

**RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO  
DE LA INFECCIÓN POR EL NUEVO CORONAVIRUS (SARS-CoV-2)  
EN EL HGUGM**

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**

**Escenario actual 17 de abril de 2020 16h**

**ESTE PROCOLO SE ACTUALIZARÁ SEGÚN LAS EVIDENCIA  
Y LA DISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

## 1. VALORACIÓN INICIAL

En primer lugar, es preciso clasificar la gravedad de la infección:

Clasificación de la infección y definiciones (Ministerio de Sanidad)

Nivel de gravedad	Descripción
Enfermedad no complicada	Cursa con síntomas locales en vías respiratorias altas y puede cursar con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor muscular o síntomas atípicos en ancianos
Neumonía leve	Confirmada con radiografía de tórax y sin signos de gravedad. SaO <sub>2</sub> aire ambiente >90%. CURB65 ≤1
Neumonía grave	Fallo de ≥1 órgano o SaO <sub>2</sub> aire ambiente <90% o frecuencia respiratoria de ≥30
Distrés respiratorio	Hallazgos clínicos, radiográficos infiltrados bilaterales + déficit de oxigenación: -Leve: 200 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 -Moderado: 100 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 -Grave: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 mmHg Si PaO <sub>2</sub> no disponible SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 315
Sepsis	Definida como disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA >2 puntos. Un quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, Presión sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior. La insuficiencia orgánica puede manifestarse con las siguientes alteraciones: -Estado confusional agudo -Insuficiencia respiratoria -Reducción en el volumen de diuresis -Taquicardia -Coagulopatía -Acidosis metabólica
	-Elevación del lactato
Shock séptico	Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM ≥65 mmHg y lactato ≥2mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.

Puede utilizar sistemas de puntuación como el que indicamos a continuación:

Sistema de puntuación CURB-65 para neumonía comunitaria.

Parámetro	Descripción	Puntos
C	Confusión / desorientación	1
U	Urea (BUN ≥ 20 mg/dL)	1
R	Frecuencia respiratoria (Respiratory rate) ≥ 30 / min	1
B	Tension arterial (Blood pressure) (TAS < 90 ó TAD ≤ 60)	1
65	Edad ≥ 65 años	1

Valore la presencia de COMORBILIDADES tales como EPOC, enfermedad cardiovascular, diabetes, neoplasia, hepatopatía crónica, inmunosupresión o edad >60 años.

Compruebe la existencia de insuficiencia renal o hepática.

Registre también todos los FÁRMACOS que está recibiendo su paciente para excluir la posibilidad de interacciones medicamentosas, si se decidiera iniciar tratamiento antiviral. (Comprobar siempre interacciones en [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) o en la página de la Liverpool University).

## 2. PRUEBAS ANALÍTICAS

Se solicitarán los siguientes perfiles:

Favoritos: “COVID-19 Peticiones hospitalización Lab.”, que incluye:

- COVID-19 en SP (inmunología: incluye IL-6, IL-1 beta, IL-8, TNF alfa)
- VIH 1/2
- Linfocitos T, B y NK
- Dímero D
- Seroteca
- Estudio básico de coagulación
- Hemograma
- Bio-perfil COVID-19 ingreso planta (incluye bioquímica básica y LDH, PCR, Procalcitonina, Ferritina, IL-6 y Troponina IHS)

Favoritos: “COVID-19 Peticiones Urgencia Lab.”, que incluye:

- Estudio de Coronavirus (COVID-19) (ex. naso-faríngeo)
- Bio-perfil URG ingreso COVID-19, incluye:
  - Bioquímica básica y LDH, PCR, Procalcitonina y Troponina IHS\*
  - Estudio básico de coagulación
  - Hemograma
  - Gasometría en sangre arterial

\*En caso de elevación de Troponina por encima del percentil 99th debe sospecharse afectación miocárdica. En estos casos hay que añadir NTproBNP y solicitar valoración por el Servicio de Cardiología.

## 3. SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Las siguientes recomendaciones han sido elaboradas utilizando de referencia el documento “Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)”, del Ministerio de Sanidad. Las recomendaciones han sido adaptadas a la evidencia actualmente disponible, y estarán sujetas a actualización constante.

**DEBE RECORDARSE QUE, EN LA MEDIDA DE LO POSIBLE, SE PRIORICE LA POSIBILIDAD DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS QUE, AL TIEMPO DE OFRECER UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PLAUSIBLE, GENEREN CONOCIMIENTO ÚTIL.**

<b>Pacientes ambulatorios</b>	Infección respiratoria sin neumonía	Observación
	Infección respiratoria sin neumonía + comorbilidad	Observación e individualizar el tratamiento
	Neumonía en paciente no grave, sin comorbilidad y sin ingreso hospitalario	<p>Hidroxiclороquina 400mg/12h d1, seguido de 200mg/12h vo + Lopinavir/ritonavir* 2 comp de 200mg/50mg cada 12h vo. Utilizar la solución (5 ml/12h) en pacientes sin posibilidad de deglución</p> <p>Si intolerancia, riesgo de interacciones con lopinavir/ritonavir o enfermedad hepática considerar: Hidroxiclороquina 400mg/12h d1, seguido de 200mg/12h vo + Aзитromicina 500 mg d1, seguido de 250 mg/día vo</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p><u>Con cualquiera de estas combinaciones de tratamiento, monitorizar el intervalo QT según ANEXO 1 y 2.</u></p> </div>
<b>Pacientes ingresados</b>	Neumonía en paciente no grave, < 65 años, sin comorbilidad	<p>Hidroxiclороquina 400mg/12h d1, seguido de 200mg/12h vo + Lopinavir/ritonavir* 2 comp de 200mg/50mg cada 12h vo. Utilizar la solución (5 ml/12h) en pacientes sin posibilidad de deglución</p> <p>Si intolerancia, riesgo de interacciones con lopinavir/ritonavir o enfermedad hepática considerar: Hidroxiclороquina 400mg/12h d1, seguido de 200mg/12h vo + Aзитromicina 500 mg d1, seguido de 250 mg/día vo</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p><u>Con cualquiera de estas combinaciones de tratamiento, monitorizar el intervalo QT según ANEXO 1 y 2.</u></p> </div>
	Neumonía en paciente grave, > 65 años o con comorbilidad	<p>Hidroxiclороquina 400mg/12h d1, seguido de 200mg/12h vo + Lopinavir/ritonavir* 2 comp de 200mg/50mg cada 12h vo. Utilizar la solución (5 ml/12h) en pacientes sin posibilidad de deglución</p> <p>Valorar añadir, individualizadamente y de forma excepcional: azitromicina 500 mg/24h vo/iv.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p><u>Con cualquiera de estas combinaciones de tratamiento, monitorizar el intervalo QT según ANEXO 1 y 2.</u></p> </div> <p>Quando exista contraindicación a las opciones terapéuticas anteriores (por toxicidad o QT largo), puede valorarse como alternativa baricitinib**: 4 mg/24 h vo.</p> <p>La opción de remdesivir sólo está disponible para mujeres embarazadas y menores de 18 años vía Uso Compasivo***.</p>

		<p><b><u>Valorar tratamiento con corticoides a partir del día + 8 de inicio de los síntomas según ANEXO 3, y vigilancia de hiperglucemia asociada según el ANEXO 4.</u></b></p>
	Si empeoramiento	<p>Valorar tocilizumab****:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 75 kg: dosis única de 600 mg</li> <li>• &lt;75 kg: dosis única de 400 mg</li> </ul> <p>Excepcionalmente, se puede valorar una 2ª infusión a las 12h después de la primera infusión si existe repunte de los parámetros analíticos tras una primera respuesta favorable.</p> <p>Como alternativa a tocilizumab, puede valorarse el uso de anakinra****:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Día 1: 200 mg seguido de 100 mg/8h iv</li> <li>- Día 2: 100 mg/8h iv</li> </ul> <p>Solicitar analítica el día +3 a las 7:00h con hemograma, hemostasia con dímero-D, bioquímica con PCR y ferritina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Si mejoría analítica: 100 mg/24h iv (d3-6)</li> <li>b) Si ausencia de mejoría: <ul style="list-style-type: none"> <li>Día 3: 100 mg/12h</li> <li>Días 4-6: 100 mg/24h iv</li> </ul> </li> </ul>

\*Vigilar estrechamente las interacciones. Contraindicado en insuficiencia hepática.

