

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

El manejo terapéutico del COVID-19 en pacientes inmunocomprometidos rebasa el ámbito de estas guías.

Fármacos por orden de prioridad según la recomendación del panel.

GRAVEDAD		CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
ASINTOMÁTICO o PRESINTOMÁTICO		Ausencia de síntomas.	Ambulatorio/Domiciliario pacientes alto riesgo: Vigilancia telefónica activa diaria. <i>Ver tabla 1.</i> 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): · No disnea · Frecuencia respiratoria <22 · SatO ₂ basal ≥94%	DE BAJO RIESGO: Auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea).	Aislamiento según recomendaciones vigentes de Salud Pública. Tratamiento sintomático (preferentemente Paracetamol).	DE BAJO RIESGO: No	Recomendación en contra del uso de Dexametasona.
	DE ALTO RIESGO (ambulatorios u hospitalizados por otra causa). <i>Ver tabla 1.</i>		DE ALTO RIESGO: Pacientes leves de alto riesgo sin posibilidad de vigilancia telefónica activa diaria. Indicado ingreso hospitalario.		DE ALTO RIESGO:	<p>Nirmatrelvir/Ritonavir¹ En los 5 primeros días de síntomas. Revisar interacciones. https://www.covid19-druginteractions.org/</p> <p>Remdesivir² (pauta de 3 días) En los 7 primeros días de síntomas.</p> <p>Anticuerpos monoclonales³ Valorar en cada momento. Se recomienda sólo si son activos frente a las variantes circulantes.</p> <p>Dexametasona Recomendación en contra del uso de Dexametasona.</p>

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

El manejo terapéutico del COVID-19 en pacientes inmunocomprometidos rebasa el ámbito de estas guías.

Fármacos por orden de prioridad según la recomendación del panel.

GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
GRAVE	Síntomas respiratorios y (cualquiera): <ul style="list-style-type: none"> Disnea FR >22 rpm SatO₂ basal < 94% 	Ingreso Hospitalario: <ul style="list-style-type: none"> SatO₂/24h inicialmente, después según situación clínica. RX tórax. Análítica: 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. TC de tórax para estadiaje de gravedad y descartar TEP en su caso. 	Tratamiento sintomático (preferentemente Paracetamol). Oxigenoterapia si precisa. ⁴ Profilaxis tromboembólica . ⁵ Considerar tratamiento antibiótico si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en sospecha clínica y en resultados de estudios microbiológicos. ⁶	Remdesivir ² (pauta de 5 días)	Recomendado si se necesita O ₂ de bajo flujo para mantener SatO ₂ >94%. En un metaanálisis ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes hospitalizados incluso en los que no precisaban oxigenoterapia. Se recomienda la administración precoz. Si replicación viral persistente en pacientes inmunodeprimidos, considerar prolongar el tratamiento.
				Dexametasona ⁷	Recomendada en pacientes inmunocompetentes, si se necesita O ₂ de bajo flujo para mantener SatO ₂ >94%. Ha demostrado impacto moderado en disminución de mortalidad en pacientes inmunocompetentes. El uso de corticosteroides a dosis altas en comparación de la dosis standard aumenta la mortalidad de los pacientes con COVID-19 e hipoxia que no requieren ventilación mecánica no invasiva o invasiva.
				Tocilizumab ⁸ + Dexametasona	Recomendado: <ol style="list-style-type: none"> Añadir Tocilizumab si fallo clínico de la Dexametasona. Inicio simultáneo (Tocilizumab + 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. En caso de no disponibilidad de Tocilizumab, aunque no está autorizado por EMA para esta indicación, podría emplearse Baricitinib ⁹⁻¹¹ como alternativa en caso de que no haya otros fármacos disponibles, u otro inhibidor de IL-6 como Sarilumab. ¹² Tofacitinib ¹³ (indicado como alternativa a Tocilizumab o Baricitinib, si no estuviera disponible y/o como alternativa a corticoides si existe contraindicación para corticoides). 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.
				Anakinra ¹⁴ + Dexametasona	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.
				Anticuerpos Monoclonales	Valorar en cada momento. Se recomienda sólo si son activos frente a las variantes circulantes.

