

# PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO POR COVID - 19

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS 15/12/2020

**Documento realizado por el grupo de trabajo COVID - 19:**

*Medicina Interna – Infecciosas:* Luis Buzón.

*Neumología:* Juan Pablo García, Javier Minguito.

*Medicina Interna – Autoinmunes:* María López, Julio Barraza, Noelia de la Torre, Enrique Iglesias.

*Reumatología:* María Colazo, Andrés Lorenzo Martín.

*Cuidados Intensivos:* Miguel Montero.

*Anestesia y Reanimación:* Rodrigo Sanllorente.

*Farmacia:* Marta Ubeira.

## RESUMEN DE MODIFICACIONES AL PROTOCOLO DEL 11 DE AGOSTO DE 2020:

El *grupo de trabajo COVID – 19* presenta la actualización del protocolo del SARS-CoV2 en función de los estudios publicados hasta el momento actual (15 de diciembre de 2020), así como los datos recogidos y analizados en nuestro Hospital. El protocolo será actualizando y modificado en función de los resultados de los estudios en desarrollo y los avances en investigación. El esquema de tratamiento se encuentra en la última página.

- Se retira la guía de tratamiento en función de los parámetros analíticos. La IL-6 es un biomarcador con cinética muy rápida y difícilmente interpretable, por lo que se decide retirar del protocolo analítico de COVID. El resto de biomarcadores son útiles para valorar gravedad.
- Tras la revisión de nuestros casos, se ha detectado un mayor número de infecciones graves sobre todo en el contexto de pacientes ingresados en UCI. Por este motivo, en conjunto con la evidencia actual, se modifican los corticoides, tocilizumab y anakinra como se describe en los próximos puntos.
- El único tratamiento antirretroviral disponible es el **REMDESIVIR**. Sin embargo, la OMS ha emitido una nota el 20 de noviembre de 2020 en el que **no recomienda su uso en COVID**, por no demostrar beneficio significativo. Su uso debe ser consultado con *grupo de trabajo COVID – 19*.
- Se **retira** el tratamiento con **AZITROMICINA** por no haber demostrado beneficio en COVID.
- En cuanto al uso de **CORTICOIDES**, el estudio RECOVERY demostró disminución de la mortalidad en pacientes con necesidad de oxigenoterapia. El tratamiento con bolus de metilprednisolona no ha demostrado en ensayo clínico una mayor eficacia en el momento de redacción de este protocolo, con el riesgo de sobreinfección que podrían presentar. Por este motivo, el tratamiento con corticoides en bolus se reservará a los pacientes que se incluyan en el ensayo clínico **GLUCOCOVID – bolus** en el que participarán varios hospitales de la comunidad autónoma (en el futuro se comunicará el procedimiento para inclusión de pacientes, una vez iniciado el mismo). Por normal general, los pacientes deberán recibir la pauta de **dexametasona de 6 mg cada 24 horas, oral o intravenosa, durante 10 días o hasta el alta, lo que ocurra antes**. Se contabilizarán los días que el paciente haya recibido corticoides de forma ambulatoria (no indicado en la actualidad), si así fuera el caso.
- El uso de **TOCILIZUMAB** se mantiene en **dosis única**, únicamente en pacientes subsidiarios de UCI y/o SRNI. Requiere haber descartado infección bacteriana, con procalcitonina normal y unos leucocitos menores a 20.000/ $\mu$ L. Pese a los buenos resultados en estudios retrospectivos, no ha podido demostrar beneficio en los ensayos clínicos, aunque hay algunos resultados provisionales prometedores. La evidencia actual se resume en el **ANEXO I**.
- Se **limita** el uso de **ANAKINRA** a pacientes con contraindicación a tocilizumab por elevación de transaminasas mayor a 5 veces el LSN. **Se retira como tratamiento de rescate** tras fracaso de tocilizumab, por evidenciar en nuestros pacientes en los que se usa tras el mismo, el doble de sobreinfecciones bacterianas. Todavía no analizado el posible beneficio en nuestra serie, y sólo hay un estudio retrospectivo en esta indicación. Por el mismo motivo, se reduce el tiempo de duración del tratamiento y se establece una pauta fija. Además si no se aprecia beneficio en 48h se suspenderá. Su uso debe ser consultado con *grupo de trabajo COVID – 19*. La evidencia actual se resume en el **ANEXO II**.
- El uso de tratamientos fuera de este protocolo, como anakinra en rescate, etopósido, etc. se limitaría a algún caso **excepcional**, siempre por el *grupo de trabajo COVID – 19*..
- Se ha evidenciado un mayor número de sangrados graves, algunos con ingreso en UCI, sin gran beneficio en la prevención de trombosis. Por este motivo se reduce dosis de **ENOXAPARINA**. La dosis terapéutica previa pasa a intermedia, y el resto a profiláctica.

