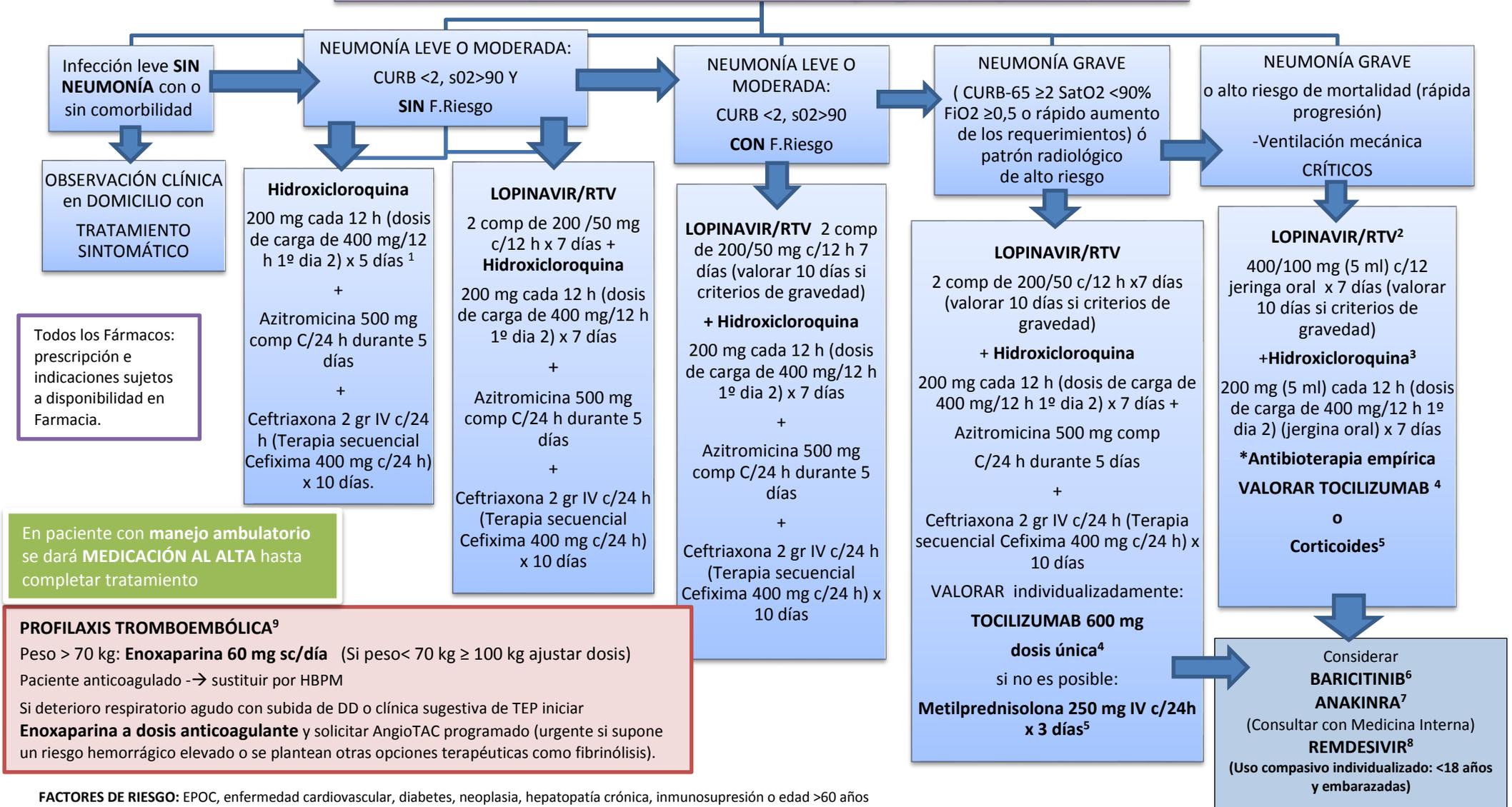


TRATAMIENTO DEL PACIENTE COVID -19 según gravedad y evolución



TOCILIZUMAB⁴

Pacientes 600 mg en dosis única en perfusión intravenosa de 1 hora

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- > 18 años.
- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave.
- Empeoramiento rápido respiratorio y clínico radiológico, posible candidato a UCI.
- Elevados niveles de IL-6 > 40 pg/ml o dímero-D > 1,5 mcg/ml.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- AST/ALT > 5 veces el LN.
- Neutrófilos < 500 céls/mm³
- Plaquetas < 50.000 céls/mm³
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2.
- Presencia de otras comorbilidades que puedan llevar según juicio clínico a mal pronóstico.
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal.
- Infección cutánea en curso.
- Terapia inmunosupresora en curso.

⁵CORTICOIDES

Paciente candidato a Unidad de Críticos pero en planta, si empeoramiento respiratorio, PCR en ascenso con o sin fiebre si no está disponible o no es candidato a Tocilizumab:

Metilprednisolona 250 mg IV c/24 h por 3 dosis

Paciente NO candidato a Unidad de Críticos: empeoramiento respiratorio, PCR en ascenso con o sin fiebre

Metilprednisolona 250 mg IV y después 125 mg x 3 días más.

Paciente Crítico: (Si ingresa con corticoides se respetará la pauta prescrita):

-Pauta UCI: Metilprednisolona 250 mg IV seguido de 40-80 mg x 5 días

-Pauta REA: Dexametasona 20 mg IV x 5 días seguido de 10 mg x 5 días

BARICITINIB⁶

- 4 mg vía oral cada 24 horas durante 7 días.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Cumple criterios de inclusión de Tocilizumab y no puede administrarse por cumplir criterios de exclusión o no disponibilidad del fármaco**
- **En ausencia de mejoría o empeoramiento a pesar de administración de Tocilizumab**