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

El manejo terapéutico del COVID-19 en pacientes inmunocomprometidos rebasa el ámbito de estas guías. Fármacos por orden de prioridad según la recomendación del panel.

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 ³ + Dexametasona ⁷	Ha demostrado reducción del riesgo de muerte. Baricitinib (a pesar de no estar autorizado por EMA para esta indicación) estaría 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.
				Remdesivir ²	Es posible que Remdesivir sea eficaz en pacientes que tratados con VMNI precoz. El uso en pacientes con VMI se puede individualizar. En estudios que incluyen pacientes que precisan VMI tras una mediana de 10 días de evolución desde el inicio de los síntomas, Remdesivir no ha demostrado disminuir la mortalidad.

NOTAS

1 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>

2 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 MD, Luczkowiak J, Lasala F, Pérez-Rivilla A, Delgado R. Prolonged SARS-CoV-2 cell culture replication in respiratory samples from patients with severe COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jun;27(6):886-891. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.014

• Amstutz A, Speich B, Mentré F, et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet] 2023 [cited 2023 Feb 23];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00528-8/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00528-8/fulltext#%20)

• 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 ALT o AST >5 x Límite Superior de Normalidad (LSN).

3 Consultar documento sobre uso de Ac monoclonales: <https://covid19.seimc.org/index.php/papel-de-los-anticuerpos-monoclonales-en-pacientes-con-covid-19/>

4 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/oxygenation-and-ventilation>

5 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 \geq 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

6 Antibioterapia si infección bacteriana basada en sospecha clínica y/o pruebas microbiológicas.

7 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.

• Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2023 May 6;401(10387):1499-1507. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS0140-6736\(23\)00510-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS0140-6736(23)00510-X/fulltext)

8 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.

9 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>

10 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>

11 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 <60ml/min)

12 Sumathi Sivapalasingam, David J Lederer, Rafia Bhore, et al, for the Sariilumab-COVID-19 Study Team, Efficacy and Safety of Sariilumab in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 75, Issue 1, 1 July 2022. Pages e380-e388, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac153>

13 Guimarães, 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>

14 Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, 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* [Internet] 2021 [cited 2021 Sep 5]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01499-z>

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

TABLA 1.
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.
Pacientes con más 65 años independiente del estado vacunal	

PACIENTES CON INMUNOSUPRESIÓN GRAVE O COMORBILIDADES DE ALTO RIESGO:

- Receptores de trasplante de órgano sólido, progenitores hematopoyéticos o CAR-T en los dos primeros años tras el trasplante o en tratamiento inmunosupresor para evitar rechazo.
- 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.
- 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-1-1-fosfato, inhibidores de la proteinquinasa o inhibidores de la familia JAK.
- Tratamiento con anticuerpos monoclonales antiCD20 en los seis meses previos.

Comorbilidades de alto riesgo: HTA, DM, EPOC, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica, demencia, hepatopatía crónica, hemodiálisis y diálisis peritoneal, fibrosis, quística, pacientes con Síndrome de Down a partir de 40 años de edad.

TABLA 2.
Tratamiento para pacientes de alto riesgo leve ambulatorios u hospitalizados por otra causa diferente a COVID-19

Fármacos por orden de prioridad según la recomendación del panel.

FÁRMACO	DOSIS	RECOMENDACIONES	PRECAUCIONES
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 grave (Child-Pugh C): 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.		Riesgo de elevación transitoria de enzimas hepáticas.
Anticuerpos monoclonales		Valorar en cada momento. Se recomienda sólo si son activos frente a las variantes circulantes	
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.

Fármacos opcionales para el tratamiento COVID-19

PLASMA HIPERINMUNE

Evidencia. Posible indicación: 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 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

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Editoras

Rocío Montejano

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

Sandra De la Rosa Riestra

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