## ANEXO I: EVIDENCIA ACTUAL DEL TOCILIZUMAB

### Dr. Iglesias Julián

El tocilizumab, un inhibidor del receptor de IL-6, se ha propuesto como tratamiento del estado hiperinflamatorio que parecen presentar algunos pacientes con COVID, conocido como tormenta de citoquinas. Sin embargo esta entidad, bien definida previamente en otras patologías, en los últimos meses se ha puesto en duda en el COVID, tratándose probablemente de un estado hiperinflamatorio no tan severo<sup>1</sup>.

La inmunomodulación con tocilizumab se ha utilizado de forma amplia desde la primera ola, con gran número de publicaciones retrospectivas con miles de pacientes incluidos, con aparente beneficio en la probabilidad de necesitar ventilación mecánica o muerte. Algunos recientes, con gran número de pacientes (>3000 en UCI)<sup>2</sup> o una revisión de los distintos inmunomoduladores utilizados en EEUU en más de 5000 pacientes, en el que la combinación de tocilizumab y corticoides, parecía mostrar una supervivencia superior a los corticoides o a los corticoides en combinación con anakinra<sup>3</sup>.

Sin embargo desgraciadamente, estos hallazgos no se han podido demostrar en los ensayos clínicos prospectivos.

El estudio TOCIDVID-19, publicado en el Journal of Translational Medicine, incluyó 320 pacientes en la rama de tocilizumab, y una cohorte prospectiva de validación de 920 pacientes. Sin embargo destacar que sólo recibieron tocilizumab 180, por falta de disponibilidad del fármaco. Realizan un estudio complejo con limitaciones metodológicas por intención de tratar y por intención de tratar modificada, concluyendo que tocilizumab podría reducir la mortalidad limitado a pacientes que no requieran VMI al inicio, sin alcanzar significación estadística.

El estudio BACC BAY publicado en el NEJM en octubre 2020, incluyó a 243 pacientes, sin demostrarse menor probabilidad de intubación o muerte en el grupo de tocilizumab<sup>4</sup>. Como limitación, en este estudio el uso de corticoides fue muy pequeño, ya que es previo a los hallazgos del RECOVERY, además los pacientes únicamente estuvieron ingresados una media de 6 días en ambas ramas, pudiéndose retirar el O2 en 5 días, siendo probablemente pacientes leves.

El estudio CORINMUNO – TOCI I, publicado en el JAMA en octubre 2020<sup>5</sup>, incluyó 131 pacientes. Presentó tendencia a menor necesidad de OAF, VMNI y VMI en el grupo de tocilizumab, pero sin alcanzar la significación estadística, y sin diferencias de mortalidad a los 28 días. Destaca un mayor uso de corticoides en el grupo de placebo (30% vs 55%) en concreto de dexametasona (14% vs 28%).

El estudio RCT-TCZ-COVID-19, publicado en el JAMA en octubre 2020<sup>6</sup>, incluyó 126 pacientes, sin demostrar menor probabilidad del endpoint compuesto de muerte o IOT a los 14 días. Sin embargo se permitía terapia de rescate con tocilizumab en el grupo de placebo (se estableció por ética al inicio del estudio), recibiendo 12 de los 66 pacientes del grupo placebo, por lo que los hallazgos deben interpretarse con cautela.

