

Protocolo farmacoterapéutico para Covid-19

| | |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Procedimiento | B13-7.3.1-PRC-085-V7 |
| Servicio | SUBCOFAR: Subcomisión Farmacoterapéutica del Comité de Pandemias del HUIC |
| Fecha de entrega | 03/02/2022 |
| Destinatario | Facultativos HUIC |

| Control de modificaciones | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|
| Descripción | Nº de versión | Fecha de edición |
| Lanzamiento inicial | 1 | 03/08/2020 |
| Revisión anticoagulación y Remdesivir | 1.1 | 05/08/2020 |
| Revisión corticoides y Remdesivir, esquema final | 1.2 | 25/08/2020 |
| Nuevas instrucciones de la AEM para uso de remdesivir, posología NAC, indicación de antibioterapia y revisión de anticoagulación. | 2 | 30/09/2020 |
| Actualización anticoagulación, reconsideración papel de tocilizumab, remdesivir en embarazadas, circuito ensayo clínico SARTRE, soporte nutricional; integración protocolo manejo COVID19 de Medicina Interna | 3 | 22/10/2020 |
| Revisión de últimas recomendaciones de anticoagulación. Incorporación de óxido nítrico para manejo de SDRA refractario en unidad de cuidados intensivos | 4 | 02/12/2020 |
| Actualización del protocolo con últimas recomendaciones científicas. Inclusión criterios de uso de óxido nítrico. Revisión pauta antibiótica e inclusión recomendaciones PROA | 5 | 02/02/2021 |
| Nuevas indicaciones del tocilizumab acordes con la evidencia científica. Integración de las recomendaciones del grupo de trabajo madrileño de Trombosis sobre anticoagulación y COVID19. | 6 | 01/03/2021 |
| Actualización del protocolo a la evidencia disponible. Inclusión del uso de anticuerpos monoclonales. | 7 | 01/02/2022 |

| | | | |
|------------------|----------|-----------------|---------------------------------|
| Revisado: | SUBCOFAR | Aprobado | SUBCOFAR y COMISIÓN DE FARMACIA |
| Fecha: | 03/02/22 | Fecha: | 03/02/22 |

Índice del contenido

| | | |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | OBJETIVO..... | 3 |
| 2 | ALCANCE..... | 3 |
| 3 | DEFINICIONES | 3 |
| 4 | REALIZACIÓN..... | 3 |
| 4.1 | Consideraciones previas | 3 |
| 4.2 | MEDIDAS GENERALES: | 4 |
| 4.2.1 | Minimizar la exposición del personal sanitario | 4 |
| 4.2.2 | Otros fármacos | 4 |
| 4.2.3 | Profilaxis y tratamiento intrahospitalario de la enfermedad tromboembólica: | 5 |
| 4.2.4 | Tratamiento antibiótico y Recomendaciones PROA:..... | 7 |
| 4.2.5 | Esteroides:..... | 9 |
| 4.2.6 | Vitamina D:..... | 10 |
| 4.3 | OTROS TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS:..... | 10 |
| 4.3.1 | REMDESIVIR: | 10 |
| 4.3.2 | TOCILIZUMAB..... | 14 |
| 4.3.3 | BARICITINIB | 15 |
| 4.3.4 | ANTICUERPOS MONOCLONALES CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL | 17 |
| 4.3.5 | TRATAMIENTOS CON INSUFICIENTE EVIDENCIA HASTA LA FECHA | 19 |
| 5 | PARTICIPACION DEL PERSONAL DEL HUIC EN LA ACTUALIZACION DEL PROTOCOLO20 | |
| 6 | REGISTROS..... | 20 |
| 7 | DOCUMENTACIÓN ADICIONAL..... | 20 |
| 8 | ANEXOS..... | 21 |
| 9 | CONTROL DE CAMBIOS | 21 |

1 OBJETIVO

El objetivo de este documento es establecer unas pautas de tratamiento homogéneas y lo más actualizadas posible teniendo en cuenta la evidencia que se está generando en relación con el tratamiento óptimo de la infección por coronavirus SARS-CoV-2. Este protocolo requerirá actualizaciones periódicas frecuentes y la difusión adecuada de los cambios.

2 ALCANCE

El procedimiento va dirigido a todos los facultativos implicados en la prescripción de medicamentos en paciente COVID-19.

3 DEFINICIONES

- COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019.
- SARS-CoV-2: coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave.

4 REALIZACIÓN

4.1 Consideraciones previas

Hemos realizado una actualización del protocolo teniendo en cuenta los estudios publicados hasta el momento y la experiencia acumulada de nuestro hospital y nuestro entorno.

La evidencia científica del tratamiento para la enfermedad por SARS-CoV-2 es escasa y rápidamente cambiante. La publicación de los resultados de algunos ensayos clínicos revela la ineficacia de tratamientos que hemos considerado “esenciales” en el manejo de la COVID-19. Esto ha supuesto no sólo un gasto farmacéutico importante, sino la exposición de los pacientes a efectos secundarios innecesarios. La situación vivida, perfectamente justificable en un momento de emergencia sanitaria y ausencia de evidencia científica, nos refuerza la enseñanza de que

debemos basar las decisiones médicas en la mejor evidencia científica en cada momento. En dicha línea, este documento basa sus recomendaciones sobre el tratamiento de la COVID-19 en los tratamientos con evidencia suficiente de su eficacia, y limita el empleo de otros fármacos al marco de la participación en ensayos clínicos o situaciones particulares.

