

# Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
<b>ASINTOMÁTICO o PRESINTOMÁTICO</b>	Ausencia de síntomas.	<b>Ambulatorio/Domiciliario pacientes alto riesgo<sup>1</sup>:</b> Vigilancia telefónica activa diaria. <b>Resto de pacientes:</b> auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea).	<b>Aislamiento</b> según recomendaciones vigentes de Salud Pública.	No	Recomendación en contra del uso de dexametasona.
<b>LEVE</b>	<b>Síntomas respiratorios</b> y (todos): <ul style="list-style-type: none"> <li>No disnea</li> <li>Frecuencia respiratoria &lt;22</li> <li>SatO<sub>2</sub> basal ≥94%</li> </ul>	<b>Ambulatorio/Domiciliario pacientes alto riesgo<sup>1,2</sup>:</b> Vigilancia telefónica activa diaria. <b>Resto de pacientes:</b> auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea).	<b>Aislamiento</b> según recomendaciones vigentes de Salud Pública. Tratamiento sintomático (preferentemente <b>paracetamol</b> ).	No (ver fármacos opcionales para pacientes de alto riesgo).	Recomendación en contra del uso de dexametasona.
<b>MODERADA o GRAVE</b>	<b>Síntomas respiratorios</b> y (cualquiera): <ul style="list-style-type: none"> <li>Disnea</li> <li>FR &gt;22 rpm</li> <li>SatO<sub>2</sub> basal &lt; 94%</li> <li>Pacientes leves de alto riesgo<sup>1</sup> sin posibilidad de vigilancia telefónica activa diaria.</li> </ul>	<b>Ingreso Hospitalario:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>SatO<sub>2</sub>/24h inicialmente, después según situación clínica.</li> <li>RX tórax.</li> <li>Analítica: Hemograma y bioquímica, Ferritina, D-dímero, Proteína C reactiva, Procalcitonina.</li> <li>Valorar: <ul style="list-style-type: none"> <li>Serología para SARS-CoV-2. Importante para decidir tratamiento con mAbs.</li> <li>Muestras microbiológicas para investigar infección bacteriana.</li> <li>Troponina.</li> <li>IL6 basal y en caso de cambio clínico.</li> <li>Scores pronósticos<sup>2</sup>.</li> <li>TC de tórax para estadiaje de gravedad y descartar TEP en su caso.</li> </ul> </li> </ul>	Tratamiento sintomático (preferentemente <b>paracetamol</b> ). <b>Oxigenoterapia</b> si precisa <sup>3</sup> . <b>Profilaxis tromboembólica<sup>4</sup>.</b> <b>Considerar tratamiento antibiótico</b> si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en sospecha clínica y en resultados de estudios microbiológicos <sup>5</sup> .	<b>Dexametasona<sup>6</sup></b>  <b>Tocilizumab<sup>7</sup> + Dexametasona</b>  <b>Baricitinib<sup>9-10</sup> +/- Dexametasona</b>  <b>Remdesivir<sup>12</sup></b>	Recomendada si se necesita O <sub>2</sub> de bajo flujo para mantener SatO <sub>2</sub> >94%. Ha demostrado impacto moderado en disminución de mortalidad.  Recomendado: <ol style="list-style-type: none"> <li>Añadir tocilizumab si fallo clínico de la dexametasona.</li> <li>Inicio simultáneo en pacientes con saturación de oxígeno &lt;92% (basal o con O<sub>2</sub> de bajo flujo) y PCR &gt;75 mg/dL.</li> </ol> Ha demostrado impacto en reducción de la mortalidad. En caso de no disponibilidad de tocilizumab podría emplearse otro inhibidor de IL-6 como Sarilumab. <sup>8</sup> Contraindicación del uso concomitante de tocilizumab con baricitinib por ausencia de datos y potencial riesgo de inmunosupresión grave.  Indicado como alternativa a tocilizumab, si no estuviera disponible y/o como alternativa a corticoides si existe contraindicación para corticoides. En caso de no disponibilidad de baricitinib se podría indicar tofacitinib. <sup>11</sup>  Recomendado si se necesita O <sub>2</sub> de bajo flujo para mantener SatO <sub>2</sub> >94%. No ha demostrado disminuir la mortalidad. En un ensayo clínico doble ciego disminuyó tiempo hasta la recuperación. Solo en pacientes con duración de síntomas de hasta 10 días. Se recomienda la administración precoz. Si replicación viral persistente en pacientes inmunodeprimidos considerar ciclos repetidos.
<b>CRÍTICA</b>	Necesidad de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o ECMO.	<b>Ingreso en UCRE o UCI</b>		<b>Tocilizumab + Dexametasona</b>  <b>Baricitinib<sup>9-10</sup> +/- Dexametasona</b>  <b>Remdesivir</b>	Ha demostrado reducción del riesgo de muerte.  Indicado como alternativa a tocilizumab, si no estuviera disponible y/o como alternativa a corticoides si existe contraindicación para corticoides. En caso de no disponibilidad de baricitinib se podría indicar tofacitinib. <sup>11</sup>  No se recomienda su uso rutinario. Continuar Remdesivir si se ha iniciado antes de la progresión a situación crítica.

# Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

## Notas

- Alto riesgo:  $\geq 60$  años o con comorbilidades: HTA, DM, EPOC, enfermedad cardiovascular, hepatopatía crónica, neoplasias o inmunosupresión relevante (enfermedad hematológica activa, trasplante de órgano sólido (TOS) en el primer año post-TOS o en tratamiento inmunosupresor por rechazo, infección por VIH con  $<350$  CD4 / $\mu$ L, insuficiencia renal crónica que requiere hemodiálisis, paciente en tratamiento con corticosteroides equivalente a más de 20 mg de prednisona al día durante un mínimo de 2 semanas, o tratamiento biológico inmunosupresor.
- En urgencia hospitalaria considerar valoración de riesgo según el SEIMC-score para pacientes no vacunados: Berenguer, J. et al. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax* Published Online First: 25 February 2021. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216001> SEIMC-Score ([acceso a calculadora](#))

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN DE RIESGO
<b>Edad (años)</b>	
<40	0
40-54	1
55-64	3
65-74	5
75-79	9
80-84	14
85-89	15
$\geq 90$	21
<b>Sat O<sub>2</sub> baja ajustada a edad*</b>	
No	0
Si	2
<b>Ratio Neutrófilos/Linfocitos</b>	
<3,22	0
3,22-6,33	1
>6,33	2
<b>FG ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI)</b>	
$\geq 60$	0
30-59	2
<30	3
<b>Disnea</b>	
No	0
Si	1
<b>Sexo</b>	
Mujer	0
Hombre	1
<b>Total Risk Score (0-30)</b>	

\*Sat O<sub>2</sub>  $\leq 90\%$  para pacientes  $>50$  años  
y  $\leq 93\%$  para pacientes  $\leq 50$  años

PUNTUACION TOTAL	CATEGORÍA DE RIESGO	PROBABILIDAD DE MORTALIDAD A 30 DÍAS	
		COHORTE DE DERIVACIÓN	COHORTE DE VALIDACIÓN
<b>0-2 puntos</b>	<b>Bajo</b>	0-2,1%	0%
<b>3-5 puntos</b>	<b>Moderado</b>	4,7-6,3%	0-3,7%
<b>6-8 puntos</b>	<b>Alto</b>	10,6-19,5%	4,5-12,7%
<b>9-30 puntos</b>	<b>Muy Alto</b>	27,7-100%	19,9-100%

