

Protocolo farmacoterapéutico para Covid-19

Procedimiento	B13-7.3.1-PRC-085-V11
Servicio	SUBCOFAR: Subcomisión Farmacoterapéutica del Comité de Pandemias del HUIC Grupo PROA/CIPA
Fecha de entrega	18/04/2023
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
Revisión de algoritmo de tratamiento con nuevos antivirales. Protocolo de uso de nirmatrelvir/ritonavir	8	06/04/2022
Inclusión de indicación de remdesivir en pauta de 3 días para pacientes con condiciones de alto riesgo priorizadas. Actualización del criterio de uso de	9	23/06/2022

los nuevos antivirales en COVID leve-moderado		
Inclusión de molnupiravir como alternativa a Paxlovid y a remdesivir. Uso de Paxlovid en pacientes con replicación viral persistente sintomáticos. Actualización de condiciones de riesgo (grupo 4, enfermedad renal crónica y bajo peso). Inclusión de Evusheld (cilgavimab/tixagevimab).	10	31/10/2022
Actualización de condiciones de riesgo para inclusión de grupo 2 (pacientes >80 años independientemente del estado de vacunación). Uso desaconsejado de molnupiravir y anticuerpos monoclonales. Inclusión de algoritmo de uso de la CAM. Actualización de la evidencia de remdesivir y tocilizumab.	11	03/04/2023
Inclusión de nota sobre tratamientos con remdesivir y nirmatrelvir/ritonavir en fin de semana (remarcado en amarillo)	12	18/04/2023

Revisado:	SUBCOFAR	Aprobado	SUBCOFAR y COMISIÓN DE FARMACIA
Fecha:	18/04/2023	Fecha:	18/04/2023

Índice del contenido

1	OBJETIVO.....	4
2	ALCANCE.....	4
3	DEFINICIONES	4
4	REALIZACIÓN.....	4
4.1	Consideraciones previas	4
4.2	MEDIDAS GENERALES:	5
4.2.1	Minimizar la exposición del personal sanitario	5
4.2.2	Otros fármacos	5
4.2.3	Profilaxis y tratamiento intrahospitalario de la enfermedad tromboembólica:	6
4.2.4	Tratamiento antibiótico y Recomendaciones PROA:.....	8
4.2.5	Esteroides:.....	10
4.2.6	Vitamina D:.....	11
4.3	TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19.....	11
4.3.1	REMDESIVIR:	16
4.3.2	TOCILIZUMAB.....	19
4.3.3	BARICITINIB	22
4.3.4	NIRMATRELVIR/RITONAVIR.....	23
4.3.5	TRATAMIENTOS CON INSUFICIENTE EVIDENCIA HASTA LA FECHA	25
5	PARTICIPACION DEL PERSONAL DEL HUIC EN LA ACTUALIZACION DEL PROTOCOLO26	
6	REGISTROS.....	26
7	DOCUMENTACIÓN ADICIONAL.....	26
8	ANEXOS.....	27
9	CONTROL DE CAMBIOS	27

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 < 30.000/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 (1,5 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 TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19

Las últimas recomendaciones (1 de marzo de 2023) del Comité Científico COVID-19 de la Viceconsejería de Asistencia Sanitaria y Salud Pública de la Comunidad de Madrid, consensuado con Grupos COVID de Hospitales y Atención Primaria del SERMAS son:

Pacientes con COVID leve o moderado: Pacientes con COVID-19 sintomático que no precisan hospitalización u oxigenoterapia por causa de la enfermedad. Se consideran candidatos a tratamiento antiviral las siguientes situaciones:

1. Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación:

- Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde el TPH.
- Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de dos años o con tratamiento inmunosupresor para eventos de rechazo).
- Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal).

- Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal.
- Tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica para enfermedades oncológicas o hematológicas. Se excluye el uso de hormonoterapia, inhibidores de checkpoint inmunes u otros tratamientos que no condicionan aumento en el riesgo de infección (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20 no mielotóxicos o inhibidores directos de la proteína-quinasa).
- Pacientes con tratamientos onco-hematológicos no citotóxicos con neutropenia (< 500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (< 1.000 linfocitos/mcL) en el momento de la infección.
- Infección por VIH con ≤ 200 cel/ml (analítica en los últimos 6 meses).
- Fibrosis quística.
- Síndrome de Down con 40 o más años de edad (nacidos en 1981 o antes).
- Tratamiento inmunosupresor con corticoides orales a altas dosis o durante tiempo prolongado y ciertos inmunomoduladores no biológicos:
 - Tratamiento con corticoides orales a altas dosis de manera continuada (equivalente a ≥ 20 mg/día de prednisolona durante 10 o más días consecutivos en los treinta días previos).
 - Tratamiento prolongado con corticoides orales a dosis moderadas (equivalente a ≥ 10 mg/día de prednisolona durante más de cuatro semanas consecutivas en los treinta días previos).
 - Altas dosis de corticoides orales (equivalente a > 40 mg/día de prednisolona durante más de una semana) por cualquier motivo en los treinta días previos.
 - Tratamiento en los tres meses anteriores con fármacos inmunomoduladores no biológicos, como metotrexato (> 20 mg/semana o > 15 mg/m²/sem, oral o subcutáneo), 6 mercaptopurina ($> 1,5$ mg/kg/día) o azatioprina (> 3 mg/kg/día), ciclosporina, micofenolato, tacrolimus y sirolimus en los tres meses previos.
- Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos: Personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de anti CD20) terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos:
 - Anticuerpos monoclonales anti CD20

- Inhibidores de la proliferación de células B (inmunomoduladores dirigidos a marcadores de las células B como CD40, CD19, CD38, CD79, Bcl6 entre otros)
- Proteínas de fusión supresoras de linfocitos T (inmunomoduladores dirigidos a proteínas de fusión que supriman la proliferación de los linfocitos T como el antígeno CD152 o CTLA4 entre otros)
- Inhibidores de la interleukina 1 (IL-1)
- Anticuerpos monoclonales anti-CD52
- Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato
- Inhibidores de la proteinquinasa.
- Inhibidores de la familia janus quinasa (JAK)

2. Personas con 80 o más años independientemente del estado de vacunación

3. Personas entre 65 y 79 años (no vacunadas* o vacunadas hace más de 6 meses) con al menos un factor de riesgo de progresión**

En pacientes vacunados hace menos de 6 meses con al menos un factor de riesgo de progresión, individualizar la necesidad de tratamiento en función del riesgo de progresión y de exacerbación de la comorbilidad del paciente.

*No vacunadas: que no han recibido la pauta de vacunación completa (incluidas las dosis de recuerdo) y no han padecido la enfermedad en los 3 últimos meses

** Se consideran factores de riesgo de progresión:

- Enfermedad renal crónica: Pacientes con tasa de filtración glomerular inferior a 60 mL/min.
- Enfermedad hepática crónica: pacientes con una clasificación en la escala de Child-Pugh para gravedad de la enfermedad hepática de clase B o C (enfermedad hepática descompensada).
- Enfermedad neurológica crónica (esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis o enfermedad de Huntington).
- Enfermedades cardiovasculares, definidas como antecedentes de cualquiera de los siguientes: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIR), insuficiencia cardíaca, angina de pecho con nitroglicerina prescrita, injertos de

revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea, endarterectomía carotídea y derivación aórtica.

- Enfermedad pulmonar crónica (EPOC de alto riesgo (FEV1 postbroncodilatación < 50% o disnea (mMRC) de 2-4 o 2 o más exacerbaciones en el último año o 1 ingreso); asma con requerimiento de tratamiento diario).
- Diabetes con afectación de órgano diana.
- Obesidad (IMC≥35)
- Bajo peso (IMC≤18,5)

Las opciones terapéuticas en estos casos son:

1. Si ≤5 días de síntomas: nirmatrelvir/ritonavir (300/100 mg cada 12 horas, 5 días)
2. Si ≤7 días de síntomas: remdesivir IV (día 1: 200 mg, días 2 y 3: 100 mg)

En pacientes con insuficiencia renal, ajustar dosis de acuerdo a las recomendaciones de la Ficha Técnica.