Conforme se obtenga nueva evidencia y en función del curso evolutivo de la enfermedad, la presente guía podrá verse modificada sin previo aviso.

Este protocolo debería ser de difusión y empleo estrictamente interno en el Hospital Universitario Infanta Cristina. Es necesario tener en cuenta que estamos haciendo actualizaciones periódicas.

El abordaje terapéutico propuesto se vertebra sobre la situación respiratoria del paciente y la necesidad de oxigenoterapia o soporte respiratorio.

4.2 MEDIDAS GENERALES:

4.2.1 Minimizar la exposición del personal sanitario

Como recomendaciones generales se incluyen:

- Broncodilatadores: no emplear nebulizados; utilizar inhaladores con/sin cámara espaciadora.
- Uso de fármacos en posología de dosis única diaria.
- Diabéticos: valorar a criterio clínico el uso de glucemia basal una vez al día en lugar de antes de cada comida.

4.2.2 Otros fármacos

Mucolíticos: los estudios publicados hasta el momento no han mostrado ningún beneficio clínico de la acetilcisteína como tratamiento de la COVID19. No obstante dado su bien establecido perfil de seguridad, su uso como mucolítico podría estar justificado con la siguiente recomendación posológica:

- Acetilcisteína 600mg/24h v.o.

Según la información más reciente disponible, se debe mantener el tratamiento con IECAS en los pacientes que ya los tomaran antes de la infección (1–3).

- Óxido nítrico inhalado (NOi)

INDICACIONES:

Los pacientes candidatos al uso de óxido nítrico serían aquellos ingresados en UCI con diagnóstico de SDRA, con hipoxemia severa ($PaO_2/FiO_2 < 150$ con FiO_2 del 100 %) a pesar de optimización de todas las medidas ventilatorias necesarias (sedación profunda, relajación, ventilación protectora, ventilación en decúbito prono, maniobras de reclutamiento).

Sería la última línea de tratamiento en este subgrupo de pacientes sin posibilidad de ECMO por presentar criterios de exclusión para esta técnica.

La respuesta favorable (aumento de $PaO_2 > 20$ %) debe demostrarse dentro de la primera hora de la terapia. En caso de no objetivar mejoría a pesar de haber incrementado la dosis su uso no está justificado

Posteriormente se intentará retirar gradualmente el tratamiento con NOi una vez que la oxigenación haya mejorado y se haya estabilizado. Su retirada definitiva debe considerarse si el paciente presenta una $PaO_2/FiO_2 > 150$ con uso de $FiO_2 < 0,8$.

El Servicio de Medicina Intensiva dispone del protocolo completo de uso del NOi.

4.2.3 Profilaxis y tratamiento intrahospitalario de la enfermedad tromboembólica:

A. Profilaxis

Todos los pacientes (salvo contraindicación) realizarán prevención de la enfermedad tromboembólica venosa con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas. Estas se ajustarán en función del peso (Tabla 1). Las contraindicaciones absolutas son:

- Hemorragia activa.
- Plaquetas < 30000/mcL.

En gestantes será según protocolo específico de obstetricia y ginecología.

En el momento actual no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de dosis intermedias de enoxaparina (mg/kg/24h) en pacientes de alto riesgo o gravedad, por lo que esta recomendación se ha retirado del protocolo.

El tratamiento profiláctico se mantendrá hasta el alta del paciente. Tras el alta a domicilio del paciente, se mantendrá la HBPM a dosis profiláctica en los pacientes que mantengan situaciones clínicas de riesgo o que deban permanecer encamados o con restricción de la deambulación, como mínimo una semana y hasta que puedan alcanzar una adecuada movilidad.

En pacientes con COVID-19 sin criterios de ingreso, pero con factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (eventos ETEV previos, trombofilia, enfermedad oncológica activa, hormonoterapia, obesidad...) en los que se prevea escasa movilidad en domicilio, se valorará individualmente la posibilidad de una tromboprofilaxis con HBPM durante el tiempo que se mantenga la situación de riesgo.

B. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica

El tratamiento anticoagulante será con HBPM a dosis anticoagulantes (enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas sc).

En los pacientes con contraindicación de heparina por antecedente de trombocitopenia por heparina, se pautará tratamiento con fondaparinux.

Siempre que sea posible con la finalidad de disminuir el riesgo de contacto se pasará a administrar HBPM cada 24 horas o enoxaparina 1,5 mg/Kg/día (pasada la fase aguda) o bemiparina 115 UI/kg cada 24 horas SC).

Al alta se mantendrá anticoagulación durante 3 a 6 meses o a criterio de los médicos responsables de la consulta de Enfermedad Tromboembólica.

| | FG > 30 mL/min | FG < 30 mL/min |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>HBPM a dosis profilácticas*</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina: < 80 Kg: 40 mg/día 80-100 Kg: 60 mg/día ≥ 100 Kg: 40 mg/12 h u 80 mg/24 h IMC > 50: 60 mg/12 h • Bemiparina 3500 UI/día • TIH: fondaparinux 2,5 mg/24 h | <ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina: < 80 Kg: 20 mg/día 80 Kg: 40 mg/día • Bemiparina 2500 UI/día • TIH: fondaparinux 1,5 mg/24 h |
| <u>HBPM a dosis terapéuticas</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina 1 mg/Kg/12 h (en fase aguda) o 1,5 mg/Kg/día • Bemiparina 115 UI/Kg/día • TIH: fondaparinux (<u>FG > 50 mL/min</u>) < 50 Kg: 5 mg/día 51-100 Kg: 7,5 mg/día > 100 Kg: 10 mg/día para peso | <ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina 1 mg/Kg/día • Bemiparina 85 UI/Kg/día • TIH: fondaparinux (FG < 50 mL/min) • FG 20-50 mL/min: 5 mg/día • FG < 20 mL/min: contraindicado |

Tabla 1: dosis de heparinas de bajo peso molecular. *En pacientes ambulatorios usar sólo la dosis de enoxaparina 40 o bemiparina 3500. TIH: trombopenia inducida por heparina.