Existe una nota de prensa del estudio COVACTA<sup>7</sup> en el que no se evidencia beneficio, sin estar publicados los datos en el momento de esta revisión.

Destacar que no hubo efectos secundarios ni un mayor número de sobreinfecciones de forma significativa en ningún estudio.

Los datos más positivos de los últimos meses, vienen de un metanálisis publicado en Octubre 2020 en el *Clinical Microbiology and Infection*<sup>8</sup>, en el que se incluyen 1325 pacientes de los 5 estudios prospectivos publicados, evidenciando menor probabilidad de VMI en el grupo de tocilizumab, y menor probabilidad del endpoint compuesto de muerte y ventilación. No así en el de menor probabilidad de muerte únicamente. También realizan un metanálisis de los estudios retrospectivos, con menor probabilidad de muerte en el grupo de tocilizumab de forma significativa.

Existe una nota de prensa del estudio EMPACTA<sup>9</sup>, de septiembre 2020, donde refieren menor probabilidad del endpoint compuesto de muerte o ventilación en el grupo de tocilizumab, de nuevo, sin estar publicados los datos en el momento de esta revisión.

Recientemente el dato más prometedor se ha publicado el 19 de noviembre de 2020, en una nota de prensa del estudio REMAP-CAP en el *British Medical Journal*<sup>10</sup>, el que tras un análisis interino se ha decidido suspender el reclutamiento en el estudio tras 303 pacientes incluidos, por evidenciar demasiada diferencia a favor de tocilizumab, considerando poco ético continuar el mismo. El outcome es compuesto, con riesgo de VMI y muerte, en pacientes que se administraba en sus primeras 24h de ingreso en UCI. Estos resultados han motivado la publicación de una nota de la agencia de salud británica (NHS)<sup>11</sup> en el que recomienda el uso de tocilizumab en pacientes que ingresan en UCI, a tenor de los resultados del REMAP-CAP, que sin embargo, no se han publicado a fecha de esta revisión.

### Conclusiones:

Pese a los buenos resultados de los estudios retrospectivos, todavía no se ha podido demostrar en ensayo clínico el beneficio de tocilizumab en pacientes con COVID grave y datos de hiperinflamación. No obstante, debido a la tendencia positiva en la mayoría de publicaciones, el excelente perfil de seguridad, los datos del metanálisis descrito y el análisis interino del REMAP-CAP pendiente de publicación, se mantiene en el protocolo en dosis única ajustada según peso. En la mayoría de estudios no se utiliza la segunda dosis, además parece tener poco sentido por la farmacocinética de tocilizumab (semivida de 14 días).

### Bibliografía:

1. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. doi:10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
2. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Oct 20]. *JAMA Intern Med*. 2020;e206252. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252.
3. Narain S, Stefanov DG, Chau AS, et al. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm [published online ahead of print, 2020 Oct 17]. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)34901-1. doi:10.1016/j.chest.2020.09.275.
4. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-2344. doi:10.1056/NEJMoa2028836.
5. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Oct 20]. *JAMA Intern Med*. 2020;e206820. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820.

6. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Oct 20]. *JAMA Intern Med.* 2020;e206615. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615.
7. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>
8. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Nov 5]. *Clin Microbiol Infect.* 2020;S1198-743X(20)30690-X. doi:10.1016/j.cmi.2020.10.036.
9. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>
10. <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4530>
11. [https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAttachment.aspx?Attachment\\_id=103715](https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAttachment.aspx?Attachment_id=103715)