***NOTA ANTICUERPOS MONOCLONALES:** En la actualidad, no se considera recomendable el uso rutinario de los anticuerpos monoclonales de acuerdo a la pérdida de actividad frente a las variantes actualmente circulantes.

***NOTA MOLNUPIRAVIR:** Con fecha 23 de febrero de 2023 se ha emitido opinión negativa del CHMP (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lagevrio>) y se ha informado desde la AEMPS que molnupiravir (Lagevrio®) ya no está disponible: *“Basándose en la totalidad de los datos aportados por la compañía no se ha podido concluir el beneficio de Lagevrio en la indicación solicitada, además, el CHMP no ha identificado ningún grupo de pacientes en el que se pueda demostrar un beneficio clínicamente relevante; por tanto molnupiravir deja de estar disponible a través de MSE”.*

Paciente con COVID-19 grave o crítico: Pacientes con COVID-19 sintomático que precisan hospitalización u oxigenoterapia por causa de la enfermedad. El algoritmo de manejo en este perfil de pacientes sería:

Tratamiento del paciente con COVID-19 grave

(Pacientes con COVID-19 sintomático que precisan hospitalización u oxigenoterapia por causa de la enfermedad)

Asociar profilaxis **HBPM**

Puede considerarse anticoagulación a dosis terapéuticas en situaciones de alto riesgo de trombosis y bajo riesgo de sangrado



Si precisa O₂ para mantener Sat>93%: Asociar **Dexametasona**
(6 mg DXM base diarios vo o iv, durante 7-10 días)



Si duración de síntomas <8 días y no se precisa ventilación mecánica ni ECMO:
Asociar **Remdesivir** (Durante 5 días, dosis inicial 200 mg iv / 24h, seguido de 100 mg iv / 24h del día 2 al 5)

y/o

Si elevación de biomarcadores compatible con hiperinflamación (PCR > 74mg/L) o fallo clínico a dexametasona: Recomendar **Tocilizumab** (Dosis única iv de 8mg/kg, máx 800mg)

Otras opciones:

- Si suPAR (receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa) >6 ng/mL considerar **Anakinra** (100 mg/día, 7-10 días)
- **Baricitinib** (4 mg/día, 14 días o hasta el alta)

***NOTA ANTICUERPOS MONOCLONALES:** En la actualidad, no se considera recomendable el uso rutinario de los anticuerpos monoclonales de acuerdo a la pérdida de actividad frente a las variantes actualmente circulantes.

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.

Pacientes con replicación viral persistente: El uso de alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con replicación viral persistente (paciente con PDIA -PCR ó test de antígenos- positiva durante más de 1 mes) deberá valorarse de manera individualizada por el Comité Asesor de Tratamientos COVID del SERMAS.

Se resume a continuación la evidencia disponible y la información de los fármacos existentes:

4.3.1 REMDESIVIR:

El análisis de la información de los ensayos clínicos disponibles ha permitido concluir que:

- A. Remdesivir acelera el tiempo hasta la recuperación clínica en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19. El tiempo hasta la recuperación clínica fue 29% más rápido en pacientes que recibieron remdesivir [mediana 10 días, (IC95: 9-11 días)], que en los que recibieron placebo [mediana 15 días (IC95%: 13-18 días)].
- B. Los pacientes que más se benefician de remdesivir son los que requieren oxígeno de bajo flujo (<15L/m) para mantener saturación >94%. El tiempo hasta la recuperación clínica en estos pacientes fue 45% más rápido en pacientes que recibieron remdesivir [mediana 7 días, (IC95: 6-8 días)], que en los que recibieron placebo [mediana 9 días (IC95%: 7-10 días)]
- C. En pacientes con neumonía COVID-19 que requieren oxígeno, pero no ECMO ni ventilación mecánica, 5 días de tratamiento con remdesivir tienen una eficacia comparable a 10. En el estudio SIMPLE, se produjo mejoría clínica de 2 puntos en una escala ordinal de 7 puntos en el 65% de los pacientes tratados durante 5 días y en el 54% de los pacientes tratados durante 10 días. Después de ajustar por estatus clínico basal, no hubo diferencias entre los dos grupos.
- D. En adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave disminuye el riesgo de hospitalización. La eficacia y seguridad de remdesivir han sido evaluadas mediante un ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y metacéntrico, que incluyó 562 pacientes adultos con COVID-19 confirmado no hospitalizados, no vacunados y al menos un factor de riesgo de mala evolución. En el ensayo PINETREE, remdesivir mostró una reducción estadísticamente significativa del 87% (0,7% [2/279]) de la hospitalización relacionada con COVID-19 (definida como al menos 24 horas de cuidados intensivos) o mortalidad por todas las causas a los 28 días, en comparación con el placebo (5,3% [15/283]) $p=0,008$. No se observaron muertes el día 28. Los pacientes tratados con remdesivir recibieron 200 mg el día 1 y 100 mg una vez al día en los días posteriores durante un total de 3 días de tratamiento administrado por vía intravenosa.
- E. Remdesivir no ha demostrado beneficios en mortalidad. En el ensayo ACTT-1, donde se comparó remdesivir vs placebo de forma aleatorizada y en doble ciego, la mortalidad fue

6.7% con remdesivir vs. 11.9% con placebo a día 15 (hazard ratio 0.55; 95% CI, 0.36–0.83), y 11.4% con remdesivir vs. 15.2% con placebo a día 29 (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.52–1.03). En el ensayo Solidarity, donde se comparó remdesivir vs el estándar de tratamiento de forma aleatorizada y abierta, la mortalidad entre los pacientes que recibieron remdesivir fue del 10.9% (301/2743) y entre los controles fue del 11.2% (303/2708). (Rate ratio 0.95; 95% CI, 0.81 – 1.03).

F. Remdesivir tiene un perfil de efectos adversos comparable a placebo. Las tasas de efectos adversos de remdesivir vs placebo en ACTT-1, fueron:

Efectos adversos serios: 131/ 532 (24.6%) pacientes con remdesivir y 163/516 (31.6%) con placebo.

Efectos adversos grado \geq 3: 273/532 (51.3%) pacientes con remdesivir y 295/516 (57.2%) con placebo.

La indicación en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID grave ha recibido la decisión de financiación en pacientes con COVID leve-moderado que pertenezcan a alguno de los grupos con las condiciones de alto riesgo priorizadas que se han definido (en pauta de 3 días).

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 \geq 5 veces el LSN
- IR grave (FG < 30 mL/min), en hemodiálisis, diálisis peritoneal
- Necesidad de 2 inotrópicos 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:

- Contactar con Farmacia a través del busca 852553 o el teléfono 413852 para informar sobre la solicitud. El farmacéutico responsable realizará la solicitud por pedido ordinario al laboratorio (6 viales por paciente o 3 en el caso de COVID leve-moderado).
- 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).
- **FIN DE SEMANA:** Una vez que el médico prescriptor considera que el paciente es candidato para tratamiento con remdesivir de acuerdo al último protocolo del aprobado, se podrá coger de los kits preparados en la antesala de las cabinas de Farmacia. Se dejan preparados kits de inicio y de continuación. No obstante, siempre que se coja un remdesivir el fin de semana deberá anotarse o comunicar a Farmacia el paciente para el que se ha cogido, ya que será necesario pedir más unidades y dar la salida correspondiente

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 (2 y 3 en el caso de la pauta de 3 días). 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 cronificado se pueda beneficiar significativamente de este fármaco.