- <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/oxygenation-and-ventilation/>
  - Valorar en TODOS los pacientes salvo contraindicación a las dosis recomendadas por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia: [https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19\\_2020-04-29.pdf](https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf)
  - Antibioterapia si infección bacteriana basada en sospecha clínica y/o pruebas microbiológicas
  - Consultar documento sobre uso de esteroides: <https://covid19.seimc.org/index.php/papel-de-los-corticosteroides-en-pacientes-con-covid-19/>
- La OMS (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>), tras realizar un metaanálisis de 7 ensayos clínicos randomizados recomienda el uso de esteroides en casos graves o críticos de COVID-19.
- La definición de caso grave de la OMS es diferente a la de estas recomendaciones porque sitúa el umbral de la saturación de O<sub>2</sub> en 90% si bien reconoce que esta cifra es arbitraria y debe ser interpretada con cuidado. Debe prevalecer el juicio clínico sobre si una saturación baja es un signo de gravedad o es normal para por ejemplo un paciente con EPOC. Igualmente, una saturación de 90-94% respirando aire ambiente puede ser anormal si el paciente está empeorando.
  - El principio activo recomendado de forma preferente es la dexametasona a dosis de 6 mg durante 7-10 días. Como alternativas se pueden utilizar 150 mg de hidrocortisona (50 mg cada 8 horas), 40 mg de prednisona o 32 mg de prednisolona (8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas).
  - Se deben monitorizar los niveles de glucosa independientemente de si el paciente padece o no diabetes.
  - Debe considerarse la posibilidad de infecciones endémicas como la hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* asociada a la terapia corticoidea.
  - Es posible que la determinación de biomarcadores de inflamación pueda ser de ayuda para tomar la decisión de iniciar tratamiento esteroideo pero aún no hay evidencia al respecto.
- Consultar documento sobre uso de tocilizumab: <https://covid19.seimc.org/index.php/fundamento-del-uso-de-tocilizumab-en-pacientes-con-covid-beneficio-vs-riesgo/>
    - Dosis única tocilizumab: 8 mg/kg iv.
  - The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 1491-502. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100433>
  - Kalil, A.C., et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(9), 795-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
  - Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 19: 1-12. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260021003313>
    - Dosis: 4mg/día durante 14 días (2 mg/día si filtrado glomerular  $<60$ ml/min)
  - Guimarães, PO, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 385: 406-15. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100433>
  - Consultar documento sobre uso de remdesivir: <https://covid19.seimc.org/index.php/papel-del-remdesivir-en-pacientes-con-covid-19/>
    - Durante 5 días, en dosis inicial de 200 mg/24h IV el primer día, seguido de 100 mg/24h IV del día 2 al 5.
    - Aunque no existe evidencia es plausible que prolongar la administración hasta un máximo de 10 días podría estar indicado en casos graves que requieren ventilación invasiva o ECMO o en pacientes con inmunosupresión grave. En estos grupos de pacientes se ha descrito replicación viral persistente más allá de dos semanas (Folgueira, M. D. et al. Persistent SARS-CoV-2 replication in severe COVID-19. *MedRxiv*, 2020.06.10.20127837. <https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20127837>)
    - El Servicio de Farmacia debe solicitar su uso en "situación especial" de acuerdo con los criterios establecidos: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/recomendaciones-para-el-tratamiento-con-remdesivir-de-pacientes-con-covid-19/?lang=en>.
    - En el ensayo clínico ACTT no hubo diferencia entre remdesivir y placebo en los pacientes que no estaban recibiendo oxígeno ni en los que estaban recibiendo oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica o ECMO.
    - El perfil de seguridad de remdesivir no está bien caracterizado aún. La principal reacción adversa es la hipotensión infusional (lo cual se puede minimizar infundiendo el fármaco en 120 minutos). Otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal etc.). No administrar remdesivir si aclaramiento de creatinina es  $<30$  mL/min (o si el paciente está dializado) o si ALT o AST  $> 5$  x Límite Superior de Normalidad (LSN).
    - La AEMPS recomienda iniciarlo en pacientes con hasta 7 días de síntomas.

# Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

## Fármacos OPCIONALES para el tratamiento COVID-19

TRATAMIENTO	EVIDENCIA. POSIBLE INDICACIÓN
<b>Plasma hiperinmune</b>	<p>El plasma hiperinmune<sup>1</sup> se puede considerar para el tratamiento de pacientes COVID-19 con todos estos criterios:</p> <p>(a) Edad &gt;74 años o 65-74 y alguna condición de riesgo (hipertensión, diabetes, obesidad (IMC&gt;30), insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral isquémico, insuficiencia cardiaca con FE&lt;40%), EPOC;</p> <p>(b) temperatura 37,5°C o más o sudoración o escalofríos + al menos un síntoma respiratorio o general, <b>ambos de menos de 72 horas de duración</b>; y (c) ausencia de: insuficiencia respiratoria grave (taquipnea &lt;29 pm o saturación O<sub>2</sub> 93% u otro criterio de ingreso o condición basal grave), con el objetivo de evitar la progresión a insuficiencia respiratoria grave.<sup>1</sup></p> <p>(d) en combinación con Remdesivir en el paciente inmunosuprimido, que no haya sido capaz de montar respuesta inmune con replicación viral persistente.</p> <p>En otras circunstancias no ha demostrado beneficios hasta el momento.</p>
<b>Anakinra<sup>2</sup></b>	<p>Ha demostrado utilidad en EECC guiado por el nivel del sérico del receptor soluble de la uroquinasa. Preferiblemente en el contexto de EECC solo en pacientes hospitalizados.</p>
<b>Ac monoclonales<sup>3</sup>: sotrovimab<sup>4</sup>, bamlanivimab y etesevimab<sup>5</sup>, casirivimab e imdevimab<sup>6</sup>, y regdanvimab<sup>7</sup></b>	<p>Los Ac monoclonales podrían ser útiles:</p> <p>(a) Para evitar la progresión en pacientes leves ambulatorios que no requieran oxígeno suplementario y con factores de riesgo* para evolucionar a enfermedad grave,</p> <p>(b) En pacientes hospitalizados seronegativos para SARS-CoV-2</p> <p>Debe considerarse la actividad de cada compuesto para las variantes virales circulantes.</p> <p>*Factores de riesgo: edad avanzada, obesidad, enfermedad cardiovascular, incluida HTA, EPOC y asma, DM, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, inmunosuprimidos (cáncer, TMO, TOS, VIH mal controlado o uso de inmunosupresores).</p> <p>En los estudios no se incluyeron pacientes vacunados. Aunque los efectos relativos sigan siendo parecidos, el número absoluto de ingresos que se puedan evitar en pacientes vacunados es incierto.</p>

1 Libster, R. et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 384(7), 610–618.

2 Kyriazopoulou E, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>

3 Consultar documento sobre uso de Ac Monoclonales.

4 Gupta, A. et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021;2021.05.27.21257096. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107934>

5 Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385: 1382–92. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2102685>

6 Horby, P. et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv [Internet]* 2021 [cited 2021 Jun 16];2021.06.15.21258542. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1.full.pdf>

7 Kim, JY. et al. Safety, Virologic Efficacy, and Pharmacokinetics of CT-P59, a Neutralizing Monoclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Protein: Two Randomized, Placebo-Controlled, Phase I Studies in Healthy Individuals and Patients With Mild SARS-CoV-2. *Clin Ther [Internet]*. 2021;xxx. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291821003088>

# Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

## Fármacos DESACONSEJADOS para el tratamiento COVID-19

FÁRMACO	CRITERIO
<b>Hidroxicloroquina</b>	En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia incluyendo su uso precoz <sup>1,2,5</sup>
<b>Hidroxicloroquina + Azitromicina</b>	En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia <sup>3</sup>
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia <sup>4,5</sup>
<b>Interferón</b>	En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia <sup>5</sup>
<b>Azitromicina</b>	En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia <sup>6</sup>
<b>Ivermectina</b>	Los EECC sugieren falta de eficacia. Solo usar en EECC <sup>7</sup>
<b>Colchicina</b>	En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia <sup>8</sup>

- 1 Tang, W., et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*, 369, m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
- 2 Boulware, D.R., et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 517-525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
- 3 Cavalcanti, A.B., et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2041-2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>
- 4 Cao, B., et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- 5 Pan H et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*, 384, 497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
- 6 Hinks, TSC, et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1130-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00263-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00263-0)
- 7 Popp, M. et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane database Syst Rev* 2021; 7: CD015017. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com). Accessed October 6, 2021. [https://www.cochrane.org/CD015017/INFECTN\\_ivermectin-preventing-and-treating-covid-19](https://www.cochrane.org/CD015017/INFECTN_ivermectin-preventing-and-treating-covid-19)
- 8 Recovery group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021;19:1-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00435-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00435-5)

### Autores

#### Jose Ramón Arribas

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

#### Carolina García-Vidal

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clinic, Barcelona.

#### José Ramón Paño

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

#### Jesús Rodríguez Baño

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

#### Roger Paredes

Servicio de Enfermedades Infecciosas e Instituto de Investigación del SIDA IrsiCaixa, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.

#### Vicente Estrada

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

#### Antonella Francesca Simonetti

Servicio de Medicina Interna Consorci Sanitari Alt Penedès - Garraf, Barcelona.

### Editoras

#### Rocio Montejano

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

#### Sandra De la Rosa Riestra

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.