\*\*El uso de baricitinib carece de evidencia sólida. Utilizar sólo en pacientes < 85 años con, al menos, 5 días de sintomatología documentada, PCR > 100 mg/L y necesidad de oxigenoterapia para mantener Sat O2 > 93%. Además, debe cumplir, al menos, 1 de los siguientes criterios: fiebre mantenida los últimos 5 días, dímero D > 1.000 o cociente neutrófilos/linfocitos > 3,13. Baricitinib no debe utilizarse en fases tempranas de la enfermedad, y no se recomienda si linfocitos < 0,5 x 10<sup>9</sup> células/l, neutrófilos < de 1 x 10<sup>9</sup> células/l o Hb < 8 g/dl. Contraindicado en el embarazo.

\*\*\*Remdesivir. Medicamento en fase de investigación. Actualmente sólo disponible para mujeres embarazadas y menores de 18 años vía Uso Compasivo. En este caso, contactar con el Servicio de Farmacia. Está pendiente, por parte del proveedor, establecer acceso expandido para el resto de pacientes.

\*\*\*\*Valorar el uso de tocilizumab en los pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2)
- Empeoramiento rápido respiratorio, con requerimiento progresivo de mayor demanda de oxigenoterapia para mantener una pO2 > 55mmHg
- Presencia de criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica: elevados niveles de IL-6 (> 40 pg/ml) o, como alternativa, elevados niveles de dímero-D (> 1500) o dímero-D en progresivo aumento.

Tocilizumab no se recomienda en:

- AST/ALT > 5 veces el límite superior de normalidad
- Neutrófilos < 500 cel/mcL
- Plaquetas < 50.000 cel/mcL
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19
- Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal
- Infección cutánea en curso (p.e piodermatitis)

Tocilizumab requiere preparación centralizada en el Servicio de Farmacia.

\*\*\*\*\*El uso de anakinra carece de evidencia sólida. Valorar en los pacientes que cumplan los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: deben cumplirse los puntos 1, 2 y 3

**1. Pacientes con neumonía intersticial e insuficiencia respiratoria grave, definida como:**

- PaO2/FIO2 <300 mmHg o
- Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min o
- Sp O2 <93% aire ambiental

**2. Linfopenia <1000/μL y 2 de los siguientes:**

- Ferritina >500 ng/ml
- LDH ≥ 300 UI/L
- D-Dímero >1000 ng/ml

**3. Uno de los siguientes supuestos:**

- A) Pacientes que no cumplen criterios de tocilizumab
- B) Pacientes tratados con tocilizumab pero mala evolución a pesar del mismo
- C) Como segundo escalón (por ausencia de disponibilidad de tocilizumab)

Criterios de exclusión:

- Sospecha de sepsis o sobreinfección bacteriana
- Comorbilidades que puedan llevar a mal pronóstico a corto plazo
- Previsión de exitus en las siguientes 48h
- Terapia inmunosupresora anti-rechazo
- Embarazo
- Serología de VHB positiva. Debe excluirse la presencia de HBsAg o tener una CV<20 mUI/mL.
- Neutrófilos < 500/mcL
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal

Cuando se decida iniciar, si hace más de 72 horas de la administración de pulsos de metilprednisolona/dexametasona, considerar repulsar de nuevo, junto con anakinra.

Anakinra debe diluirse en 50 ml de SF e infundir durante 15 minutos. En caso de ausencia de vía, podría administrarse vía sc.

Control de la evolución:

A) Clínico: requerimientos de oxígeno, fiebre, tensión arterial, frecuencia cardíaca

B) Radiológico: cada 48-72h.

C) Analítico: con los parámetros previamente detallados. Solicitar niveles de IL1 al ingreso o previo al tratamiento y cada 48-72 horas.

Ver esquema de tratamiento en tabla previa.

## **OTRAS CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS**

### **Antibioterapia**

En pacientes que requieran tratamiento antibacteriano asociado, valorar como primera opción el uso de ceftriaxona u otros betalactámicos.

### **Fluidoterapia**

Precaución en el uso de fluidoterapia iv, preferible pautas restrictivas y balances negativos, pues puede favorecer el desarrollo de SDRA. Utilizar solución salina isotónica 0.9%.

### **Aerosolterapia**

No se recomienda, de forma general, el uso de nebulizaciones, salvo casos imprescindibles (como broncoespasmo severo). Es preferible la utilización, en caso necesario, de inhaladores con cámara espaciadora.

En los pacientes que ingresan y tienen tratamiento domiciliario con CPAP o BiPAP, se recomienda avisar a Neumología para valorar retirada o cambio de circuito y mascarilla, con el objetivo de evitar la dispersión aérea de carga viral a partir del paciente.

### **Anticoagulación y tromboprofilaxis**

En pacientes con neumonía por SARS-COV2, se describe de forma frecuente y en ocasiones extrema elevación de los niveles de Dímero-D, y junto con otros datos clínicos y complementarios constituye un importante factor pronóstico en la evolución.

Tras la observación de su relación con otros parámetros analíticos de la coagulación, no existe asociación en la mayoría de los casos con otros datos de coagulopatía de consumo

intravascular. Por otro lado, esta elevación del Dímero-D no es indicadora de forma aislada de la existencia de trombosis arterial o venosa ni predice su aparición.

Se ha sugerido que los niveles de Dímero-D se consideren para guiar la dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM), elevando la dosis profiláctica o instaurando dosis terapéutica en ausencia de datos objetivos de enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Creemos adecuado no utilizar en exclusiva los niveles de Dímero-D para guiar la dosis de HBPM, sino adaptar esta dosis, como es práctica clínica habitual, al balance del riesgo trombótico/hemorrágico del paciente.

Consultar específicamente el tratamiento antitrombótico en el Anexo 5.

El abordaje de la coagulopatía asociada a infección por COVID-19 se describe en el Anexo 6.

### **Oxigenoterapia y otras terapias respiratorias no invasivas**

Consultar el algoritmo de escalada de terapias respiratorias en el Anexo 7.

La oxigenoterapia debería iniciarse si la Sat.O2 es menor del 94% respirando aire ambiente, especialmente si el paciente está taquipneico, con el objetivo de mantener una Sat.O2 igual o superior a ese valor.

Una vez instaurada la oxigenoterapia, los pacientes pueden evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Como paso inicial se puede incrementar el flujo de oxígeno en gafas nasales hasta llegar a 5-6 lpm. Si la hipoxemia es refractaria a esta medida, se recomienda el uso de mascarillas con reservorio con flujos mínimos de 10 a 15 lpm, con el fin de mantener cifras de saturación de oxígeno mayor al 93%, y consultar con Neumología para valorar la progresión de la terapia respiratoria no invasiva. Dicha terapia requiere de una individualización, teniendo como opciones la oxigenoterapia a alto flujo, la CPAP o la ventilación mecánica no invasiva (VNI). Hay que tener en cuenta que el uso de estas terapias avanzadas no debe en ningún caso retrasar la indicación de intubación.

El oxígeno a alto flujo puede suministrar hasta 60 lpm y FiO2 cercana al 100%. En comparación con la oxigenoterapia convencional puede disminuir la necesidad de intubación. No se recomienda en los casos con hipercapnia, inestabilidad hemodinámica y fallo multiorgánico. Por otra parte, con la VNI, el fallo de tratamiento puede ser elevado. En cualquier caso, deben monitorizarse estrechamente todos los pacientes que reciban terapias respiratorias no invasivas avanzadas y preparar el entorno para una posible intubación.

En el caso de pacientes en estado crítico con hipoxemia refractaria a maniobras de pronosupinación, se podrá valorar el uso de óxido nítrico. La dosis (ppm) y duración de la terapia se individualizará según la evolución de cada paciente.

### **Ventilación mecánica invasiva**

Se valorará por las unidades de críticos.