4.2.4 Tratamiento antibiótico y Recomendaciones PROA:

Desde el PROA HUIC se establecen las siguientes recomendaciones generales de cara a optimizar el uso de antibióticos en pacientes con COVID-19:

1. Reservar el uso de antibióticos para pacientes con signos o síntomas de sobreinfección bacteriana o aquellos casos con las formas más graves de COVID-19.

2. No se recomienda el uso profiláctico de antibióticos para evitar una sobreinfección bacteriana.
3. Obtener previo al inicio de la antibioterapia dos sets de hemocultivos y cultivo de bacterias en esputo, en todos los pacientes que precisen antibioterapia y vayan a ingresar.
4. Reevaluar diariamente y de manera precoz durante el ingreso la necesidad del tratamiento antibiótico en función de la evolución clínica y radiológica, la cinética de los parámetros inflamatorios (procalcitonina y proteína C reactiva) y los resultados microbiológicos.
5. Para minimizar el contacto del personal con el paciente se recomienda el uso de antibióticos con posologías de dosis única diaria (ej. ceftriaxona, ertapenem), con una elevada biodisponibilidad oral o que permitan uso en perfusión continua (ej. ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam) o perfusión extendida (ej. meropenem 3 g en perfusión de 3 h). Los antibióticos de elección son ceftriaxona 2 g/24 h iv, cefditoreno 400 mg/12 h vo y amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h vo. Levofloxacin 500 mg / 24 h en pacientes alérgicos a β -lactámicos.
5. Revisar siempre en Selene si hay aislamientos microbiológicos previos del paciente que requieran una adaptación del tratamiento antibiótico empírico (Ej. *Staphylococcus aureus* resistente a metilina o *Pseudomonas aeruginosa*).
6. No se recomienda la biterapia con azitromicina, al ser la coinfección y, específicamente, la coinfección por bacterias atípicas un evento excepcional en el contexto de COVID-19 confirmado.
7. La duración de la antibioterapia deberá de ser entre 3 y 5 días, si el paciente presenta una evolución clínica favorable.
8. Valorar el paso a vía oral siempre que sea posible.

Se añadirá un betalactámico para asegurar adecuada cobertura antibacteriana en los siguientes casos:

- Dudas de que la neumonía sea bacteriana, o de que haya sobreinfección bacteriana (p.e. esputo purulento, infiltrados pulmonares de aspecto bacteriano típico, etc.).
- Elevación marcada de los RFA (p.e. leucocitosis, PCR >100 mg/L).
- Neumonía COVID muy grave con insuficiencia respiratoria grave (necesidad de reservorio o más), hipotensión u otros datos considerados de gravedad.

- Ceftriaxona 2 g IV/ 24 h x 3-5 días salvo necesidad de cubrir otros gérmenes específicos.

En alérgicos a betalactámicos que tengan indicación de antibioterapia (según los criterios expuestos) se empleará levofloxacino 500 mg/24h VO o IV, en este caso SIN azitromicina.

4.2.5 Esteroides:

Se recomienda el uso de esteroides en todos aquellos pacientes que presenten hipoxemia/insuficiencia respiratoria de nueva aparición o deterioro de su situación respiratoria previa (en caso de hipoxemia o insuficiencia respiratoria crónicas). Los esteroides parecen particularmente eficaces a partir de la segunda semana de síntomas o cuando hay elevación de los parámetros inflamatorios. La pauta recomendada será:

- Dexametasona 6 mg (vo) u 8 mg (iv)/24 horas x 10 días o hasta que el paciente sea dado de alta (lo que ocurra antes). Vía oral o intravenosa, dando preferencia a la vía oral.
- En pacientes de UCI con datos de distrés respiratorio: dexametasona 20 mg al día x 5 días seguidos de 10 mg x 5 días.

En ausencia de disponibilidad de dexametasona, se emplearán dosis equivalentes de metilprednisolona (30 mg/día o prednisona 40 mg/día).

Algunos pacientes evolucionan desfavorablemente a pesar de la dexametasona. Existen estudios observacionales que sugieren una disminución de la mortalidad con el uso de bolos de metilprednisolona a partir de la segunda semana de síntomas. Estos hallazgos deben interpretarse con cautela hasta la realización de ensayos clínicos, pero dada la amplia disponibilidad de este fármaco, unido a su bajo coste y relativa seguridad, podría valorarse su uso en pacientes con insuficiencia respiratoria y datos de hiperinflamación (infiltrados pulmonares extensos, insuficiencia respiratoria grave o rápidamente progresiva, elevación marcada de PCR...).

- Metilprednisolona bolos de 125 mg cada 24 h x 3 días.
- Metilprednisolona bolos de 250 mg cada 24 h x 3 días.

