

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

GRAVEDAD		CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
ASINTOMÁTICO o PRESINTOMÁTICO		Ausencia de síntomas.	Ambulatorio/Domiciliario pacientes alto riesgo¹: Vigilancia telefónica activa diaria. Resto de pacientes: auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea).	Aislamiento según recomendaciones vigentes de Salud Pública.	No	Recomendación en contra del uso de Dexametasona.
LEVE	DE BAJO RIESGO	Síntomas respiratorios y (todos): <ul style="list-style-type: none"> • No disnea • Frecuencia respiratoria <22 • SatO₂ basal ≥94% 	Auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea).	Aislamiento según recomendaciones vigentes de Salud Pública.	No	Recomendación en contra del uso de Dexametasona.
	DE ALTO RIESGO ¹ (ambulatorios u hospitalizados por otra causa)		Pacientes leves de alto riesgo ¹ sin posibilidad de vigilancia telefónica activa diaria. Indicado ingreso hospitalario.	Tratamiento sintomático (preferentemente Paracetamol).	Ver Tabla 1 Sotrovimab²	Es el único Ac monoclonal disponible para tratamiento que tiene actividad frente a la variante omicron. Todavía se desconoce su eficacia clínica en subvariantes de omicron como BA.2 por lo que las recomendaciones pueden estar sujetas a revisión según aparezca nueva evidencia. *No hay datos, pero se podría valorar en pacientes con inmunosupresión grave (no respondedores a la vacuna, con serología negativa o con bajo nivel de protección) el empleo de tratamiento combinado con antiviral. <i>Ver tabla 2</i>
					Remdesivir³ (pauta de 3 días)	En los 7 primeros días de síntomas.
					Nirmatrelvir/ Ritonavir⁴	En los 5 primeros días de síntomas. Revisar interacciones. https://www.covid19-druginteractions.org/
					Dexametasona	Recomendación en contra del uso de Dexametasona.

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

GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
MODERADA o GRAVE	<p>Síntomas respiratorios y (cualquiera):</p> <ul style="list-style-type: none"> Disnea FR >22 rpm SatO₂ basal < 94% 	<p>Ingreso Hospitalario:</p> <ul style="list-style-type: none"> SatO₂/24h inicialmente, después según situación clínica. RX tórax. Analítica: Hemograma y bioquímica, Ferritina, D-dímero, Proteína C reactiva, Procalcitonina. Valorar: <ul style="list-style-type: none"> Serología para SARS-CoV-2. Importante para decidir tratamiento con mAbs. Muestras microbiológicas para investigar infección bacteriana. Troponina. IL-6 basal y en caso de cambio clínico. Scores pronósticos.⁵⁻⁶ TC de tórax para estadiaje de gravedad y descartar TEP en su caso. 	<p>Tratamiento sintomático (preferentemente Paracetamol).</p> <p>Oxigenoterapia si precisa.⁷</p> <p>Profilaxis tromboembólica.⁸</p> <p>Considerar tratamiento antibiótico si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en sospecha clínica y en resultados de estudios microbiológicos.⁹</p>	<p>Dexametasona¹⁰</p> <p>Tocilizumab¹¹</p> <p>o</p> <p>Baricitinib¹²⁻¹⁴ + Dexametasona</p> <p>Anakinra¹⁶ + Dexametasona</p> <p>Remdesivir (pauta de 5 días)</p> <p>Sotrovimab</p>	<p>Recomendada si se necesita O₂ de bajo flujo para mantener SatO₂ >94%. Ha demostrado impacto moderado en disminución de mortalidad.</p> <p>Recomendado:</p> <ol style="list-style-type: none"> Añadir Tocilizumab o Baricitinib si fallo clínico de la Dexametasona. Inicio simultáneo (Tocilizumab o Baricitinib + Dexametasona) en pacientes con saturación de oxígeno <92% (basal o con O₂ de bajo flujo) y biomarcadores elevados de inflamación. Han demostrado impacto en reducción de la mortalidad. <p>En caso de no disponibilidad de Tocilizumab ni Baricitinib podría emplearse otro inhibidor de IL-6 como Sarilumab.⁸</p> <p>Tofacitinib¹⁵ (indicado como alternativa a Tocilizumab o Baricitinib, si no estuviera disponible y/o como alternativa a corticoides si existe contraindicación para corticoides).</p> <p>El riesgo/beneficio del uso concomitante de Tocilizumab y Baricitinib no está bien establecido. Se necesitan más estudios para poder hacer una recomendación sobre su uso combinado. Tocilizumab tiene mayor rapidez de acción y mayor inhibición de la respuesta inflamatoria. Baricitinib ofrece la ventaja de administración vía oral y vida media más corta, e inmunosupresión más rápidamente reversible en caso de sobreinfección.</p> <p>Si existe disponibilidad de suPAR y el resultado es mayor de 6 ng/mL. Tiene actividad inhibiendo IL-1 pero no IL-6. La evidencia de Anakinra es más limitada que para Baricitinib y Tocilizumab, al existir un menor número ensayos clínicos.</p> <p>Recomendado si se necesita O₂ de bajo flujo para mantener SatO₂ >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.</p> <p>Indicado en pacientes hospitalizados graves inmunodeprimidos con serología negativa o con bajo nivel de protección para SARS-CoV 2.</p>