## **POBLACIONES ESPECIALES**

Insuficiencia renal	Manejo terapéutico similar (sin necesidad de ajuste de dosis de los antivirales), con las siguientes particularidades: <ul style="list-style-type: none"><li>• Interferón beta-1b: se ha retirado de la guía por falta de suministro. En cualquier</li></ul>
---------------------	--

	<p>caso, precaución en IR grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remdesivir: contraindicado si ClCr &lt;30 mL/min o diálisis o hemofiltración veno-venosa continua.</li> <li>• Baricitinib: reducir dosis a 2mg/d si ClCr: 30-60 ml/min. No se recomienda si ClCr &lt; 30 ml/min.</li> <li>• Tocilizumab: precaución en IR grave.</li> <li>• Anakinra: precaución en insuficiencia renal moderada y no utilizar en insuficiencia renal grave.</li> </ul>
Insuficiencia hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina: no requiere ajuste.</li> <li>• Lopinavir/Ritonavir está contraindicado. Valorar fosamprenavir 700 mg/12h + ritonavir 100 mg/24h vo como alternativa de inhibidor de la proteasa.</li> <li>• Interferón beta 1b: se ha retirado de la guía por falta de suministro. En cualquier caso, contraindicado en hepatopatía descompensada.</li> <li>• Baricitinib: no se recomienda en insuficiencia hepática grave.</li> <li>• Remdesivir y Tocilizumab: contraindicado si ALT/AST &gt; 5 x ULN.</li> <li>• Anakinra: precaución en insuficiencia hepática grave.</li> </ul>
Embarazo	<p>Manejo terapéutico similar al de la mujer no embarazada, con las siguientes particularidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferón beta-1b: se ha retirado de la guía por falta de suministro. En cualquier caso, evitar durante el 1<sup>er</sup> trimestre. Datos limitados en 2<sup>o</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre.</li> <li>• Baricitinib: contraindicado en el embarazo.</li> <li>• Tocilizumab: se observa paso placentario a partir de la semana 16 de gestación. Valorar beneficio-riesgo sabiendo que el recién nacido con exposición durante el 3<sup>er</sup> trimestre tiene el riesgo de estar inmunodeprimido temporalmente hasta el aclaramiento del fármaco materno.</li> <li>• Anakinra: evitar su uso en el embarazo por falta de información.</li> </ul>

#### 4. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO RECOMENDADA

##### Pacientes sin criterios de ingreso

- Hidroxicloroquina + lopinavir/ritonavir: 5 días, con posterior reevaluación
- Hidroxicloroquina + azitromicina: 5 días. En caso de mala evolución, valorar la posibilidad de ampliar hidroxicloroquina hasta 10 días

##### Pacientes ingresados

La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre.

- Hidroxicloroquina: 5 días, en caso de mala evolución valorar la posibilidad de ampliar hasta 10 días
- Lopinavir/ritonavir: 5-10 días (según gravedad, tolerancia y evolución)
- Azitromicina: 5 días
- Baricitinib: 7 días
- Corticoides: se podrán considerar duraciones más prolongadas según evolución clínica
  - Dexametasona: 10 días
  - Metilprednisolona: 3-5 días
- Tocilizumab: una dosis única. Excepcionalmente, puede valorarse una 2<sup>a</sup> dosis a las 12h si repunte de los parámetros analíticos tras una primera respuesta favorable.
- Anakinra: 6 días
- Remdesivir: 10 días



## 5. PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN FARHOS

- **Pacientes ingresados:** el tratamiento se prescribirá en FARHOS seleccionando el protocolo correspondiente:
  - COVID-19 Neumonía HIDROXICLOROQUINA+LOPINAVIR/R
  - COVID-19 Neumonía HIDROXICLOROQUINA+AZITROMICINA
  - COVID-19 Paciente UCI
  - COVID-19 Remdesivir → prescribir sólo cuando se disponga de la medicación en el Servicio de Farmacia
  - COVID-19 Tocilizumab ≥ 75 kg → contactar con el Servicio de Farmacia para programar preparación
  - COVID-19 Tocilizumab < 75 kg → contactar con el Servicio de Farmacia para programar preparación
- **ANAKINRA: prescribir en 2 fases:**
  - 1ª -COVID-19 Anakinra días 1 y 2
  - 2ª -COVID-19 Anakinra días 3-6 CON mejoría ANALÍTICA o -COVID-19 Anakinra días 3-6 SIN mejoría ANALÍTICA
  - Manejo de la hiperglucemia por corticoides (ver página 21)
- **Pacientes ingresados con prescripción al alta hospitalaria:** se realizará una Prescripción (receta) de Paciente Externo del tratamiento antiviral, especificando la fecha fin del tratamiento.
- **Pacientes del Servicio de Urgencias que no ingresan y son trasladados a su DOMICILIO con tratamiento antiviral:** se debe prescribir el tratamiento en FARHOS (en el episodio de Urgencias) y facilitar pegatina con la identificación del paciente, para proceder a la dispensación de un kit de tratamiento antiviral y facilitar su posterior reposición. Se dispone de kits de medicación ubicados en el despacho de médicos del área de Ambulantes de Urgencias (despacho 2-4). La medicación necesaria al alta del paciente que se dispensa en Oficinas de Farmacia debe prescribirse en el MUP.
- **Pacientes atendidos en hoteles:** se debe prescribir el tratamiento en FARHOS, dentro del episodio de ingreso. En el hotel se dispone de botiquines con medicación.
- **Pacientes que se trasladan a otras clínicas privadas (ej: Clínica SEAR):** llamar al teléfono 479460/478768 para indicar la relación de los pacientes que se trasladan. La medicación pauta para 4 días se prepara en el Servicio de Farmacia (en un tiempo estimado de 30 minutos).

Para la prescripción de cualquier tratamiento antiviral y de tocilizumab y anakinra debe documentarse en la Historia Clínica que se dispone de consentimiento informado. En el caso de remdesivir, debe obtenerse por escrito.

Puede consultarse información sobre interacciones farmacológicas en [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org).

## 6. DISPENSACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

- **Pacientes ingresados:** la dispensación se realizará a través de los sistemas automatizados Pyxis (o botiquines en caso de UH sin sistema automatizado), con la excepción de remdesivir y tocilizumab, que se dispensarán a la Unidad preparados por paciente.

- **Pacientes ingresados con prescripción al alta hospitalaria:** la dispensación del tratamiento se realizará en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia. En la medida de lo posible, se comunicará al Servicio de Farmacia las altas programadas con antelación, y, a partir de las 14h, acudirá un auxiliar de obras y servicios a recoger los tratamientos.
- **Pacientes que desde el Servicio de Urgencias se trasladan a su domicilio con tratamiento antiviral, pacientes derivados a hoteles, o clínicas privadas:** ver comentarios en epígrafe previo.

## 7. CONSIDERACIONES SOBRE LA CONSERVACIÓN, ADMINISTRACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

	Presentación	Observaciones sobre conservación/ administración	Administración por Sonda Nasogástrica	Eventos Adversos
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	Kaletra® comprimidos 200/50 mg	Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, ni romper ni triturar (disminuye el área bajo la curva en un 45 y 47%). Administrar preferiblemente con alimentos.	NO	Diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia. Posible prolongación del intervalo QT. <b>Monitorización según ANEXO 1 y 2 cuando se administre en combinación con otros tratamientos que prolonguen el QT.</b>
	Kaletra® solución oral 80/20 mg/ml 60 ml	Conservación en nevera (2-8°C).	Sí. La solución contiene alcohol, por lo que no se debe administrar con sondas que contengan poliuretano. Deberán utilizarse sondas de silicona o polivinilo. En caso de duda, consultar al Servicio de Farmacia.	
<b>Hidroxiclороquina</b>	Dolquine® 200 mg comprimidos	Administrar preferiblemente con alimentos.	Sí. Triturar los comprimidos y dispersar en 10 ml de agua.	Visión borrosa, fotofobia, alteraciones gastrointestinales, cefalea. Posible prolongación del intervalo QT. <b>Monitorización según ANEXO 1 y 2 cuando se administre en combinación con otros tratamientos que prolonguen el QT.</b>
<b>Azitromicina</b>	Zitromax® 500 mg comprimidos Zitromax® 250 mg sobres Zitromax® 200 mg/5ml jarabe Zitromax® 500 mg vial	Los comprimidos se deben tragar con agua. Administrar con o sin alimentos.	Sí. Utilizar preferentemente la presentación en jarabe o sobre. Los comprimidos se pueden triturar y dispersar en 10 ml de agua.	Posible prolongación del intervalo QT. <b>Monitorización según ANEXO 1 y 2 cuando se administre en combinación con otros tratamientos que prolonguen el QT.</b>
<b>Remdesivir*</b>	Preparación individualizada por el Servicio de Farmacia en 100-250 ml de Suero Fisiológico	Debe administrarse IV en 30-60 min. Remdesivir diluido es estable 4 horas a Tª ambiente y 24 horas en nevera.	-	Hipotensión infusional, elevación de enzimas hepáticas, diarrea, rash
<b>Baricitinib</b>	Olumiant® 2 y 4 mg comprimidos	Administrar con o sin alimentos	Dispersar en 10 ml de agua, evitando triturar.	Descenso de Hb y neutrófilos, elevación de Cr sin alteración del FG, elevación de transaminasas, y discretas elevaciones de la CPK sin repercusión clínica.
<b>Tocilizumab</b>	Preparación individualizada por el Servicio de Farmacia en 100 ml de Suero Fisiológico	Debe administrarse IV en 30-60 min. Tocilizumab diluido es estable 24 horas a Tª ambiente y en nevera (preferible almacenar en nevera).	-	Cefalea, hipertensión, elevación de ALT, infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.
<b>Anakinra</b>	Kineret® jer	Administrar IV la dosis diluida en 50 ml de suero fisiológico, durante 15 minutos. En caso de ausencia de vía, puede administrarse vía sc.	-	Reacciones infusionales (iv) o locales (sc), cefalea, aumento de colesterol.