En pacientes en los que se empleen bolos de metilprednisolona, se continuará con dexametasona según pauta indicada hasta completar los 10 días de tratamiento esteroideo (o hasta el alta, lo que ocurra antes). Además, se deberá prestar especial atención a la tensión arterial, glucemia y niveles de potasio. Dilución en 100 mL de SSF 0,9 % a pasar en una hora.

Al finalizar el tratamiento NO es necesaria la retirada gradual de los corticoides en pautas inferiores a dos semanas, ya sea con o sin bolos de metilprednisolona.

4.2.6 Vitamina D:

Actualmente no existe ninguna evidencia a favor o en contra de la suplementación con vitamina D en pacientes con COVID-19 salvo que exista un déficit demostrado.

4.3 OTROS TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS:

4.3.1 REMDESIVIR:

En el momento actual remdesivir es el único tratamiento antiviral con suficiente evidencia científica que respalde su uso, y es el único fármaco de este tipo autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos para esta indicación. El ensayo clínico de Beigel JH et al. [4] demostró una disminución en el tiempo hasta la mejoría en pacientes con neumonía COVID-19. No obstante, el análisis por subgrupos no demostró beneficio en pacientes sin necesidades de oxígeno, como tampoco en aquellos que precisaron oxigenoterapia a alto flujo, soporte respiratorio no invasivo o ventilación mecánica invasiva. Aunque no se ha demostrado una reducción de la mortalidad con este fármaco, este mismo estudio observó una disminución de la mortalidad estadísticamente significativa para el subgrupo de pacientes con necesidades de oxígeno, pero sin necesidad de soporte respiratorio. Sin embargo, el ensayo SOLIDARITY [6], con casi 4 veces más pacientes reclutados en la rama remdesivir que el ACTT, no demostró beneficio clínico significativo del remdesivir, concluyendo que este fármaco podría, en el mejor de los casos, prevenir una pequeña fracción de muertes por COVID19. En cualquier caso, los pacientes a los que se le podrá ofrecer y administrar remdesivir serán los que defina en cada momento la Asociación Española del Medicamento.

El objetivo del tratamiento antivírico con remdesivir es evitar la progresión de la gravedad de la enfermedad, favorecer la recuperación clínica de los pacientes y, de este modo, reducir de manera indirecta la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con COVID-19.

Además, se ha establecido la necesidad de medir la eficiencia del uso de remdesivir, su contribución para descongestionar la asistencia sanitaria de los pacientes elegibles, disminuyendo el consumo de recursos sanitarios derivados de la hospitalización de estos pacientes, acortando el tiempo de estancia hospitalaria y permitiendo, por tanto, un aumento de la capacidad asistencial del Sistema Sanitario.

INDICACIÓN:

Se consideran pacientes candidatos a recibir tratamiento con remdesivir los pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 que cumplan todos los criterios siguientes:

- Adultos y adolescentes de edad ≥ 12 años y peso ≥ 40 kg.
- Necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo (gafas nasales o mascarilla simple, con o sin reservorio).
- Infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que lleven un máximo de 7 días con síntomas.
- Pacientes con enfermedad definida con un mínimo de dos de los tres criterios siguientes:
 - Frecuencia respiratoria ≥ 24 rpm.
 - $SpO_2 < 94$ % en aire ambiente.
 - Cociente presión arterial de oxígeno / Fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) < 300 mmHg.

No debe administrarse remdesivir en los siguientes casos:

- Enfermedad grave que precise VMNI, VMI o utilización de dispositivos de alto flujo.
- Elevación de ALT o AST ≥ 5 veces el LSN.
- IR grave (FG < 30 mL/min), en hemodiálisis, diálisis peritoneal.
- Necesidad de 2 ionotrópicos para mantener la tensión arterial.
- Evidencia de fallo multiorgánico.

Se debe valorar individualmente cada caso, pudiéndose anular el tratamiento en caso de: hipoxemia leve y estable, sin insuficiencia respiratoria; expectativa de vida muy corta y/o mala situación basal previa a la infección; o mejoría clínica previa.

CIRCUITO DE SOLICITUD:

- El médico responsable del paciente debe registrar la información en el aplicativo VALTERMED incluyendo los formularios obligatorios: datos generales del paciente y datos previos al inicio del tratamiento. Una vez comenzado el tratamiento se deben rellenar los formularios de administración de remdesivir y evaluación clínica final de la enfermedad. Hay una serie de formularios opcionales que también pueden rellenarse, a efectos informativos.
- Contactar con Farmacia a través del busca 852553 o el teléfono 413852 para informar sobre la solicitud. El farmacéutico responsable comprobará que todos los formularios estén correctamente completados y realizará la solicitud por pedido ordinario al laboratorio (6 viales por paciente).
- Una vez recibida la medicación, el médico realizará la prescripción si considera adecuado ponerlo y las circunstancias del paciente no han cambiado.
- Diariamente se reevaluará la necesidad de continuar con el tratamiento. En caso de estar indicada su suspensión (por ejemplo, por alta clínica, fallecimiento, etc.) se informará precozmente a Farmacia para que se suspenda su dispensación.
- Los viales de remdesivir subirán sin diluir, junto al suero diluyente (fisiológico de 100 mL), y las instrucciones de preparación. Estas bolsas irán identificadas por paciente y día. En el caso de que en ese transcurso de tiempo cambie la situación del paciente, no perderemos medicación (diluido se tira, sin diluir se conserva a TA y podemos reutilizarlo).