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- **Neutropenia (RAN < 1 x 10³ /μl)**
- **Anemia Hb < 8 g/dl**
- **Infección por tuberculosis, hepatitis B o hepatitis C. Antecedentes Herpes Zóster.**

Precauciones:

- Revisar anticoagulación

ANAKINRA⁷

100 mg/6h el primer día, 100 mg/8h 2º y 3er día, posteriormente a 100mg/12h 4º y 5º día y 100 mg/d el 6º día. Vía subcutánea.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Cumple criterios de inclusión de Tocilizumab y no puede administrarse por cumplir criterios de exclusión o no disponibilidad del fármaco**
- **En ausencia de mejoría o empeoramiento a pesar de administración de Tocilizumab**

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- **Neutropenia (RAN < 1,5 x 10³ / μl)**
- **Filtrado glomerular FG estimado < 30 mg/ml**
- **Hipertransaminasemia 4 veces el valor de la normalidad**
- **Evidencia de infección bacteriana activa**

REMDESIVIR⁸ (EC o uso compasivo)

200 mg (1ª dosis) iv, seguida de 100 mg/24 h días

USO COMPASIVO se encuentra suspendido temporalmente excepto para pacientes embarazadas y menores graves. La AEMPS informará de la reapertura.

Los **criterios de acceso** previos incluían: pacientes hospitalizados, SARS-CoV-2 confirmado por PCR y ventilación mecánica.

Criterios de exclusión eran: evidencia de fallo multi-orgánico, requerimiento de vasopresores, niveles de ALT > 5 veces el límite superior, ClCr < 30 mL/min o hemodiálisis continua, o uso concomitante de otros antivirales para el SARS-CoV-2.

GENERALIDADES TRATAMIENTO

En todos los casos se insta a un **uso racional de los medicamentos** propuestos dado el riesgo potencial de **desabastecimiento**. El juicio clínico, las comorbilidades y expectativas de vida de los pacientes previos al proceso actual, el pronóstico atribuible a Covid-19, y el stock de fármacos a nivel local, deben guiar la prescripción de fármacos en cada momento.