\*Remdesivir debe manipularse siguiendo las recomendaciones de Medicamento Peligroso (Grupo 2 INSHT). Administrar con guantes y utilizar Sistema Cerrado de Transferencia de Medicamentos:

1. Conectar el sistema de infusión de bomba del paciente al conector Universal
2. Purgar con suero limpio la línea de infusión
3. Conectar la bolsa de medicación por la conexión luer
4. Una vez infundida la medicación, se desconecta y se desecha (cubo citotóxico)
5. Administrar un suero limpio para asegurar que se administra la dosis completa del fármaco, para lavar la vía y proceder a una desconexión de seguridad al finalizarlo

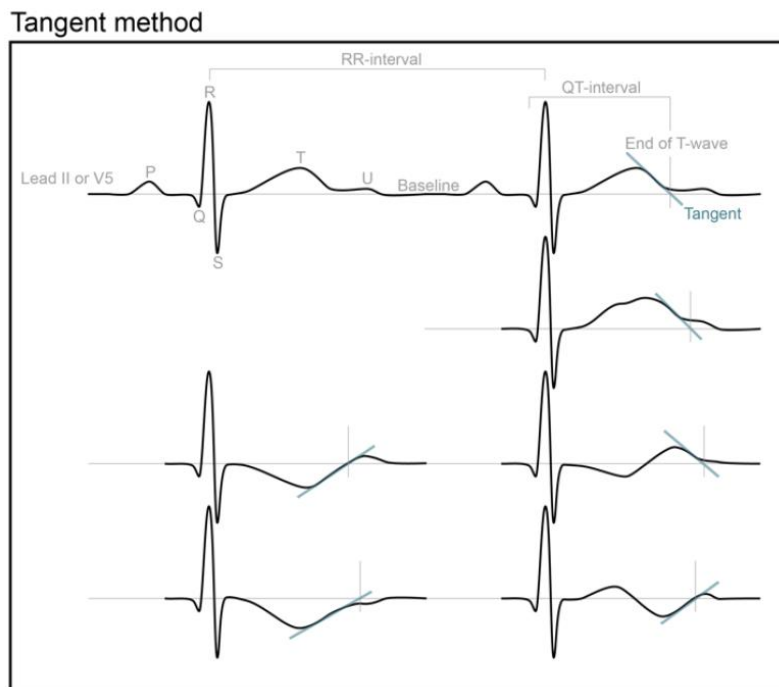
**HORARIO Y TELÉFONOS DE CONTACTO DEL SERVICIO DE FARMACIA y de MICROBIOLOGÍA-ENF. INFECCIOSAS**

		L-V: 8-15H	L-V: 15-08H Sábados, domingos y días no laborables: 24H
FARMACIA*		915867714 (Ext. 477714) Área de elaboración: 915868587 (Ext. 478587)	915868768 (Ext. 478768) Buscas de guardia: 843059 / 849731
MICROBIOLOGÍA		638216246 (Adjunto Microbiología) 638216103 (Residente Microbiología)	
ENFERMEDADES INFECCIOSAS		805884 o 870540	805884 o 870540 (8 a 22H)
UNIDAD DE CRÍTICOS		814907	

## Anexo 1. Medición de QT y cálculo del QT corregido (QTc)

### 1. MEDICIÓN DEL INTERVALO QT:

- Para medir el intervalo QT debe calcularse el tiempo (ms) desde el inicio del QRS hasta el fin de la onda T.
- El método más extendido para determinar el fin de la onda T es el método tangencial (Fig 1).
- La onda T no debe incluir la duración de la onda U (Fig 1).
- Para poder llevar a cabo el método tangencial, debemos tener un trazado en el que se pueda determinar la línea de base.
- Las derivaciones más recomendadas para la medición del QT son DII y V5. Si el final de la onda T no puede determinarse bien en estas derivaciones, intentaremos medirlo en alguna derivación contigua I, III, V4 o V6.



### 2. CÁLCULO DEL INTERVALO QT

- Para el cálculo del intervalo QT utilizaremos alguna calculadora on-line o App: [www.qtcalsculator.org](http://www.qtcalsculator.org)
- En caso de no disponer de ella se utilizará la fórmula de Bazett y se calculará de forma manual (Fig 2). Esta fórmula debe evitarse en frecuencias >100 o <50 lpm.

$$QTc(Bazett) = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Fig. 2. Fórmula de Bazett para el cálculo del QTc (el RR utilizado debe expresarse en segundos).

- Se debe utilizar el RR (medido en segundos) previo al del intervalo QT que se está midiendo, es decir utilizando la R del complejo QRS del latido medido y la R del QRS precedente.
- Con este valor de RR se debe calcular la frecuencia cardiaca que hay que introducir en las calculadoras de las APP o las calculadoras on-line, cuando piden este dato. La frecuencia se calculará con la siguiente fórmula sencilla:

$$FC = 60.000/RR \text{ (ms)}$$

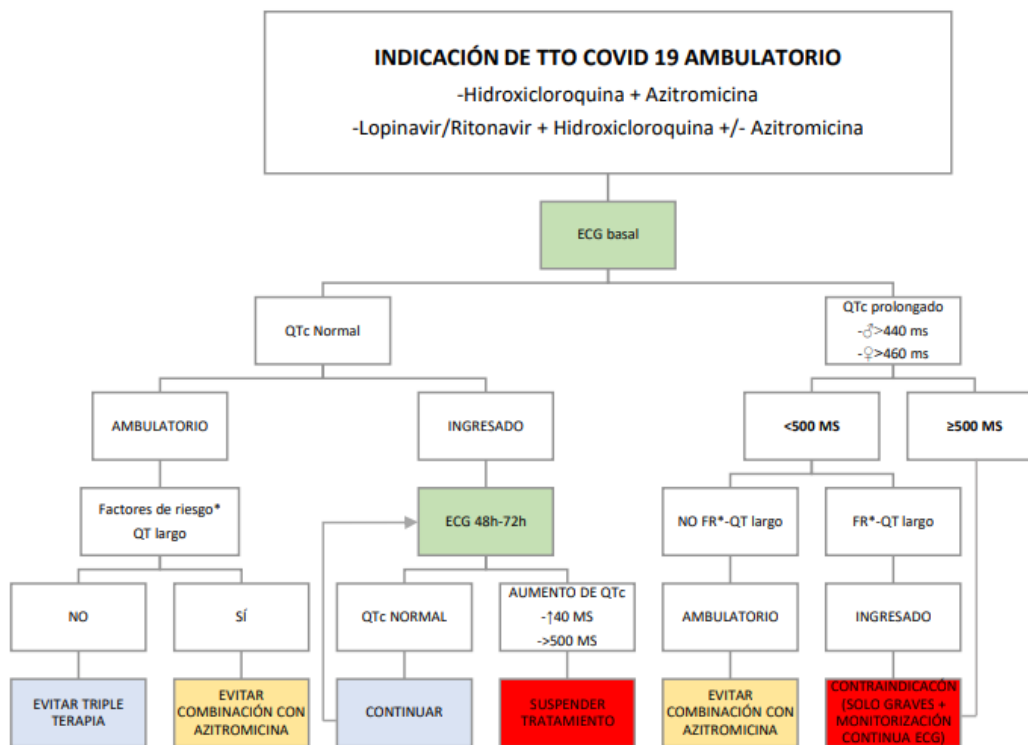
- Para el cálculo mediante calculadoras online, las fórmulas más fiables independientemente de la frecuencia cardiaca son Framingham y Fridericia.

### 3. INTERPRETACIÓN DEL INTERVALO QT

- Los valores normales del QTc en la población normal son:
  - o **Varones QTc<440 ms**. Se recomienda monitorizar y si prolonga >60 ms sobre la primera determinación o supera los 500 ms, plantear retirar.
  - o **Mujeres QTc<460 ms**. Se recomienda monitorizar y si prolonga >60 ms sobre la primera determinación o supera los 500 ms, plantear retirar.
  - o **Valores QTc por encima de 500 ms** aumentan el riesgo de arritmias ventriculares y debe plantearse retirar el fármaco o valorar otras interacciones.
- Los fármacos que prolongan el QT pueden consultarse en: <https://www.crediblemeds.org/index.php/drugsearch>

## Anexo 2. Algoritmo y circuito para el control de QT en tratamiento combinado para COVID-19

### Algoritmo para el control de QT



\*Factores de Riesgo para QT largo adquirido:

- Tratamientos cardiológicos: amiodarona, flecainida, propafenona
- Bradicardia sinusal (120 ms)
- Alteración de la onda T
- Hipertrofia ventricular
- Isquemia aguda miocárdica
- Taquicardias ventriculares previas
- Insuficiencia cardiaca con FVI deprimida sintomática



### **Circuito para el control de QT**

Con motivo de la pandemia del COVID19 y para facilitar el seguimiento del protocolo del hospital, se corregirán los ECGs de los pacientes con riesgo de prolongación del QT ingresados y con tratamientos que lo puedan prolongar.