Además, el farmacéutico escribirá una nota en la HCE en la que conste de nuevo la forma de prepararlo en planta por si se perdiesen las instrucciones. Los farmacéuticos disponen de una nota tipo que copiaran tal cual.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Remdesivir 200 mg iv el día +1, 100 mg iv los días 2 a 5.

Se diluye en un suero fisiológico de 100 mL y la administración se realiza en 60 minutos (velocidad 1,67 mL/min según indicaciones de ficha técnica). Al finalizar debe lavarse el sistema de infusión con 30 ml de SSF para asegurar la administración completa del Remdesivir.

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN DE REMDESIVIR:

- Empeoramiento de la función hepática:
 - ALT/AST ≥ 5 veces el LSN.
 - Elevación de 3 veces el LSN de ALT y de 2 veces el LSN de la bilirrubina conjugada.
- Empeoramiento de la función renal: filtrado glomerular (mL/min) < 30 mL/min.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

La principal reacción adversa es la hipotensión infusional. Otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal etc.). Vigilar la elevación de transaminasas.

EMBARAZO Y LACTANCIA

- Las mujeres embarazadas y lactantes fueron excluidas de los ensayos clínicos de Wang y Beigel. Sin embargo, el remdesivir no está contraindicado durante el embarazo. No ha demostrado hasta la fecha ser teratógeno ni producir anomalías del desarrollo fetal. Como muchas veces pasa con el uso de fármacos durante el embarazo, hay que valorar riesgo-beneficio, pero si el estado clínico de la madre lo requiere, se puede administrar.
- Dado que los datos de seguridad son muy escasos, siempre es necesario valorar riesgo-beneficio y obtener un consentimiento verbal de la paciente para su administración.
- En el caso de la lactancia, a fecha de última actualización, no hay datos publicados sobre su excreción en leche materna. Su moderadamente elevado peso molecular dificultaría su excreción en leche materna. Parece probablemente compatible con riesgo leve o poco probable para el lactante (www.e-lactancia.org), pero, en caso de su administración, hay que explicar estos datos a la paciente y que sea ella, tras ser correctamente informada, la que decida si continuar con lactancia materna u optar por lactancia artificial.

4.3.2 TOCILIZUMAB

La AEMPS recomienda emplear el fármaco en aquellas fases de la enfermedad en las que resulte más probable tener un efecto sobre la necesidad de ventilación. Entendiendo que la administración del tratamiento podría ser útil para intentar disminuir la probabilidad de ingreso en UCI y/o acortar su estancia en esta, el fármaco se administrará preferentemente en pacientes hospitalizados en planta, o durante los primeros días de ingreso en la UCI. Consideramos poco probable que un paciente con un ingreso ya prolongado en UCI y un daño pulmonar cronicado se pueda beneficiar significativamente de este fármaco.

En el momento actual el uso de tocilizumab está ampliamente aceptado en dos escenarios clínicos, que se corresponden con los criterios de selección de los pacientes en los ensayos clínicos que han demostrado resultados positivos con reducción (modesta) de la mortalidad: el RECOVERY y el REMAP-CAP. En ambos casos el tocilizumab se empleó en combinación con esteroides. Las indicaciones para su uso en nuestro centro se muestran en la tabla 2:

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicaciones de tocilizumab (debe cumplirse siempre el primer criterio asociado a uno de los otros dos): |
| 1. Neumonía COVID-19 confirmada grave: Confirmación microbiológica de SARS-CoV-2 (PCR/Ag/serología) e infiltrados pulmonares en prueba de imagen e insuficiencia respiratoria aguda. |
| 2. Insuficiencia respiratoria progresiva a pesar de esteroides (dexametasona y/o bolos de metilprednisolona). o bien |
| 3. Precozmente (primeras 24-48 horas) tras inicio soporte respiratorio (oxigenoterapia de alto flujo, CPAP, BiPAP o VM invasiva), ya sea dentro o fuera de la UCI. |
| Los datos analíticos de hiperinflamación apoyan el uso precoz de tocilizumab: Fiebre persistente, elevación progresiva y/o absoluta de la PCR (p.ej. > 75 mg/L), ferritina, dímeros-D, LDH o IL-6. |
| Son contraindicaciones para su uso: <ul style="list-style-type: none">– Valores de AST/ALT superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad.– Neutrófilos < 500 células/mm³. |

- Plaquetas < 50.000 células/mm³.
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2.
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal.
- Infección cutánea en curso (por ejemplo, piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico).
- Situación basal o comorbilidades que presupongan una corta expectativa de vida independientemente del cuadro agudo, o muy alta probabilidad de mala evolución.
- Presunción de una gran probabilidad de fallecimiento inminente o a muy corto plazo independientemente de las medidas terapéuticas.

Tabla 2: indicaciones de tocilizumab

DOSIFICACIÓN Y CIRCUITO DE SOLICITUD:

Se administrará como dosis única en función del peso:

- Para pacientes < 65 kg: 400 mg.
- Para pacientes de 65-90 kg: 600 mg.
- Para pacientes > 90 kg: 800 mg (dosis máxima).