- Lopinavir/ritonavir, Hidroxicloroquina, Tocilizumab. Requieren consentimiento informado del paciente obtenido de forma oral documentado en la historia clínica. No es necesaria su obtención por escrito
- **Prescribir en Selene (Farmatools en UCI) utilizando el protocolo de prescripción correspondiente.**
- Lopinavir/ritonavir, Hidroxicloroquina, Tocilizumab. Requieren consentimiento informado del paciente obtenido de forma oral documentado en la historia clínica. No es necesaria su obtención por escrito
- **Prescribir en Selene (Farmatools en UCI) utilizando el protocolo de prescripción correspondiente.**
- A tener en cuenta:**
- **Lopinavir/ritonavir (Kaletra)**

- Considerar SIEMPRE INTERACCIONES consultar <http://www.covid19-druginteractions.org>. El servicio de Farmacia revisará las posibles interacciones y consultará posibles alternativas
- EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES (diarrea, náuseas y vómitos). Son menores si se administra con alimentos.
- **Se puede utilizar metoclopramida si precisa.**
- Puede prolongar intervalo Q
- **Hidroxicloroquina:** Precaución si se administra en asociación con fármacos que prolongan el intervalo QT.
- **Tocilizumab:** Reacciones adversas más comunes son infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y aumento de ALT.
- **Antibióticos:** Iniciar en caso de sospecha de sobreinfección bacteriana. Cuantas menos dosis diarias, mejor.
- Precaución de prolongación de QT con uso de quinolonas y macrólidos (EKG para monitorizar QT) con lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina
- Si se mantienen fármacos a pesar de las posibles interacciones, comprobar que no hay toxicidad con el paso del tiempo
- No olvidar profilaxis TVP
- Los inhaladores se pondrán en cámara espaciadora: **EVITAR GENERAR AEROSOL**

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS	VÍA	DURACIÓN
Lopinavir/ritonavir	Kaletra (comp 200/50 mg) Lopinavir/ritonavir EFG (comp 200/50 mg) Kaletra (80 mg + 20 mg)/mL solución oral	200/50 mg 2 comp/12 h 5 ml/12 h (jeringa oral)*	oral Sonda nasogástrica	7-10 días
Hidroxicloroquina	Dolquine (comp 200 mg)	200 mg/12 h (dosis carga 400 mg/12 h día 1º) 8 ml/12 h (jeringa oral)* (dosis carga 2 jer/12h)	oral Sonda nasogástrica	5-7 días
Azitromicina	Azitromicina EFG, Zitromax	500 mg /24 h 10 ml/24 h (jeringa oral)*	oral Sonda nasogástrica	5 días
Tocilizumab (anti IL-6)	RoActemra (viales de 200 mg o 80 mg)	Dosis única 600 mg	intravenosa	Dosis única (Autorizada 1 infusión iv)
Metilprednisolona	Solu-Moderin, Urbason, EFG, 500 mg, 250 mg	250 mg IV c/24 h por 3 dosis***	intravenosa	
Dexametasona	Forte cortin, Dexametasona EFG 4 mg y 40 mg amp	20 mg IV x 5 días seguido de 10 mg	intravenosa	5 días
Baricitinib (Inhib JK)	Olumiant (4 mg comp)	4 mg/24 h	oral	7 días
Anakinra (anti IL-1)	Kineret 100 mg	100 mg /6 h primer día, 100 mg/8h 2º y 3er día, post 100 mg/12 h 4º y 5º día y 100 mg/d el 6º día	subcutánea	6 días
Remdesivir	Remdesivir (viales 100 mg)	200 mg (1ª dosis) iv, seguida de 100 mg/24 h	intravenosa	Hasta 10 días

*El Servicio de Farmacia prepara jeringas orales: de 5 ml (200mg/50mg) de lopinavir/ritonavir, de 8 ml (200mg) de hidroxicloroquina y de 10 ml (500 mg) de azitromicina.

** Desde el Servicio de Farmacia se enviará la medicación lista para su administración. Estable 4 h Tª ambiente y 24 h en nevera.*** Ver tabla corticoides.