#### Selección de los pacientes

1. Pacientes con inicio de medicación que combine tratamientos para COVID19: Kaletra® +/- hidroxiclороquina +/- azitromicina.
2. Se recomienda control cada 48-72h (ver algoritmo). Para evitar sobrecarga de enfermería, idealmente días 1, 4 y 7 de tratamiento. Esto puede modificarse a juicio del médico tratante.
3. La combinación de fármacos que prolonguen el QT en el tratamiento prescrito en Farhos se notificará como alerta en la prescripción del paciente.

#### Realización del ECG (en plantas con pacientes COVID-19):

1. El ECG de 12 derivaciones se realizará con los parámetros estándar a velocidad de 25 mm/s y amplitud de 10 mV/mm.
2. Se facilitarán portafolios multiperforados de plástico en los controles de enfermería para archivo seguro de los ECGs en la historia clínica del paciente.

#### Información del ECG (Servicio de Cardiología):

1. El médico responsable del paciente valorará la necesidad de interconsulta al Servicio de Cardiología, haciendo alusión a la valoración del ECG y control del QT.
2. Se realizará un informe del ECG que quedará en la historia electrónica del paciente en las 24h siguientes a su recepción, intentando realizarlo en la mañana que se recibe.
3. En caso de ECGs solicitados a partir de las 14h del viernes o días no laborales, se avisará al cardiólogo de guardia.
4. En caso de anomalía grave, se informará al médico responsable y se atenderá al paciente de forma global.

Anexo 3. Inicio de pulsos de corticoides en SDRA por infección por SARS-COV-2.

**1. ¿Cuándo plantearlo?**

**Considerarlo siempre a partir del día +8 de inicio de sintomatología y cumpliendo: opción A +: B y/o C**

A. Distrés respiratorio. Empeoramiento respiratorio con PAFI menor de 300 (paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>).

DISPOSITIVOS DE SUMINISTRO DE OXIGENO		
	Flujo (L/min)	FiO <sub>2</sub> (%)
SISTEMAS DE BAJO FLUJO		
CÁNULAS NASALES*	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
MASCARILLA SIMPLE*	5-6	40
	6-7	50
	7-8	60
MASCARILLA RESERVORIO*	10-15	90-100
SISTEMAS DE ALTO FLUJO		
GAFAS NASALES	20-60	21-100

\*FiO<sub>2</sub> orientativos según flujo, en condiciones estándar.

**CÁLCULO DE LA PaFi-O<sub>2</sub> de forma práctica**

FiO <sub>2</sub> /SatO <sub>2</sub>	85%	88%	90%	92%	94%	95%	96%	97%	98%	99%
21%	238	262	286	310	333	357	381	429	476	524
24%	208	229	250	271	292	313	333	375	417	458
26%	192	212	231	250	269	288	308	346	385	423
28%	179	196	214	232	250	268	286	321	357	393
31%	161	177	194	210	226	242	258	290	323	355
35%	143	157	171	186	200	214	229	257	286	314
40%	125	138	150	163	175	188	200	225	250	275
45%	111	122	133	144	156	167	178	200	222	244
50%	100	110	120	130	140	150	160	180	200	220
60%	83	92	100	108	117	125	133	150	167	183
70%	71	79	86	93	100	107	114	129	143	157
80%	63	69	75	81	88	94	100	113	125	138
90%	56	61	67	72	78	83	89	100	111	122
100%	50	55	60	65	70	75	80	90	100	110

\*Mascarilla smp

Cortesía del Dr. Daniel López Padilla (Neumología)

B. Empeoramiento analítico con, al menos, 3 de los siguientes parámetros:

- D Dímero en ascenso
- Ferritina en ascenso
- PCR en ascenso
- Linfocitos en descenso
- LDH en ascenso
- IL6 elevada

C. Empeoramiento radiológico con infiltrados bilaterales y/o periféricos.

\*\*Descartar siempre infección bacteriana: si tiene procalcitonina elevada, neutrofilia o sospecha de infección bacteriana, no administrar pulsos de corticoides.

## **2. ¿Qué pauta seguir?**

A) -Metilprednisolona 250mg i.v diluidos en 100cc de SSF 0,9%, a pasar en 1 hora, por tres días. Pautar a primera hora de la mañana (7:00).

-Omeprazol 40mg, un vial i.v.

-Control glucémico y control de la hiperglucemia: ver Anexo 4.

B) -Dexametasona 40 mg i.v diluidos en 100cc de SSF 0,9%, a pasar en 1 hora, por 4 días. Pautar a primera hora de la mañana (7:00).

-Omeprazol 40mg, un vial i.v.

-Control glucémico y control de la hiperglucemia: ver Anexo 4.

## **3. Seguimiento analítico tras pauta de pulsos de corticoides:**

Realizar analítica de control el último día de pulsos y cada 48h, con hemograma, coagulación que incluya fibrinógeno y dímero D, bioquímica con LDH, CK, PCR y ferritina.

## **4. ¿Hay que realizar pauta descendente de corticoides?**

No, en ninguno de los casos.

## **5. ¿Se puede plantear repulsar?**

Sí, en el caso de que no haya mejoría clínica y/o radiológica a las 72h.

Anexo 4. Manejo de hiperglucemia inducida por corticoides en el paciente con infección por SARS-COV-2.

En todo paciente (diabético conocido o no) que vaya a someterse a tratamiento con corticoides a dosis altas en el contexto de infección por COVID -19 **DEBE REALIZARSE CONTROLES DE GLUCEMIA CAPILAR PARA DETECTAR LA HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR ESTEROIDES.**

Se pueden identificar **3 ESCENARIOS** posibles de pacientes:

1. PACIENTE NO DIABETICO CONOCIDO
2. PACIENTE DIABETICO CONOCIDO CON ADOS
3. PACIENTE DIABETICO CONOCIDOS CON INSULINA

**DESPISTAJE DE HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR CORTICOIDES (en pacientes NO diabético conocido)**

- Se debe realizar glucemia capilar basal, 2h postcomida y precena en todos los pacientes que se inicie pauta de corticoides, en los 2-3 días posteriores.
- Diagnóstico: **glucemias basales o preprandiales >140 mg/dl y postprandiales >200 mg/dl.**
- El tratamiento siempre debe ser **INSULINA.**

El hecho más relevante es la situación del paciente en cuanto a su ingesta. De ahí, que se diferencien dos situaciones: **SITUACION DE AYUNO (con sueros o con NPT) o de INGESTA ORAL DEL PACIENTE.**

**SIEMPRE QUE EL PACIENTE SE ENCUENTRE EN AYUNAS SE DEBE INSTAURAR PERFUSIÓN DE INSULINA (independientemente de que sea un paciente no conocido diabético o diabético previo) (ver anexo I).**

Si tras la instauración de las medidas descritas a continuación el paciente presenta un mal control de su hiperglucemia, se recomienda contactar con el S. Endocrinología.

**TABLA 1. PAUTAS DE MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR ESTEROIDES**

	<b>Escenario 1:</b> Paciente NO diabético conocido	<b>Escenario 2:</b> Paciente diabético con ADOS previos	<b>ESCENARIO 3:</b> Paciente diabético con INSULINA previa (+/-ADOS)
<b>AYUNAS (SS O NPT (μ))</b>	PERFUSION DE INSULINA	PERFUSION DE INSULINA	PERFUSION DE INSULINA
<b>CON INGESTA ORAL</b>	0.4-0.5 UI/Kg/ día <b>I.Basal:</b> 30%. (*) <b>I.Prandial:</b> 70 % (distribución: 30-40-30%)	0.5-0.6 UI/Kgdía. <b>I.Basal:</b> 30%. (*) <b>I.Prandial:</b> 70 % (distribución: 30-40-30%)	Incrementar su DIT +50%. <b>I.Basal:</b> 40%. (*) <b>I Prandial:</b> 60 % (distribución: 30-40-30%)

**DTI:** Dosis Total de Insulina: es la suma de la insulina basal + insulina prandial previa del paciente.

**I.Basal:** NPH (de elección con metilprednisolona) o glargina (si DXM). **I.Prandial:** análogos de acción rápida. Novorapid, Humalog.

(\*) Si es insulina NPH: 2/3 en el desayuno y 1/3 en la cena. Si es glargina, en dosis única en desayuno.