Las evidencias a favor del uso de tocilizumab son:

- A. El uso de tocilizumab ha demostrado en un metanálisis reducir el objetivo compuesto de necesidad de ventilación mecánica/mortalidad en pacientes con COVID-19:

RECOVERY: Se aleatorizó al uso de tocilizumab versus standard of care a pacientes con saturación de oxígeno <92% o que precisaron oxigenoterapia y que tuvieron parámetros inflamatorios definidos como proteína C reactiva ≥ 75 mg/L. La mortalidad de ambos grupos fue 29% versus 33% $p=0,007$, (IC 0,77-0,96). En particular el mayor beneficio en mortalidad fue en aquellos pacientes que concomitantemente recibieron corticoides. Entre los pacientes que no recibían ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, los pacientes asignados a tocilizumab menos frecuentemente alcanzaron el criterio compuesto de ventilación mecánica invasiva o muerte (33% frente a 38%, (IC 95%: 0,78-0,93); $p=0,0005$).

REMAP-CAP: Pacientes en las primeras 24 horas tras empezar soporte ventilatorio en UCI. El 93% de los pacientes habían recibido o recibieron en las 48h después de tocilizumab corticoides. La mortalidad del grupo de inhibición selectiva de IL-6 fue del 27% y la del grupo control del 36%.

OTROS:

- B. El uso de tocilizumab ha demostrado en un metanálisis reducir el objetivo compuesto de necesidad de ventilación mecánica/mortalidad en pacientes con COVID-19. 661 pacientes en tratamiento con tocilizumab comparados con 492 pacientes que han recibido otras estrategias variadas de tratamiento (que pueden incluir corticoides y antivirales) en el grupo control-> OR 0,71 (0,56-0,89). *Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, et al. Efficacy and*

safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2021;27:215-227.

- C. El uso de tocilizumab ha demostrado reducir la necesidad de ventilación mecánica y la necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos en un estudio aleatorizado. *Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021;181(1):32–40.*
- D. El uso de tocilizumab se ha asociado a menor tasa de infección que los pacientes que recibieron placebo en un estudio aleatorizado. En este mismo estudio, aunque los números son pequeños, tocilizumab reduce a la mitad la duración de la ventilación mecánica. *Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19. N Engl J Med 2020;383:2333-44.*
- E. El uso de tocilizumab ha demostrado beneficio en estudios observacionales describiendo la situación de vida real de los pacientes COVID-19 que presentan hiperinflamación. *Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). Clin Microbiol Infect 2021;27:244-252.*

Son contraindicaciones para su uso:

- 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.

DOSIFICACIÓN Y CIRCUITO DE SOLICITUD:

Se administrará como dosis por peso (8 mg/kg, máximo 800 mg).

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 NIRMATRELVIR/RITONAVIR

Evidencia

Nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 y ritonavir es un inhibidor del CYP3A4, un potenciador farmacocinético del nirmatrelvir que inhibe su metabolismo. Está indicado en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID grave.

La eficacia de Paxlovid se basa en el análisis intermedio y en el análisis final de EPIC-HR (Evaluación de la Inhibición de la Proteasa para el COVID-19 en pacientes de Alto Riesgo, por sus siglas en inglés), un estudio en fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en participantes adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por SARS-CoV-2. Todos los pacientes no estaban vacunados y no debían haberse

infectado previamente por SARS-CoV-2. Compara el uso de Paxlovid administrado oralmente dos veces al día durante 5 días en pacientes adultos sintomáticos no hospitalizados con COVID-19 confirmado, leve-moderado y con un factor de riesgo preespecificado para progresión a enfermedad grave o pacientes de 60 o mayores independientemente de la condición médica crónica preespecificada.

El 0,8% de los pacientes que recibieron el fármaco fueron hospitalizados hasta el día 28 después de la aleatorización en comparación con el 7,0% de los pacientes que recibieron placebo y fueron hospitalizados o fallecieron.

Se observaron reducciones similares en la hospitalización o muerte relacionadas con COVID-19 en el análisis final en pacientes tratados dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas.