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

GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
CRÍTICA	Necesidad de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o ECMO.	Ingreso en UCRE o UCI		Tocilizumab + Dexametasona Baricitinib +/- Dexametasona Remdesivir	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. Menor evidencia con Baricitinib que con Tocilizumab. En caso de no disponibilidad de Baricitinib se podría indicar Tofacitinib. ¹⁵ No se recomienda su uso rutinario. Continuar Remdesivir si se ha iniciado antes de la progresión a situación crítica.

NOTAS

- Alto riesgo: ≥ 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 μ 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.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. New England Journal of Medicine [Internet] 2021;2021.05.27.21257096
- Consultar documento sobre uso de remdesivir: <https://covid19.seimc.org/index.php/papel-del-remdesivir-en-pacientes-con-covid-19/>
 - Pauta 3 días: dosis inicial de 200 mg/24h IV el primer día, seguido de 100 mg/24h IV los días 2 y 3.
 - Pauta 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://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X21000951>
 - El Servicio de Farmacia debe solicitar su uso en "situación especial" de acuerdo con los criterios establecidos. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2-por-orden-de-priorizacion/>
 - 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.
- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al.. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2118542?articleTools=true>
- SEIMC-score para pacientes vacunados: Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al. Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study. BMJ. 2021. doi: 10.1136/bmj.n2244
- 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. <https://doi.org/10.1136/thoraxinl-2020-216001>
SEIMC-Score ([acceso a calculadora](#)).
- <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/oxygenation-and-ventilation>
- Aunque la calidad de la evidencia no es muy alta, se considera que todos los pacientes deben recibir al menos heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profiláctica durante su hospitalización, mientras no existan contraindicaciones para su uso (sangrado activo o trombopenia inferior a 30.000/mm³). La dosis de HBPM profiláctica habitual para enoxaparina SC ajustada a función renal y peso corporal es: si eFG ≥ 30 mL/min <80 Kg: 40 mg/d, 80-100 Kg: 60 mg/d y >100 Kg 40 mg/12 h. Si eFG <30 mL/min, <80 Kg: 20 mg/d, >80 Kg: 40 mg/d. Algunos ensayos clínicos han mostrado que en pacientes: a) no críticos; b) que presentan elevación significativa de d-Dímero (4 veces por encima de los valores normales o >1000 ng/mL) y c) ausencia de contraindicaciones para la anticoagulación (<50.000 plaquetas/mm³, hemoglobina <8 gr/dL, doble antiagregación, sangrado en los últimos 30 días, trastorno hemorrágico conocido, o cualquier condición médica que pudiera aumentar el riesgo de sangrado), pueden beneficiarse de anticoagulación terapéutica con HBPM. Basada en enoxaparina SC, la dosis es 1,5 mg/kg/d si eFG ≥ 30 mL/min, o 1 mg/kg/d si eFG <30 mL/min. La anticoagulación debe mantenerse durante 14 días o hasta el alta del paciente, lo que suceda antes.
En pacientes graves (incluyendo aquellos que requieren oxígeno en alto flujo), el uso de HBPM a dosis terapéuticas está contraindicado, aconsejándose HBPM a dosis profilácticas. 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 O₂ 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. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2100433>
- Kaili, A.C., et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. New England Journal of Medicine, 384(9), 795-807. <https://www.nejm.org/doi/pdf/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://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00331-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00331-3/fulltext)
 - Dosis: 4mg /día durante 14 días (2 mg/día si filtrado glomerular <60 ml/min)
- Guimaraes, PO. et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia. N Engl J Med 2021; 385: 406-15. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2101643>
- Kharazmi AB, Moradi O, Haghighi M, et al. A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe COVID-19. Immun Inflamm Dis. 2022 Feb;10(2):201-208. doi: 10.1002/iid3.563.
 - La AEMPS recomienda iniciarlo en pacientes con hasta 7 días de síntomas.

CÁLCULO DE SCORE DE RIESGO DE MORTALIDAD

PARA PACIENTES VACUNADOS: Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al. Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study. BMJ. 2021. doi: 10.1136/bmj.n2244.