(μ) Valorar con Nutrición poner la insulina dentro de la NPT.

**PUNTOS IMPORTANTES:**

**1. Manejo de la posible hipoglucemia con perfusión de insulina**

- Todos los pacientes con perfusión de insulina deben recibir una infusión continua de glucosa (glucosado o NPT) por vía intravenosa o nutrición enteral. Asegurar aportar al menos 150 g de glucosa al día.

- Si glucemia < 55, interrumpir perfusión de insulina y administrar 25 ml de suero glucosado hipertónico al 50% y hacer control glucemia a los 15 minutos.
- Si glucemia está entre 55-70 interrumpir perfusión de insulina y repetir control a los 15 minutos.
- Cuando al menos 2 valores consecutivos están dentro del rango en controles horarios, pasar a controlar glucemias cada 4 horas.
- Cuando al menos 2 valores consecutivos están dentro del rango en controles cada 4 horas, pasar a controlar glucemias cada 6 horas.

## 2. Cómo pasar de perfusión de insulina a insulina subcutánea

- Cuando el paciente esté con **ingesta oral y sus controles de glucemia en las últimas 24 horas estén estables (valores <200 mg/dl)**.
- **Se calcula la dosis de insulina requerida en las últimas 24 horas de la perfusión. Se distribuye en insulina basal y prandial (tal y como se especifica en el escenario 3).**
- **SIEMPRE SE DEBE INYECTAR LA INSULINA SC AL MENOS 2 HORAS ANTES DE SUSPENDER LA PERFUSION DE INSULINA.**

### ESCENARIO 1: PACIENTE NO DIABETICO CONOCIDO

#### a. **PACIENTE NO DIABETICO CONOCIDO EN SITUACION DE AYUNO** (Sueroterapia, N.Parenteral).

- Si está exclusivamente con sueros asegurarse **SIEMPRE** aporte de 150 g /día de glucosa.
- Controles de glucemia capilar cada 6 horas.
- Iniciar perfusión de insulina iv (ver pauta en **anexo I**). Si el paciente está con NPT se podrá poner la insulina en la nutrición parenteral (por parte de los médicos de nutrición).

#### b. **PACIENTE NO DIABETICO CONOCIDO CON INGESTA ORAL**

- Controles de glucemia capilar: 6 puntos al día (antes De, 2h De, antes Co, 2h Co, antes CE, 2h Ce).
- **Iniciar Insulina SC:** el tipo de insulina y la pauta dependen del tipo de glucocorticoide que se utilice. En general, para los corticoides de acción intermedia (metilprednisolona) de elección **es insulina NPH**; y para los de acción prolongada (DXM) se puede poner NPH o un análogo basal (glargina). Además, habrá que poner insulina de acción rápida (novorapid, Humalog) para cubrir hiperglucemias postprandiales.
- Cómo se **calcula dosis de insulina total:** 0.4-0.5 UI/Kg de peso al día.
- Cómo **distribuimos la dosis:** aproximadamente el 30% basal y 70% prandial.
  - **Insulina basal:** Si es insulina NPH: 2/3 en el desayuno y 1/3 en la cena. Si es glargina, en dosis única en desayuno.
  - **Insulina prandial:** distribución en De, Co, Ce. En la siguiente **proporción: 30-40-30%.**
- Ajuste de dosis según glucemias basales y precena y postprandiales (**Anexos II, III y IV**).
- **Si tras ajustar las insulina SC el paciente presenta hiperglucemias mantenidas (>400 mg/dl) se debe pasar a perfusión de insulina (Anexo I).**

### ESCENARIO 2. PACIENTE DIABETICO CONOCIDO CON ADOS

- **No debe realizarse despistaje de hiperglucemia inducida por corticoides**
- **Suspender siempre ADOS previos**
- **El tratamiento será siempre INSULINA**

#### a. **SI EL PACIENTE ESTA EN AYUNAS (SUEROTERAPIA O NPT)**

(Se seguirá igual pauta que la descrita previamente para el paciente no conocido diabético con hiperglucemia por corticoides en ayunas).

- Si está exclusivamente con sueros asegurarse **SIEMPRE** aporte de 150 g /día de glucosa.
- Controles de glucemia capilar cada 6 horas.

- Iniciar perfusión de insulina iv (ver pauta **Anexo I**). Si el paciente está con NPT se podrá poner la insulina en la nutrición parenteral (por parte de los médicos de nutrición).

**b. SI EL PACIENTE ESTA CON INGESTA ORAL**

- **Siempre se indicarán controles de glucemia capilar en 6 puntos al día** (antes De, 2h De, antes Co, 2h Co, antes CE, 2h Ce).
- **Se pautará siempre INSULINA.** El tipo de insulina y la pauta dependen del tipo de glucocorticoide que se utilice. En general, para los de acción intermedia (metilprednisolona) de elección es insulina NPH; y para los de acción prolongada (DXM) se puede poner NPH o un análogo basal (glargina). Además, habrá que poner insulina de acción rápida (novorapid, Humalog) para cubrir hiperglucemias postprandiales.
- **Cómo se calcula la dosis: 0.5-0.6 UI/Kg de peso al día.**
- **Cómo distribuimos la dosis:** aproximadamente el 30% basal y 70% prandial.
  - Insulina basal: Si es insulina NPH: 2/3 en el desayuno y 1/3 en la cena. Si es glargina, en dosis única en desayuno.
  - Insulina prandial: distribución en De, Co, Ce. En la siguiente proporción: 30-40-30%.
    - Ajuste de dosis según glucemias basales y precena y postprandiales (**Anexos II, III y IV**).
- **Si tras ajustar la insulina SC el paciente presenta hiperglucemias mantenidas (>400 mg/dl) se debe pasara perfusión de insulina (Anexo I)**

**ESCENARIO 3. PACIENTE DIABETICO CONOCIDO CON INSULINA (+/-ADOS)**

- **No debe realizarse despistaje de hiperglucemia inducida por corticoides**
  - **SUSPENDER siempre los ADOS previos**
  - **El tratamiento siempre será INSULINA**
- a. SI EL PACIENTE ESTA EN AYUNAS (SUEROTERAPIA O NPT)**  
(Se seguirá igual pauta que la descrita previamente para el paciente no conocido diabético con hiperglucemia por corticoides).
- Si está exclusivamente con sueros asegurarse SIEMPRE aporte de 150 g /día de glucosa.
  - Controles de glucemia capilar cada 6 horas.
  - Iniciar perfusión de insulina iv (ver pauta **anexo I**). Si el paciente está con NPT se podrá poner la insulina en la nutrición parenteral (por parte de los médicos de nutrición).
- b. SI EL PACIENTE ESTÁ CON INGESTA ORAL**
- **Siempre se indicarán controles de glucemia capilar en 6 puntos al día** (antes De, 2h De, antes Co, 2h Co, antes Ce, 2h Ce).
  - **Se pautará siempre INSULINA.** El tipo de insulina y la pauta dependen del tipo de glucocorticoide que se utilice. En general, para los de acción intermedia (metilprednisolona) de elección es insulina NPH; y para los de acción prolongada (DXM) se puede poner NPH o un análogo basal (glargina). Además, habrá que poner insulina de acción rápida (novorapid, Humalog) para cubrir hiperglucemias postprandiales.
  - **Cómo se calcula la dosis: se calcula la dosis de insulina total previa del paciente y se incrementa un +50%.**
  - **Cómo distribuimos la dosis:** aproximadamente el 40% basal y 60% prandial.
    - Insulina basal: Si es insulina NPH: 2/3 en el desayuno y 1/3 en la cena. Si es glargina, en dosis única en desayuno.
    - Insulina prandial: distribución en De, Co, Ce. En la siguiente proporción: 30-40-30%.
      - Ajuste de dosis según glucemias basales y precena y postprandiales (**Anexos II, III y IV**).
  - **Si tras ajustar las insulina SC el paciente presenta hiperglucemias mantenidas (>400 mg/dl), se debe pasar a perfusión de insulina (Anexo I).**

Para agilizar la prescripción electrónica, se han incluido en Farhos 8 protocolos que incluyen tanto el corticoide como la prescripción de insulina. Los cálculos están hechos para un paciente con un peso corporal de 70Kg.