Actualmente no existe suficiente evidencia a favor o en contra del uso de una segunda dosis de tocilizumab. No obstante, podría ser razonable la administración de una segunda dosis en aquellos pacientes que, tras una estabilización o mejoría inicial con la primera dosis, experimenten un empeoramiento clínico (respiratorio) asociado a un empeoramiento en los marcadores inflamatorios (PCR, IL-6).

Para su administración, se contactará con Farmacia telefónicamente (busca 852553) y se pautará como medicamento en Selene indicando el peso del paciente. En los casos dudosos se valorará conjuntamente con el Equipo de Infecciosas/COVID y Farmacia.

4.3.3 BARICITINIB

Se trata de un inhibidor de la JAK-2 que actualmente la OMS ha posicionado con evidencia fuerte para el tratamiento de la COVID-19. Dos estudios avalan por ahora su uso, el primero asociado a

remdesivir (ensayo ACTT-2) y el segundo (ensayo CoV-Barrier) como estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, doble-ciego contra placebo (Standard of Care).

El objetivo primario no resultó estadísticamente significativo (participantes que progresan a oxigenoterapia de alto flujo, VMNI, VMI, ECMO o muerte en el día 28). Sin embargo, el objetivo secundario de mortalidad en el día 28 sí resultó significativo, siendo el 8 % de pacientes fallecidos en el grupo de baricitinib VS 13% en el grupo placebo ($p = 0,0018$).

Indicación

Alternativa a tocilizumab (mismas indicaciones) cuando esté contraindicado o no haya disponibilidad puesto que la evidencia científica es mucho menor. Mismas indicaciones que tocilizumab.

Posología y forma de administración

- Dosis de 4 mg vía oral cada 24 horas durante 14 días o hasta el alta (lo que ocurra antes).
- Posibilidad de triturarse para administración por SNG.
- No precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada. No recomendado en insuficiencia hepática grave.
- En insuficiencia renal moderada (FG de 30 a 60 ml/min) se debe reducir la dosis a 2 mg cada 24 horas. No se recomienda en FG de 30 ml/min o paciente en hemodiálisis.

Contraindicaciones

- Neutropenia moderada o grave ($< 1000/\text{mm}^3$).
- Linfopenia ($< 500/\text{mm}^3$).
- Anemia con hemoglobina $< 8 \text{ g/dL}$.
- Hepatopatía grave con Child-Pugh C y/o GOT y/o GPT > 5 veces LSN.
- Historia previa o presente de diverticulitis aguda complicada o perforación intestinal.
- Sepsis o infección grave activa documentada por otros microorganismos.
- Alergia a baricitinib o alguno de sus excipientes.
- Gestación.

4.3.4 ANTICUERPOS MONOCLONALES CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL

SOTROVIMAB

Evidencia

Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une a un epítipo altamente conservado en el dominio de unión al receptor de la proteína *spike* del SARS-CoV-2. Está indicado en el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a estadios más graves de COVID-19. La eficacia y seguridad de sotrovimab ha sido demostrada en pacientes no hospitalizados (reducción del 79 % en el riesgo de hospitalización o muerte), siendo bien tolerado y presentando como reacciones adversas más frecuentes la hipersensibilidad y las reacciones relacionadas con la infusión (2 % y 1 % de los casos, respectivamente). En la actualidad, el ensayo clínico RECOVERY está evaluando la eficacia y seguridad de sotrovimab 1.000 mg en pacientes hospitalizados por COVID-19 puesto que el ensayo TICO se suspendió tras un análisis intermedio de futilidad al no observarse beneficio a los 5 días de tratamiento.

Posología y forma de administración

- Sotrovimab se administra en dosis única de 500 mg como perfusión intravenosa. La preparación del medicamento se realiza de forma centralizada en Farmacia, diluido en un suero fisiológico de 100 mL. Se enviará a la unidad con un filtro en línea de 0,2 µm que es el recomendado para su administración. El tiempo recomendado es de 30 minutos.
- En caso de presentarse signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, se debe suspender inmediatamente la administración y administrar los tratamientos y/o cuidados adecuados.

CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB

Evidencia

Casirivimab e imdevimab son dos anticuerpos monoclonales recombinantes humanos que no tienen modificadas las regiones Fc. Se unen a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor de la proteína spike (RBD) del SARS-CoV-2. Esto evita que el RBD se una al receptor ACE2 humano, evitando así la entrada del virus en las células.

La eficacia y seguridad del fármaco se ha estudiado en distintos ensayos clínicos en fase III en pacientes no hospitalizados y hospitalizados con COVID-19, y como terapia preventiva.

En el ensayo RECOVERY, entre los pacientes que eran seronegativos al inicio del estudio (un tercio), la combinación de anticuerpos redujo significativamente el resultado primario de mortalidad a los 28 días en una quinta parte en comparación con la atención habitual sola (el 24% de los pacientes en el grupo de combinación de anticuerpos murió vs 30% de los pacientes en el grupo de atención habitual; RR=0,80; IC 95% 0,70-0,91; p=0,001).

PARA AMBOS ANTIVIRALES:

Debe priorizarse el uso en pacientes adultos o adolescentes mayores de 12 años con peso >40 kg hospitalizados por COVID-19 grave o crítico que presenten serología negativa para SARS-CoV-2. Se seleccionará el anticuerpo monoclonal en función de la disponibilidad, situación epidemiológica local y eficacia *in vitro*. Se recomienda administrarlos dentro de los 5 días tras el inicio de los síntomas de COVID-19.