PARA PACIENTES NO VACUNADOS: 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/thoraxinl-2020-216001>
- SEIMC-Score ([acceso a calculadora](#))

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

TABLA 1.
Tratamiento para pacientes de alto riesgo leve ambulatorios u hospitalizados por otra causa

Indicados en las situaciones priorizadas por la AEMPS para pacientes de alto riesgo
<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>

FÁRMACO	DOSIS	RECOMENDACIONES	PRECAUCIONES
Sotrovimab	En los 5 primeros días de síntomas. 500 mg en infusión iv única.	En pacientes con serología negativa o bajo nivel de protección.	Es el único Ac monoclonal aprobado por la AEMPS para tratamiento que tiene actividad frente a omicron. La eficacia clínica con las subvariantes de omicron como BA.2 aun es desconocida, por lo que las recomendaciones pueden estar sujetas a revisión según aparezca nueva evidencia. *No hay evidencia pero se podría valorar en pacientes con inmunosupresión grave (no respondedores a la vacuna, con serología negativa) el empleo de tratamiento combinado con un antiviral.
Nirmatrelvir/ Ritonavir	En los 5 primeros días de síntomas. Nirmatrelvir 300 mg con RTV 100 mg vo dos veces al día durante 5 días. *Necesario ajuste de dosis si disminución eFGR.	Insuficiencia renal: · Si eFGR>60 ml: sin cambios. · Si eFGR 30-60ml/min: Nirmatrelvir 150 mg con RTV 100 mg PO dos veces al día. · Si eFGR <30: no recomendado · Insuficiencia hepática: no recomendado.	No iniciar sin revisar interacciones. Link a página de interacciones: https://www.covid19-druginteractions.org
Remdesivir	En los 7 primeros días de síntomas. RDV 200 mg iv el día 1, seguido de RDV 100 mg IV una vez al día los días 2 y 3.	Contraindicado si FG <30 ml/min.	Riesgo de elevación transitoria de enzimas hepáticas.
Molnupiravir	En los 5 días posteriores al inicio de síntomas. 800 mg vo cada 12 horas durante 5 días.	En caso de considerar su uso, el acceso a este medicamento se hará de forma individualizada a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales.	
Dexametasona			No está indicada.

*Es probable que los individuos vacunados que no hayan recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 tengan un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave.

TABLA 2.
Grupos de riesgo para priorizar el uso de fármacos ANTI-SARS-CoV-2

Personas con inmunosupresión grave	No se espera una respuesta inmune adecuada a la vacunación.
Personas no vacunadas	Con más de 80 años o con más de 65 y factores de riesgo de progresión a formas graves.
Personas vacunadas (pasados más de 6 meses tras la última dosis)	Con más de 80 años y un factor de riesgo para progresión a formas graves.

PACIENTES CON INMUNOSUPRESIÓN GRAVE:

- Receptores de trasplante de órgano sólido, progenitores hematópoyéticos o CAR-T en los dos primeros años tras el trasplante o en tratamiento inmunosupresor para evitar rechazo.
- Hemodiálisis y diálisis peritoneal.
- Inmunodeficiencias primarias combinadas y con ausencia de respuesta vacunal.
- Pacientes con enfermedad oncológica o hematológica con tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica o con neutropenia (< 500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (< 1000 linfocitos/mcL).
- Pacientes con infección por VIH con recuento de linfocitos T CD4 < 200 células/mm³.
- Pacientes con fibrosis quística.
- Pacientes con Sd.Down a partir de 40 años de edad.
- Tratamiento con corticoides orales a dosis altas y durante un tiempo prolongado.
- Tratamiento con ciertos inmunomoduladores no biológicos en los 3 meses previos: metotrexate, leflunomida, 6 mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus y sirolimus.
- Tratamiento con inmunomoduladores biológicos en los 3 meses previos: inhibidores de la proliferación de células B, proteínas de fusión supresoras de linfocitos T, inhibidores de la interleukina, anticuerpos monoclonales anti CD 52, moduladores de la esfingosina-1-1fosfato, inhibidores de la proteinquinasa o inhibidores de la familia JAK.
- Tratamiento con anticuerpos monoclonales antiCD20 en los seis meses previos.

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

Fármacos OPCIONALES para el tratamiento COVID-19

TRATAMIENTO	EVIDENCIA. POSIBLE INDICACIÓN
Plasma hiperimmune	Valorar su uso en combinación con Remdesivir o con otras estrategias en pacientes con inmunosupresión grave.

Autores

Jose Ramón Arribas

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

Carolina Garcia-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.