Título protocolo prescripción electrónica	Observaciones
COVID.Dexametasona+insulina.NO COME COVID.Metilprednisolona+insulina.NO COME	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para <b>todos los pacientes</b> con altas dosis de corticoides y que estén en <b>ayuno</b> (independientemente de si son diabéticos conocidos o no).</li> <li>• Se prescribe dexametasona o metilprednisolona e incluye perfusión de insulina.</li> </ul>
COVID.Dexametasona+insulina.NO DIABETES/COME COVID.Metilprednisolona+insulina.NO DIABETES/COME	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para pacientes <b>no diabéticos conocidos</b> que <b>comen</b>.</li> <li>• Si se elige protocolo <b>dexametasona</b>: incluye insulina <b>lenta</b> + insulina <b>rápida</b>. A dosis de <b>0,4UI/Kg/día</b> y repartidas 30/70, respectivamente. Ya se han incluido las dosis para un peso de 70Kg.</li> <li>• Si se elige protocolo <b>metilprednisolona</b>: incluye insulina <b>intermedia (NPH)</b> + insulina <b>rápida</b>. A dosis de <b>0,4UI/Kg/día</b> y repartidas 30/70, respectivamente. Ya se han incluido las dosis para un peso de 70Kg.</li> </ul>
COVID.Dexametasona+insulina.ADOs.COME COVID.Metilprednisolona+insulina.ADOs.COME	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para pacientes <b>diabéticos</b> en tratamiento habitual con <b>antidiabéticos orales</b> que comen.</li> <li>• Si se elige protocolo <b>dexametasona</b>: incluye insulina <b>lenta</b>+ insulina <b>rápida</b>. A dosis de <b>0,6UI/Kg/día</b> y repartidas 30/70, respectivamente. Ya se han incluido las dosis para un peso de 70Kg.</li> <li>• Si se elige protocolo <b>metilprednisolona</b>: incluye insulina <b>intermedia (NPH)</b> + insulina <b>rápida</b>. A dosis de <b>0,6UI/Kg/día</b> y repartidas 30/70, respectivamente. Ya se han incluido las dosis para un peso de 70Kg.</li> </ul>
COVID.Dexametasona+insulina.INSULINA+ADO.COME COVID.Metilprednisolona+insulina.INSULINA+ADO.COME	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para pacientes <b>diabéticos</b> en tratamiento habitual con <b>antidiabéticos orales e insulina</b> que comen.</li> <li>• Si se elige protocolo <b>dexametasona</b>: incluye insulina <b>lenta</b> + insulina <b>rápida</b>. A dosis de <b>0,7UI/Kg/día</b> y repartidas 30/70, respectivamente. Ya se han incluido las dosis para un peso de 70Kg.</li> <li>• Si se elige protocolo <b>metilprednisolona</b>: incluye insulina <b>intermedia (NPH)</b> + insulina <b>rápida</b>. A dosis de <b>0,7UI/Kg/día</b> y repartidas 30/70, respectivamente. Ya se han incluido las dosis para un peso de 70Kg.</li> </ul>

#### Anexo I. PERFUSION DE INSULINA.

- **Preparación de la perfusión:** 100 unidades de insulina regular en 100 mL de suero salino normal 0.9 (1 UI/mL). Antes de iniciar perfusión impregnar el sistema de perfusión lavándolo con 25 ml de la solución con insulina.
- **Ritmo de infusión inicial.** Se realizará glucemia capilar cada 4-6 horas y se ajustará el ritmo de perfusión según la siguiente tabla.

Valor de glucemia	Ritmo de perfusión/hora (UI/hora)
<150 mg/dl	1 ml/hora (1 UI/hora)
150-200 mg/dl	2 ml/hora (2 UI/hora)
200-250 mg/dl	4 ml/hora (4 UI/hora)
250-300 mg/dl	6 ml/hora (6 UI/hora)
300-400 mg/dl	8 ml/hora (8 UI/hora)
400 mg/dl	10 ml/hora (10UI/hora)

**Anexo II. AJUSTE DE PAUTA DE INSULINA BASAL NPH sc (dividida en 2 dosis: antes del desayuno y antes de la cena) SEGÚN GLUCEMIAS EN AYUNAS EN PACIENTES CON INGESTA ORAL**

Glucemia capilar	Antes desayuno	Antes cena
<70 mg/dl	-20% I. NPH de la cena	-20% NPH del desayuno
70-99 mg/dl	-10% I. NPH de la cena	-10% NPH del desayuno
100-199 mg/dl	IGUAL	IGUAL
200-299 mg/dl	+20% I. NPH de la cena	+20% NPH del desayuno
300-399 mg/dl	+30% I NPH de la cena	+30% NPH del desayuno
>400 mg/dl	Perfusión de insulina	Perfusión de insulina

**Anexo III. AJUSTE DE PAUTA DE INSULINA BASAL GLARGINA SC SEGÚN GLUCEMIAS EN AYUNAS EN PACIENTES CON INGESTA ORAL**

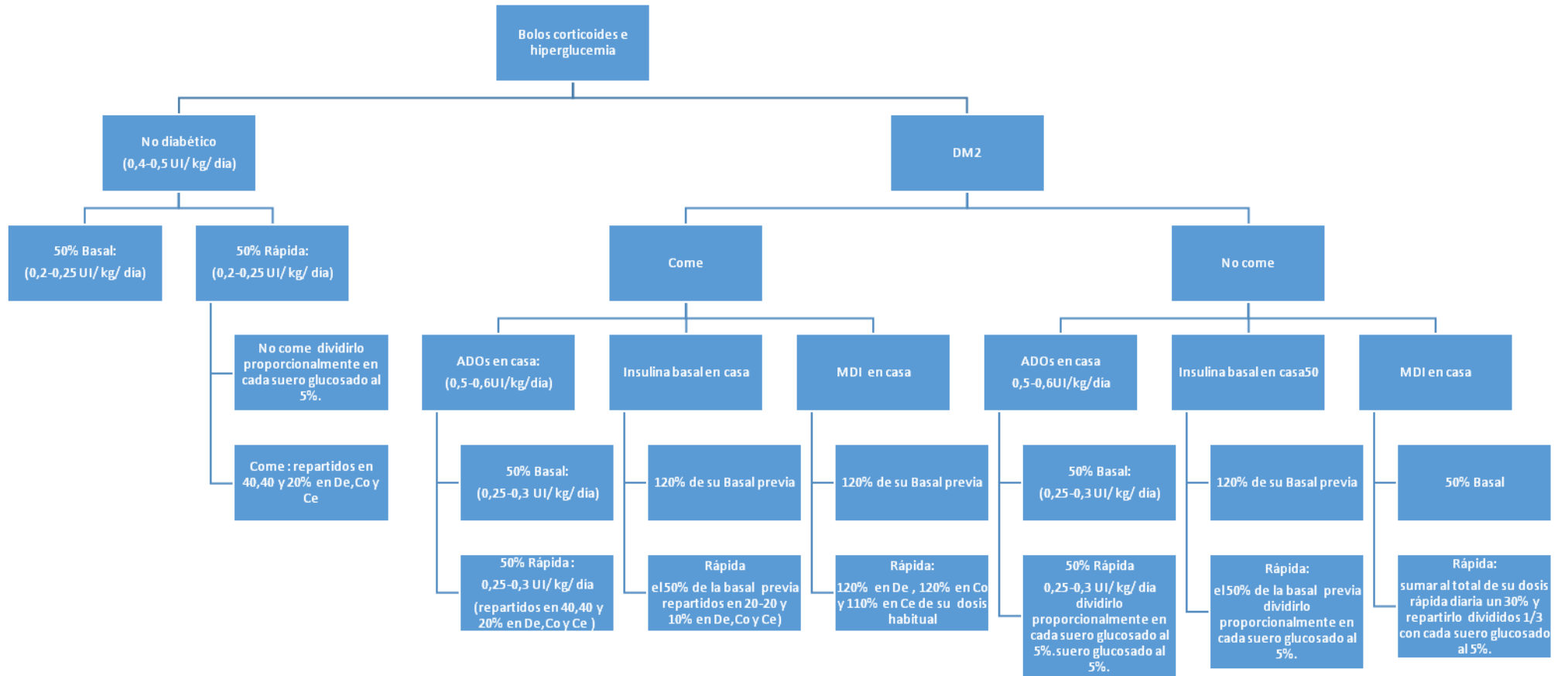
Glucemia capilar	Antes desayuno
<70 mg/dl	-20% I. Basal
70-99 mg/dl	-10% I. Basal
100-199 mg/dl	IGUAL
200-299 mg/dl	+20% I. Basal
300-399 mg/dl	+30% I. Basal
>400 mg/dl	Perfusión de insulina

**Anexo IV. AJUSTE DE INSULINA PRANDIAL (análogo de acción rápida: novorapid o Humalog)**

Glucemia capilar A las 2h tras ingesta	Antes desayuno
<100 mg/dl	-2 UI
100-200 mg/dl	IGUAL
200-250 mg/dl	+ 2UI
250-300 mg/dl	+4 UI
300-350 mg/dl	+6 UI
350-400	+8 UI
>400 mg/dl	PERFUSION INSULINA



ESQUEMA RESUMEN



Anexo 5. Recomendaciones sobre el manejo de anticoagulación y tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-COV2

**TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS**

-Todos los **pacientes hospitalizados**, a los que **no se haga referencia en los siguientes apartados**, deben recibir **profilaxis con enoxaparina 40 mg/día o bemiparina 3500 UI/día**, en ausencia de clínica hemorrágica o extremo riesgo hemorrágico (p.e. trombopenia inferior a 25.000/uL).