INTERACCIONES

LOPINAVIR/RITONAVIR

Sangrados

ACOs (apixaban reducir a 2,5 mg c/12h; rivaroxaban), clopidogrel (*alternativa prasugrel*), ticagrelor (contraind). *Alternativa enoxaparina.*

Estatinas (simvastatina, atorvastatina):

↑ [estatinas].

Eplerenona: acumulación orgánica de eplerenona

Alternativa espironolactona.

↑ intervalo QT

Antagonista Ca⁺⁺ (amlodipino, diltiazem, verapamilo), amiodarona, ivabradina, b-bloqueante (atenolol menos significativo) claritromicina (*alternativa azitromicina*), quinolonas. ondasetron.

Corticoides (budesonida, fluticasona):

↑ efecto sistémico de corticoides.

En caso necesario, usar dosis bajas de corticoides.

Sacubitrilo/valsartan: ↑ metabolito activo de sacubitrilo (prestar atención al inicio y fin del tto).

Rifampicina: ↓ [lopinavir].

No se recomienda coadministración o ↑ de dosis lopinavir/ritonavir.

(Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg c/12h + 300 mg de Ritonavir c/12h y monitorizar ALT/AST y trastornos gastrointestinales).

HIDROXICLOROQUINA

↑ intervalo QT

Quinolonas, amiodarona, ondasetron.

Antiácidos: debe espaciarse 2 h en el caso de lopinavir/ritonavir y 4 h en el caso de hidroxicloroquina.

SIN INTERACCIONES:

Antibióticos: amoxicilina, cefazolina, cefixima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cloxacilina, gentamicina, ertapenem, meropenem, sulfametoxazol/trimetoprim, vancomicina, rifaximina.

Ansiolíticos: lorazepam, lormetazepam.

Antieméticos: metoclopramida.

Antiagregación/anticoagulación: ácido acetilsalícico, prasugrel, enoxaparina.

PROFILAXIS TVP⁹

Peso > 70 kg: Enoxaparina 60 mg sc/día
Peso ≥ 100 kg: Enoxaparina 80 mg sc/día
Peso < 70 kg: Enoxaparina 40 mg sc/día
Si Filtrado glomerular < 30 ml: Dalteparina 2500 UI sc/día
Si HBPM contraindicada: consultar a Hematología.

TRATAMIENTO

Si se sospecha evento tromboembólico e imposibilidad prueba de imagen se plantearán dosis terapéuticas de HBPM

Enoxaparina 1,5 mg/kg/24 h sc

O bien 1 mg/kg/12 h (Max. 100 mg/12 h)

Manejo HBPM en insuficiencia renal:

Enoxaparina **reducir dosis 50% : 1 mg/kg/24 h** (monitorizar niveles anti Xa)

Si HBPM contraindicada (TIH, alergia): Consultar hematología

DIMERO D

- Solicitar al ingreso
- cada 48h si evolución favorable
- cada 48 h si evolución desfavorable

NIVELES ANTI Xa

- No se solicitarán controles de anti Xa en profilaxis.
- Solicitar únicamente si se prescriben a dosis terapéuticas en pacientes obesos, con menos de 50 kg, con insuficiencia renal, prótesis mecánicas cardiacas y ancianos.
- Tiempo que debe transcurrir tras última dosis 4 horas. No se solicitarán antes de haber recibido 3 dosis

ALTA

- Los pacientes que hayan tenido TEP diagnosticado o alta sospecha de TEP, HBPM a **dosis terapéuticas hasta completar 3 meses** de tto. (remitir a consulta de trombosis)
- Resto de pacientes: **Enoxaparina (=dosis ingreso) sc/día durante 14 días** o hasta movilización y recuperación completa, junto con vida activa en domicilio

Esta guía se actualizará periódicamente según nueva información disponible. No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Actualmente las únicas opciones terapéuticas son las que comenta el Documento Técnico del Ministerio de Sanidad sobre el manejo clínico de pacientes con COVID-19. En este documento facilitaremos la información necesaria para la prescripción de dichos tratamientos, así como su pauta, duración, forma de administración y posibles efectos adversos.