## ANEXO II: EVIDENCIA ACTUAL DE ANAKINRA

### Dra. López Veloso

La infección por SARS-CoV2 produce la activación del inflamósoma NLRP3 que conlleva a la secreción de IL-1 $\beta$  e IL-18 activa y el inicio del síndrome de liberación de citoquinas. La IL-1 $\beta$  induce la IL-6 y la respuesta inmune de las Th-17, mientras que la IL-18 induce la producción del IFN $\gamma$  por los linfocitos Th-1. La IL-1/IL-6 induce el incremento de los neutrófilos y la PCR, mientras que IL-18/IFN $\gamma$  produce hiperferritinemia y citopenia. En la mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV2 se produce una elevación de las IL-1/IL-6, pero también se puede producir un aumento de las IL-18/IFN $\gamma$  que es similar al que se produce en otras enfermedades inflamatorias como el síndrome de activación macrofágica

El anakinra es un homólogo recombinante y no glicosilado del IL-1Ra, que se diferencia del IL-1Ra humano natural en la adición de un solo residuo de metionina en su amino terminal. Este fármaco bloquea la actividad de la IL-1 inhibiendo competitivamente la unión de esta al receptor de superficie celular tipo 1 (IL-1RI) presente en la mayoría de los tipos celulares. La concentración plasmática máxima se produce a las 3-7 horas de la administración sc de dosis clínicamente relevantes (1-2mg/Kg). Y la semivida terminal oscila entre 4 y 6 horas.

Hasta el momento actual son escasas las evidencias acerca del uso de anakinra en pacientes con infección por SARS-CoV2, basadas en su mayoría en estudios de cohorte retrospectivos con tamaños muestrales pequeños y dos estudios prospectivos con controles de cohortes históricas. Dichos estudios sugieren que el uso de anakinra podría ser beneficioso reduciendo la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, siendo importante la elección del paciente así como el momento de administración. Sin embargo, es necesaria la realización de estudios randomizados para demostrar dicha asociación, estando actualmente en curso 6 estudios cuyos datos son actualmente desconocidos.

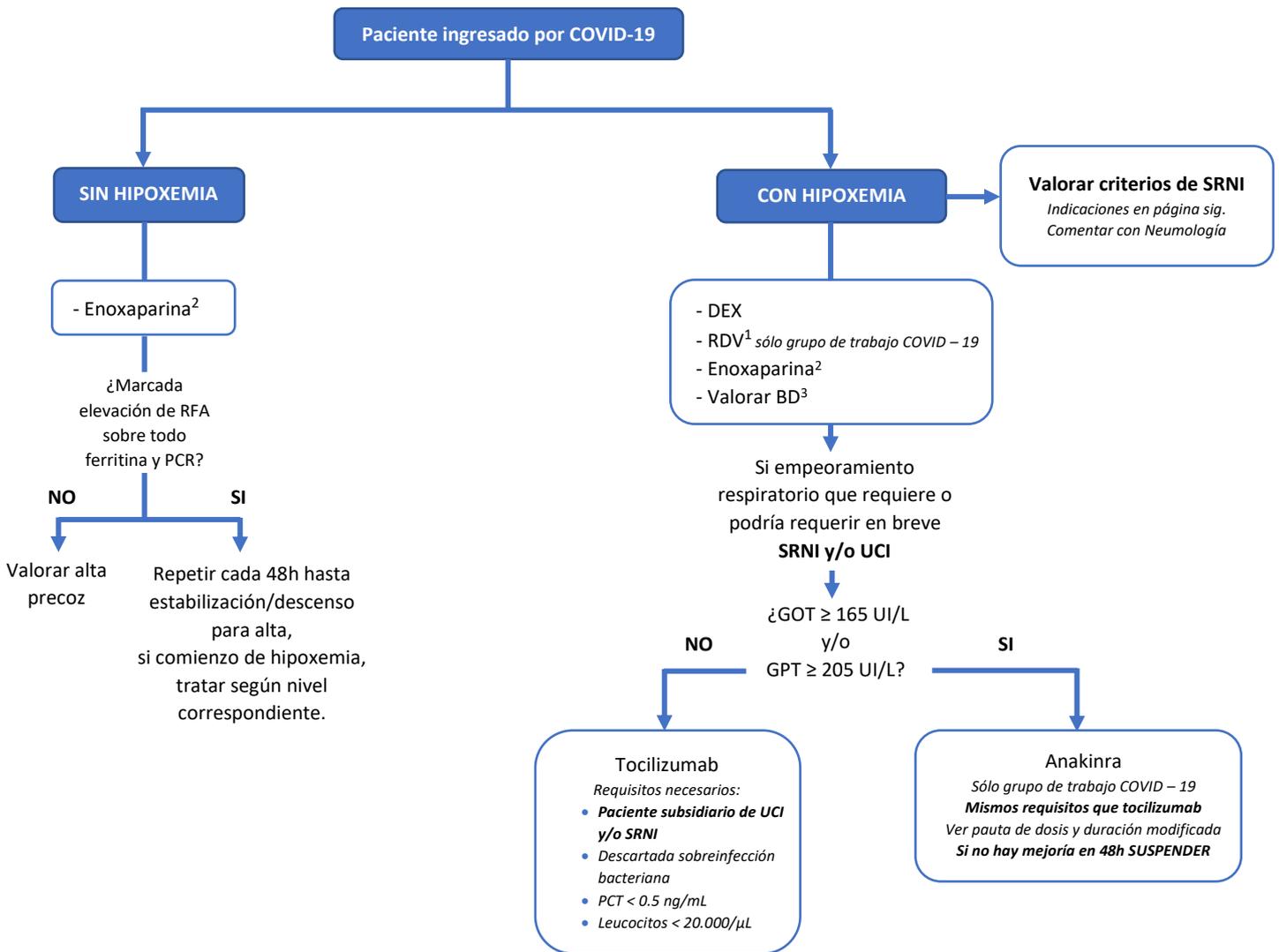
En base a dichas publicaciones procedemos a modificar la dosis de anakinra, así como la elección de pacientes, para intentar disminuir la alta tasa de infecciones bacterianas que tenemos en la actualidad (ver esquema de tratamiento).

