15 %): TRATAMIENTO INGRESADO**
 - i. Lopinavir/ritonavir + Hidroxicloroquina
 - ii. La combinación Hidroxicloroquina + azitromicina no dispone en este momento de suficiente evidencia científica pero puede ser una alternativa al tratamiento anterior en caso de intolerancia a Lopinavir/ritonavir)
- e. **Cualquier edad con neumonía, con insuficiencia respiratoria o con parámetros analíticos de mal pronóstico (elevación del dímero D, CK, LDH, procalcitonina, transaminasas, PCR, lactato, linfopenia grave) TRATAMIENTO INGRESADO**
 - i. Lopinavir/ritonavir + Hidroxicloroquina + interferón beta 1b sc (Betaféron) +/- minibolus de corticoides si riesgo de SDRA
 - ii. Tocilizumab (Roactemra®): ver indicaciones. Según disponibilidad en cada momento

f. Paciente de UCI

- i. Lopinavir/ritonavir + Hidroxicloroquina + Betaferon +/- minibolus de corticoides si riesgo de SDRA
- ii. Tocilizumab (Roactemra®): ver indicaciones. Área preferente de tratamiento
- iii. se irá tramitando la solicitud a la agencia española de medicamento del Remdesivir en caso de intubación (DE MOMENTO SOLO AUTORIZAN PARA PACIENTES INTUBADOS). Suspende Lopinavir/Ritonavir +/- Interferón al iniciar el Remdesivir.

3. Información de los fármacos a dispensar:

- a. LOPINAVIR/RITONAVIR (kaletra®) a dosis 200/50 MG: 2 COMP CADA 12 HORAS (TRAGAR EL COMPRIMIDO ENTERO) O SOLUCION 80/20 MG: 5 ML CADA 12 HORAS CON ALIMENTO, máximo 14 días. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha procedido a la distribución controlada de Lopinavir/Ritonavir en previsión de que los stocks actuales pueden no cubrir las necesidades actuales de tratamiento en los casos relacionados con la infección por COVID-19 por lo que creemos que va a tocar realizar alguna petición mediante formulario a farmacia. **A fecha de hoy 16/03/2020, las solicitudes de lopinavir/ritonavir, tanto comprimidos como solución serán por paciente, con autorizaciones individualizadas.** A TODO PACIENTE QUE SE EMPLEE KALETRA SE DEBERÁ PEDIR UNA SEROLOGÍA VIH (QUE PUEDE REALIZARSE AL DÍA SIGUIENTE CON LA ANALÍTICA DE CONTROL DE PERFIL DE CORONAVIRUS). Se debe realizar un ECG para valorar QT. Se considera QT largo cuando el QTC es > de 440 en mujeres y 460 en hombres. Solo repetir ECG si se va a añadir otro fco que alargue el QT. En caso de administrar por sonda nasogástrica no deben usarse las de poliuretano. Requiere consentimiento oral*. Recomendable uso de la app iChart para comprobar interacciones.
- b. HIDROXICLOROQUINA 200 MG (Dolquine®): 400 mg c/ 12 h, X1 día y posteriormente 200 mg cada 12 horas X 4 días (tragar el comprimido entero) o CLO-ROQUINA 250mg (Resochin®): 500mg/12h 5-7 días. Se debe realizar un ECG para valorar QT. Se considera QT largo cuando el QTC es > de 440 en mujeres y 460 en hombres. Solo repetir ECG si se va a añadir otro fco que alargue el QT
- c. HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA: 200 MG (Dolquine®): 400 mg c/ 12 h, X1 día y posteriormente 200 mg cada 12 horas X 4-6 días (tragar el comprimido entero). Azitromicina 500mg cada 24h durante 5 días y posteriormente

500 cada 48h del 5 al 14. Se debe realizar un ECG para valorar QT. Se considera QT largo cuando el QTC es > de 440 en mujeres y 460 en hombres. Solo repetir ECG si se va a añadir otro fco que alargue el QT

- d. BETAFERON: 1 vial (250 mcg) cada 48 h 14 días (7 dosis). Evitar uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica grave
- e. TOCILIZUMAB (ROACTEMRA® 200 mg) dosis única 400 mg IV administrar en 1 hora (deberá registrarse en la Historia clínica que se ha informado al paciente de su empleo, no precisa hacer más papeles).
 - i. **Criterios de inclusión:**
 1. Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2)
 2. o Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID respiratory severity scale \geq 3)
 3. o Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o escala SOFA score \geq 3)
 4. o Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave
 5. o Adultos: Elevados niveles de IL-6 (> 40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 1500) o dímero-D en progresivo aumento)
 6. o Niños: Elevados niveles de IL-6 (> 3.5 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 400) o dímero-D en progresivo aumento).

| Brescia COVID respiratory severity scale | |
|---|--|
| 0 | Aire ambiente |
| 1 | Oxigenoterapia |
| 2 | Oxigenoterapia más uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Disnea o habla entrecortada (no puede contar de forma rápida hasta 20 después de una respiración profunda) en reposo o después de un esfuerzo mínimo (sentarse en la cama, ponerse de pie, hablar, tragar, o toser) • Frecuencia respiratoria >22 con oxígeno a 6 l/minuto • PaO₂ <65 mmHg con oxígeno a 6 l/minuto • Empeoramiento rápidamente progresivo de radiografía de tórax |
| 3 | Oxigenoterapia con altos flujos, CPAP or NIV |
| 4 | Intubación y ventilación mecánica |
| 5 | Ventilación mecánica y PaO ₂ /FiO ₂ >150 mmHg |
| 6 | Ventilación mecánica y PaO ₂ /FiO ₂ ≤150 mmHg |
| 7 | Ventilación mecánica y PaO ₂ /FiO ₂ ≤150 mmHg e infusión de bloqueantes neuromusculares |
| 8 | Ventilación mecánica y PaO ₂ /FiO ₂ ≤150 mmHg y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Prono • ECMO |