En cualquier caso, se trata de una indicación del medicamento no autorizada y por tanto requiere aprobación de Dirección Médica.

Siempre que sea posible, se debe discriminar si la variante es ómicron:

- Para pacientes con infección por variante no ómicron, el anticuerpo monoclonal de elección será casirivimab 1.2000 mg e imdevimab 1.200 mg
- Para pacientes con infección por variante ómicron, sotrovimab es el único anticuerpo monoclonal actualmente disponible con actividad *in vitro* frente a ómicron.

Debido a la disponibilidad limitada, el acceso a estos medicamentos se realiza de forma individualizada a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales. El médico prescriptor se pondrá en contacto con Farmacia vía telefónica (busca 852553 o tlf 413852) y realizará un informe justificativo en Selene de la necesidad de uso del fármaco en base a las características del paciente. Con ese informe, se realizará la solicitud a través de la aplicación del MSE.

En la medida de lo posible, se priorizarán condiciones de alto riesgo:

- Receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos o CAR-T.
- Receptor de trasplante de órgano sólido.
- Inmunodeficiencias primarias.
- Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos: en 3 meses anteriores anti-CD20 o 6 en el caso de rituximab.
- Fibrosis quística.
- Síndrome de Down de 40 o más años de edad.

4.3.5 TRATAMIENTOS CON INSUFICIENTE EVIDENCIA HASTA LA FECHA

Estos fármacos no deben ser prescritos dada la evidencia científica actual:

- ✓ Lopinavir/ritonavir.
- ✓ Hidroxicloroquina.
- ✓ Zinc.
- ✓ Canakinumab: Ensayos clínicos en otros centros. Consultar.
- ✓ Sueros de pacientes convalecientes.
- ✓ Inmunoglobulinas humanas inespecíficas.
- ✓ Interferon Beta.
- ✓ Oseltamivir.
- ✓ Anakinra.
- ✓ Inhibidores de la JAK-2.
- ✓ Vitamina D.

5 PARTICIPACION DEL PERSONAL DEL HUIC EN LA ACTUALIZACION DEL PROTOCOLO

Se han establecido mecanismos de actualización del protocolo que incluyen la recepción de cuanta información considere el personal del HUIC que debe ser estudiada, en cualquier aspecto relacionado con la farmacoterapia de la epidemia en curso.

Para ello se dispone de un buzón de recepción de la documentación, farmacia.hsur, revisado diariamente: farmacia.hsur@salud.madrid.org. Esta información será trasladada a los miembros del subcofar para su análisis. Para garantizar la transparencia de la comisión la información será enviada con copia al presidente de la comisión: fgsanchez@salud.madrid.org y a la secretaria de esta: rmorenod@salud.madrid.org

6 REGISTROS

No procede.

7 DOCUMENTACIÓN ADICIONAL

- Guía de tratamiento de adultos con enfermedad por Coronavirus (SARS-CoV-2) Hospital Clinic de Barcelona; HGUGM, H Infanta Sofia, H U Henares y H 12 de Octubre actualizados.
- Protocolo Farmacoclínico del uso de Remdesivir (Veklury) en el tratamiento de la enfermedad por covid 19 en el sistema nacional de salud. 08/09/2020.
- Remdesivir 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión de la AEM: 11/09/2020.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet*. mayo de 2020;395(10238):1705-14.

2. Mancía G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 18 de junio de 2020; 382(25):2431-40.
3. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 18 de junio de 2020; 382(25):2441-8.
4. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA Intern Med [Internet]. 20 de octubre de 2020 [citado 23 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772185>
5. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial | Critical Care Medicine | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [citado 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772186>
6. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 21 de octubre de 2020;(0):null.
7. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2021 Feb 25]. N Engl J Med.
8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764

8 ANEXOS

- No aplica.

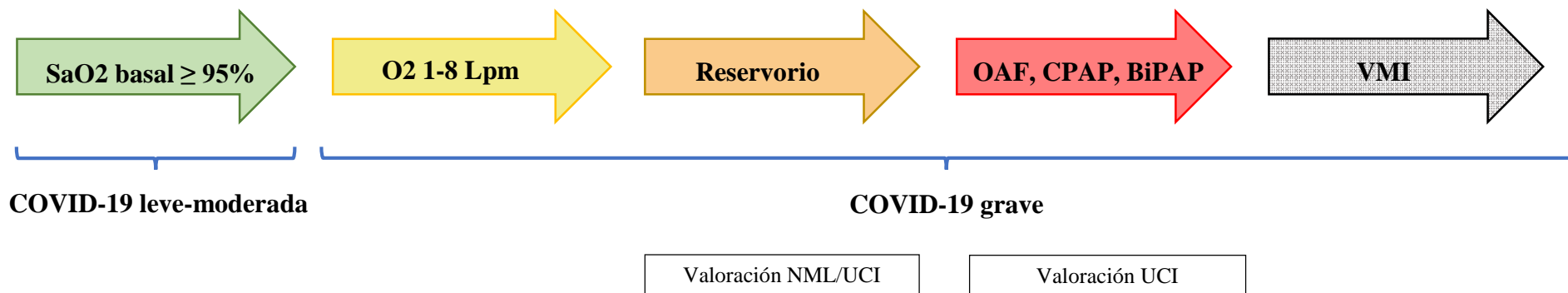
9 CONTROL DE CAMBIOS

| CUADRO DE CONTROL DE CAMBIOS | | | | |
|------------------------------|---------|--------------|------------------|--------------------------------|
| CÓDIGO | VERSIÓN | FECHA 1ª ED. | FECHA ÚLTIMA ED. | DESCRIPCIÓN DE CAMBIOS |
| B13-7.3.1- | 1 | 03 de agosto | 03 de | Edición inicial del documento. |