<b>Dosis de tromboprofilaxis de HBPM</b> (obtenido de las correspondientes fichas técnicas)		
Enoxaparina (Clexane)	Bemiparina (Hibor)	Fondaparinux (Arixtra)
40 mg/día	3.500 UI/día	2,5 mg/día

Pacientes con FGe <30 ml/min: **enoxaparina 20 mg/d o bemiparina 2500 UI/día**

<b>Dosis de tromboprofilaxis de HBPM con FGe entre 15-30 ml/min</b> (obtenido de las correspondientes fichas técnicas)	
Enoxaparina (Clexane)	<b>Bemiparina (Hibor)</b>
20 mg/día	<b>2.500 UI/día</b>

-Pacientes hospitalizados con **anticoagulación previa al ingreso por diferentes motivos**: se recomienda dosis terapéuticas de HBPM calculadas según peso (enoxaparina 1 mg/kg/12 horas o bemiparina 115 UI/Kg/24 horas), excepto en pacientes con FGe <30 ml/min en los que la dosis recomendada es de: enoxaparina 1 mg/Kg/24h o bemiparina 75 UI/kg/24 h.

-Pacientes graves hospitalizados de **riesgo trombótico aumentado sin tratamiento anticoagulante previo al ingreso**:

-Antecedentes de **ETV previa documentada**: dosis intermedias (enoxaparina 0,5 mg/kg/12h o bemiparina 75 UI/Kg/24 h).

-**Trombofilia hereditaria o adquirida conocida**, como neoplasias activas sin evento trombótico previo, trombofilias hereditarias conocidas previamente: dosis intermedias (enoxaparina 0,5 mg/kg/12h o bemiparina 75 UI/Kg/24 h).

-**Obesidad**:

- IMC>35: **enoxaparina 60 mg/24h o bemiparina 5000 UI/24h.**

- IMC>40: **enoxaparina 80/24 h o bemiparina 5000 UI/24h.**

-**Paciente en unidad de críticos**: **enoxaparina 60 mg/24 h o bemiparina 5000 UI/24h, individualizando riesgo hemorrágico.**

## OTRAS CONSIDERACIONES SOBRE EL MANEJO DE ANTICOAGULACIÓN

-**NO** se recomienda realizar controles de la anticoagulación con niveles de anti-Xa, salvo en casos individualizados (insuficiencia renal, embarazo, pesos extremos).

-No se recomienda la anticoagulación generalizada a dosis plenas en pacientes con **sospecha de ETV (TEP/TVP)**, sin un diagnóstico por imagen (eco doppler venoso de MMII, gammagrafía V/Q, angio-TC de arterias pulmonares).

-En pacientes con sospecha de TEP e imposibilidad de realización de angioTC o gammagrafía por mala situación respiratoria, un eco doppler con presencia de TVP será suficiente para establecer el diagnóstico de TEP.

-En caso de imposibilidad de acceso a prueba de imagen, o de forma transitoria hasta la realización de la misma, se puede valorar el inicio de anticoagulación a dosis terapéuticas hasta confirmación de ETV.

## MANEJO DEL PACIENTE AL ALTA

-Durante el periodo de convalecencia y confinamiento en su domicilio, a los pacientes **no previamente anticoagulados**:

- Incentivar la movilidad del paciente dentro de sus posibilidades.
- Valorar mantener la profilaxis con HBPM durante 7-14 días tras el alta mientras mantenga inmovilidad, especialmente si están aislados en una habitación y/o concurren otros factores de riesgo de trombosis.

- Pacientes con **anticoagulación terapéutica previo al ingreso**:

-Anticoagulados con **ACODs** en los que se suspendió al ingreso: **reiniciar** una vez finalice el tratamiento para el COVID.

-Anticoagulados con **AVK**:

-**Pasar a ACODs** si la indicación era fibrilación auricular o evento trombotico previo, una vez finalice el tratamiento para el COVID.

-Si la indicación era otra causa sin indicación de ACODs como sustitución valvular mecánica o síndrome antifosfolípido: **continuar con HBPM** a la dosis pautada hasta que se puedan reiniciar controles de INR seguros.

Recordar comprobar siempre interacciones en [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) o en la página de la Liverpool University.

## Anexo 6. Coagulopatía asociada a infección por COVID-19

Los parámetros básicos de la coagulación pueden verse alterados en los pacientes con Neumonía por COVID-19. Puede observarse:

- Aumento de los valores del Dímero-D. Valores elevados al diagnóstico y su aumento en el seguimiento (x 3-4 veces) se asocian a mayor mortalidad
- Leve trombopenia habitualmente con cifras superiores a  $100 \times 10^9/L$
- Leve prolongación del tiempo de protrombina hasta 3 sg por encima del control.
- Niveles de fibrinógeno elevado en ausencia de CID (evaluado por criterios ISTH)

### **Recomendaciones al diagnóstico y en el seguimiento:**

Se recomienda al diagnóstico y durante el seguimiento la determinación de los parámetros de coagulación: tiempo de protrombina, APTT, fibrinógeno, Dímero-D y recuentos hematológicos, con la misma frecuencia con los que se monitoriza el resto de la analítica en estos pacientes, o al menos cada 24 horas si se objetiva:

- TP con prolongación superior a 3 seg no corregida con administración IV de vit K, prolongación de APTT superior a 5 seg ó Fibrinógeno < 200 mg/dl.
- Trombopenia no previamente conocida inferior  $100 \times 10^9/L$ .

Estos últimos pacientes requerirán estudios adicionales y se recomienda contactar con el Servicio de Hematología/Hemostasia (Movil 840832).

### **Manejo de la alteración de los parámetros de la coagulación sin sangrado**

Las alteraciones de los parámetros de la coagulación no requieren corrección en pacientes que no presenten hemorragia.

### **Manejo de la alteración de los parámetros de la coagulación con sangrado**

- Si la hemorragia es **menor**, monitorizar parámetros de coagulación al menos cada 24 horas.
- Si la hemorragia es **mayor**:
  1. Si ratio TP o APTT > 1,5 se administrará **plasma fresco congelado (PFC)**. Dosis inicial: 12-15 ml / kg (+- 1 bolsa por cada 20 kg, o 4 unidades en un adulto).
  2. Si existe hepatopatía con sangrado asociado a coagulopatía u otra condición que limite el aporte de volumen asociado al PFC, considerar la utilización de **concentrado de complejo de protrombina (CCP)**\_ Octaplex<sup>®</sup> 1-3 viales (dependiendo de peso y alteración hemostática).
  3. **Transfusión de plaquetas**: si plaquetas <  $50 \times 10^9/L$ , transfundir 1 pool de plaquetas. No hay evidencia de la necesidad de mantener un recuento de plaquetas superior a  $75 \times 10^9/L$ .
  4. **Reemplazo de fibrinógeno**: administrar si fibrinógeno < 150 mg/dl (2-3 gr de concentrado de fibrinógeno).
  5. Otros tratamientos hemostáticos: el factor VIIa activado recombinante (rVIIa), no recomendado en los casos de neumonía por COVID-19 por el riesgo trombótico

aumentado. El complejo de concentrado protrombínico, fuera del contexto de la hepatopatía, usar con precaución por el potencial riesgo protrombótico de este agente.

### **Manejo de la CID en la infección por COVID-19**

Se recomienda calcular el score CID- ISTH ([MDcalc online calculator](#)): si el score es < de 5, no cumple criterios de CID. Recalcular en 24 h.

- En ausencia de sangrado, no se recomienda corrección de las alteraciones de la coagulación con PFC, plaquetas o concentrados de fibrinógeno.
- Si existe sangrado mayor, el manejo es similar al descrito previamente.

### **No usar ácido tranexámico en CID asociada a COVID.**

- Si en presencia de CID se producen signos compatibles con púrpura fulminante se considerará la administración de anticoagulación con HBPM a dosis bajas-intermedias.

***No se ha demostrado disminución de la mortalidad con el empleo de la anticoagulación terapéutica y, por lo tanto, plantearse como objetivo una ratio de APTT <1.5 o niveles anti-Xa en rango profiláctico en CID.***

Anexo 7. Algoritmo de escalada de terapias respiratorias