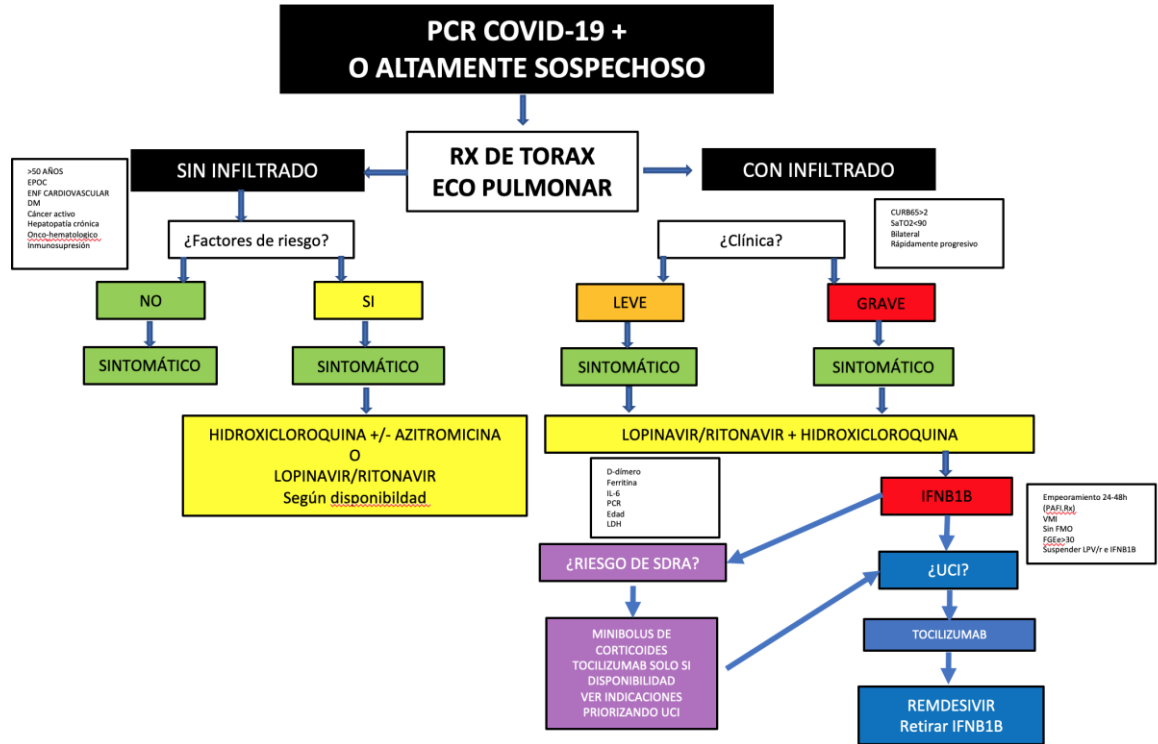
ii. Criterios de exclusión

1. AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad.
2. Neutrófilos < 500 cell/mmc.
3. Plaquetas < 50.000 cell/mmc.
4. Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19.
5. Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico
6. o Diverticulitis complicada o perforación intestinal
7. o Infección cutánea en curso (p.e piodermitis)
8. o Terapia inmunosupresora anti-rechazo.

iii. Administración a dosis fijas de acuerdo al siguiente esquema de tratamiento:

1. o Pacientes con **peso ≥ 80 kg**: una dosis inicial de **600 mg** seguido de una segunda infusión de **600 mg** con un intervalo de 12 horas entre ambas dosis.
 2. o Pacientes con **peso < 80 kg**: una dosis inicial de **600 mg** seguido de una segunda infusión de **400 mg** con un intervalo de 12 horas entre ambas dosis.
 3. Excepcionalmente, si hay respuesta clínica parcial o incompleta, se valorará una tercera infusión a las 16-24 horas desde la segunda infusión. Esta tercera dosis deberá solicitarse de nuevo y se deberán cumplir y justificar los siguientes criterios: persistencia de fiebre y empeoramiento de parámetros analíticos tales como PCR, IL-6 o dímero-D.
- f. REMDESIVIR: 200 mg iv el primer día seguido de 100 mg cada 24 horas iv desde el 2 al 10 día administrándolo en 30 minutos a 3.33 ml/minuto y posteriormente lavar la vía con SF al menos 30 ml. Contraindicado si Child Pugh ≥ C, AST 5 veces el límite superior, IFG ≤ 30 ml/min o paciente en hemodiálisis. Requiere consentimiento / compasivo. Junto con Remdesivir se mantiene Hidroxicloroquina (o Cloroquina)
- *Los riesgos de los tratamientos propuestos (lopinavir/ritonavir, interferones) no suponen necesidad de consentimiento escrito. Pero el médico responsable del tratamiento deberá
 - 1.-justificar en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento,
 - 2.- informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales,
 - 3.-obtener su consentimiento oral conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
 - 4.- registrar en la historia clínica la obtención del consentimiento oral.
 - **: Empeoramiento según el documento del ministerio: la neumonía que no responde es aquella con inadecuada respuesta clínica a pesar del tratamiento. La respuesta adecuada al tratamiento supone alcanzar la estabilidad clínica a los 3-4 días tras el tratamiento.

Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
 Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
 gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



Valladolid a 24 de marzo de 2020

Fdo.: Dr. Carlos Dueñas Gutiérrez
 (Coordinador Clínico Asistencial para COVID-19)