| | | | | |
|-------------------------------|-----|----------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PRC-085-V1 | | de 2020 | agosto de 2020 | |
| B13-7.3.1-PRC-085-V1.1 | 1.1 | 03 de agosto de 2020 | 05 de agosto de 2020 | Enoxaparina dosis única al alta 40 mg cada 24 horas. Remdesivir: Exclusión: Pacientes que <u>NO</u> reciban soporte respiratorio con <u>oxigenoterapia a alto flujo, CPAP, con VMNI o ventilación mecánica invasiva.</u> |
| B13-7.3.1-PRC-085-V1.2 | 1.2 | 03 de agosto de 2020 | 25 de agosto de 2020 | Glucocorticoides: recomendaciones sobre bolos. Remdesivir: Indicación en embarazo y lactancia. Priorización de su uso según gravedad y riesgo. No retirada al iniciar el soporte respiratorio. |
| B13-7.3.1-PRC-085-V2 | 2.0 | 03 de agosto de 2020 | 30 de sept. de 2020 | Posología de NAC, nuevas pautas de uso del remdesivir, indicación de antibioterapia, anticoagulación durante el ingreso y al alta. |
| B13-7.3.1-PRC-085-V3 | 3 | 03 de agosto de 2020 | 20 de octubre de 2020 | Actualización anticoagulación, Reconsideración papel de tocilizumab, remdesivir en embarazadas, circuito ensayo clínico SARTRE, soporte nutricional; integración protocolo manejo covid Medicina Interna |
| B13-7.3.1-PRC-085-V4 | 4 | 03 de agosto de 2020 | 2 de diciembre de 2020 | Revisión de últimas recomendaciones de anticoagulación. incorporación de óxido nítrico para manejo de SDRA refractario en unidad de cuidados intensivos |
| B13-7.3.1-PRC-085-V5 | 5 | 03 de agosto de 2020 | 2 de Febrero de 2021 | Actualización del protocolo con últimas recomendaciones científicas. Inclusión criterios de uso de Óxido nítrico. Revisión pauta antibiótica e inclusión recomendaciones PROA. |

| | | | | |
|-----------------------------|---|----------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B13-7.3.1-PRC-085-V6 | 6 | 03 de agosto de 2020 | 2 de marzo de 2021 | Actualización del protocolo con últimas recomendaciones científicas en uso e tocilizumab e inclusión de las recomendaciones del Grupo Madrileño de Trombosis. |
| B13-7.3.1-PRC-085-V7 | 7 | 03 de agosto de 2020 | 1 febrero de 2022 | Actualización del protocolo con las últimas recomendaciones científicas. Inclusión de baricitinib y sotrovimab. Exclusión de sarilumab. Dosis fijas en tocilizumab y actualización circuito remdesivir, retirando “criterios a favor y en contra de su uso” |

MANEJO HOSPITALARIO DE LA NEUMONÍA COVID-19



Medidas de soporte: paracetamol, omeprazol, etc... **Soporte nutricional:** valorar suplementos nutricionales.

Antibioterapia: Asociar ceftriaxona 2g/24h x 3-5 días sólo si sospecha de implicación bacteriana, PCR o PCT muy elevadas o neumonía muy grave. Recoger cultivos si se empieza. Retirada precoz si se descarta infección bacteriana.

Profilaxis HBPM: Enoxaparina <80 kg: 40 mg/24h; 80-100 kg: 60 mg/24h; >100 kg: 40 mg/12h. Dosis terapéuticas sólo si sospecha o confirmación de TVP/TEP.

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Corticoides: DXM 6 mg vo/8 mg iv cada 24h x 10 días (o alta), sin desescalar. Valorar bolos 125-250 mg iv/24h x 3 días si gravedad e hiperinflamación (luego seguir con DXM). | DXM 20 mg/día x 5 días + 10 mg/día x 5 días |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Remdesivir si ≤7 días de evolución. 200 mg iv el 1º día, 100 mg/24h x 4 días más. Sólo L-V. ITC Farmacia Remdesivir. | Mantener si iniciado previamente | Valorar retirada |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|

Tocilizumab: mala evolución a pesar corticoterapia, especialmente si hay datos de hiperinflamación (por ejemplo, PCR>75 mg/L); o bien precozmente (<24-48h) tras inicio de soporte respiratorio (OAF, CPAP, BiPAP, VMI) o hemodinámico. <65 kg: 400 mg; 65-90 kg: 600 mg; >90 kg: 800 mg.

Baricitinib: mismas indicaciones y contraindicaciones que tocilizumab. Alternativa oral 4 mg/día x 14 días o hasta el alta) con resultados similares pero menor evidencia. No combinar ambos tratamientos.

Infecciosas 865404
Farmacia 852553

Sotrovimab (ómicon) y Casirivimab/Imdevimab (no-ómicon): individualizar, requiere solicitud a DM. Serología negativa, ≤5 días de síntomas y FR de mala evolución: Receptores de TPH, TOS, o T-CAR, inmunodef. 1^{as}, anti-CD20 en 3 meses