A pesar de excluir en el ensayo tanto a pacientes vacunados como a pacientes que habían pasado la enfermedad, aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos (1.068/2.085) tenía serología positiva para el SARS-CoV2 y la eficacia en estos pacientes fue unas 10 veces menor que en aquellos con serología negativa (eficacia absoluta del 1,34% y del 10,25% respectivamente). En pacientes seronegativos, el 1,4% de los pacientes que recibieron Paxlovid fueron hospitalizados (7/487) en comparación con el 11,5% de los que recibieron el placebo (58/505) y en pacientes seropositivos, el 0,2% de los pacientes que recibieron Paxlovid fueron hospitalizados (1/540) en comparación con el 1,5% de los que recibieron el placebo (8/528). En el caso de pacientes seronegativos sería necesario tratar a 10 pacientes para evitar un ingreso hospitalario, mientras que, en pacientes seropositivos, sería necesario tratar a 75 pacientes para evitar un ingreso.

Circuito de utilización

Debido al perfil de interacciones y advertencias especiales de uso (por el ritonavir), se requiere una **validación farmacéutica previa a su dispensación**:

- La prescripción se realiza en MUP, donde el médico responsable puede consultar la información sobre pacientes candidatos y el detalle de las interacciones que contraindican el tratamiento y otras relevantes con riesgo para el paciente

- Confirmar que el paciente cumple los 3 criterios iniciales: infección COVID confirmada, sin contraindicación e inicio síntomas \leq 5 días. Señalar la indicación del tratamiento (grupos 1, 2 o 3)
- Se debe validar el tratamiento y registrar la dispensación en Farm@web
- La pauta a seleccionar es de 3 comprimidos (2 de nirmatrelvir de 150 mg + 1 de ritonavir de 100 mg) cada 12 horas. En caso de insuficiencia renal, sería 1 + 1, cada 12 horas
- Se realiza la dispensación del tratamiento para 5 días (cajas completas)
- **FIN DE SEMANA:** no se pueden iniciar tratamientos con Paxlovid® el fin de semana mientras no haya farmacéutico que pueda validarlo.

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.
- ✓ Molnupiravir
- ✓ Sotrovimab
- ✓ Casirivimab/imdevimab

- ✓ Cilgavimab/tixagevimab

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.
- Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. AEMPS. 02/02/2023
- Fundamento del uso de Tocilizumab en pacientes con COVID-19. Beneficio vs riesgo (SEIMC)

- Papel del Remdesivir en pacientes con COVID-19 (SEIMC)
- Recomendaciones Comité Científico COVID-19 de la Viceconsejería de Asistencia Sanitaria y Salud Pública de la Comunidad de Madrid. 01/03/2023

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-PRC-085-V1	1	03 de agosto de 2020	03 de agosto de 2020	Edición inicial del documento.
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"
B13-7.3.1-PRC-085-V8	8	03 de agosto de 2020	6 de abril de 2022	Inclusión de nuevos antivirales (sotrovimab), criterios de uso de anticuerpos monoclonales y circuito de utilización
B13-7.3.1-PRC-085-V9	9	03 de agosto de 2020	23 de junio de 2022	Inclusión de indicación de remdesivir en pauta de 3 días para pacientes con condiciones de alto riesgo priorizadas. Actualización del criterio de uso de los nuevos

				antivirales en COVID leve-moderado
B13-7.3.1-PRC-085-V10	10	03 de agosto de 2020	31 de octubre de 2022	Inclusión de molnupiravir como alternativa a Paxlovid y a remdesivir. Uso de Paxlovid en pacientes con replicación viral persistente sintomáticos. Actualización de condiciones de riesgo (grupo 4, enfermedad renal crónica y bajo peso). Inclusión de Evusheld (cilgavimab/tixagevimab).
B13-7.3.1-PRC-085-V11	11	03 de agosto de 2020	03 de abril de 2023	Actualización de condiciones de riesgo para inclusión de grupo 2 (pacientes >80 años independientemente del estado de vacunación). Uso desaconsejado de molnupiravir y anticuerpos monoclonales. Inclusión de algoritmo de uso de la CAM. Actualización de la evidencia de remdesivir y tocilizumab.
B13-7.3.1-PRC-085-V12	12	03 de agosto de 2020	18 de abril de 2023	Inclusión de nota sobre uso de remdesivir y nirmatrelvir/ritonavir en fin de semana



Hospital Universitario
Infanta Cristina
Comunidad de Madrid



Red
H's H
Hospitales sin Humo