Servicio de Medicina Interna , Servicio de Medicina Intensiva, Servicio de Anestesia y Reanimación, Servicio de Urgencias, Servicio de Hematología, Servicio de Farmacia

Versión 08/04/2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Varios autores. Documento técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) 19 de marzo de 2020 (Ministerio de sanidad). 19 de marzo de 2020 (Última actualización del tratamiento por parte de la AEMPS 26 de marzo de 2020).
2. Varios autores. PROCEDIMIENTOS DE FARMACIA HOSPITALARIA PARA LA GESTIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES EN LA ENFERMEDAD POR EL NUEVO CORONAVIRUS SARS-CoV-2 (COVID-19) Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria(19/03/2020)
3. Guía de tratamiento de adultos con enfermedad por Coronavirus (SARS-CoV-2) Hospital Universitario 12 de Octubre Versión 1.0 (16 de Marzo de 2020)
4. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25729.
5. Liying Dong, Shasha Hu, Jianjun Gao. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics.* 2020; 14(1):58-60. DOI:10.5582/dtd.2020.01012
6. Mild-Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>
7. Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>
8. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
9. Xu X, et al. **Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab** [texto completo]. *ChinaXiv2020*
10. Mulangu S. et al. A randomized controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293-303)
11. <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>. Número EudraCT 2020-000842-32 y 2020-000841-15.
12. Zhaowei Chen¹, et al **Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial** medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
13. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020.
14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020.
15. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab chinaXiv:20200300026v1. 2020;Available on chinaXiv website. Accessed online 2020 Mar 28.
16. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol.* 2018;10:117-28.
17. Sonmez HE, Demir S, Bilginer Y, Ozen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 2018;37:3329-35.
18. Watanabe E, Sugawara H, Yamashita T, Ishii A, Oda A, Terai C. Successful Tocilizumab Therapy for Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease: A Case-Based Review. *Case Rep Med.* 2016;2016:5656320.
19. Tayer-Shifman OE, Ben-Chetrit E. Refractory macrophage activation syndrome in a patient with SLE and APLA syndrome - Successful use of PET- CT and Anakinra in its diagnosis and treatment. *Mod Rheumatol.* 2015;25:954-7.
20. Agmon-Levin N, Rosario C, Katz BS, Zandman-Goddard G, Meroni P, Cervera R, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus.* 2013;22:1327-35.
21. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:55.
22. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* 2016;44:275-81.
23. Dholaria BR, Bachmeier CA, Locke F. Mechanisms and Management of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy-Related Toxicities. *BioDrugs.* 2019;33:45-60.
24. Jiang Y, Li J, Teng Y, Sun H, Tian G, He L, et al. Complement Receptor C5aR1 Inhibition Reduces Pyroptosis in hDPP4-Transgenic Mice Infected with MERS-CoV. *Viruses.* 2019;11.
25. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L, et al. Current therapeutic options for the main monogenic autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: Evidence-based approach and proposal of a practical guide. *Front Immunol* 2020;(in press).
26. Lu N, Yang Y, Liu H, Ding X, Ou Y, Xia J, et al. Inhibition of respiratory syncytial virus

- replication and suppression of RSV-induced airway inflammation in neonatal rats by colchicine. *3 Biotech.* 2019;9:392.
23. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003;348:1986-94.
 24. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003;348:1977-85.
 25. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395:473-5.
 26. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, Sun F, Yang S, Harypursat V, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl).* 2020.
 27. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49:E009.
 28. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30–e31.
 29. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Jecko Thachil et al. (no publicado)
 30. Practical guidelines for the prevention of thrombosis and management coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. Prof. Beverley Hunt OBE. Eta al March 2020
 31. Yamaka et al. Benefit profile of anticoagulation therapy in sepsis: a nationwide multicenter registry in Japan. *Clinical Care* 2016 20:229 DOI 10.1186/s13054-016-1415-