Dosis de anakinra: 100mg cada 6 horas el primer día, posteriormente 100mg cada 12 horas los días 2 y 3 seguido de 100mg cada 24 horas hasta completar de 7 a 10 días. En caso de paciente en diálisis o Ccr<30mg/ml se usarían dosis de 100mg al día durante dos días y posteriormente 100mg cada 48 horas hasta completar 7-10 días de tratamiento. Es importante la reevaluación a las 48 horas del inicio, sino existe mejoría clínica se suspenderá dicho tratamiento (objetivo principal: disminución de las necesidades de oxígeno).

### Bibliografía:

1. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: an observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Nov;S0091674920316213.
2. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, Al-Khribash A, Al Mubaihsi S, BaTaher H, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov;S1201971220324589.

3. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:291–7.
4. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct;79(10):1381–2.
5. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, Gatselis N, et al. Anakinra To Prevent Respiratory Failure In COVID-19. :28.
6. Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Torres-Parejo U, Faro-Miguez N, Callejas-Rubio JL, Ceballos-Torres A, et al. Anakinra After Corticosteroid and/or Tocilizumab Treatment in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia and Moderate Hyperinflammation. A Retrospective Cohort Study. [Internet]. In Review; 2020 Oct [cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-88775/v1>
7. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci.* 2020 Aug 11;117(32):18951–3.
8. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Jul;2(7):e393–400.
9. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Tricerri F, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):213–5.
10. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Jun;2(6):e325–31.
11. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Dec;72(12):1990–7.



<sup>1</sup>RDV (remdesivir): La OMS no recomienda su uso. En casos **muy seleccionados**: pacientes con < 7 d de clínica, con insuficiencia respiratoria pero sin SRNI. También en inmunosuprimidos. NO hay stock, se solicita al laboratorio través de farmacia con formulario e informe y se recibe en 24/48h.. Sólo grupo de trabajo COVID – 19.

<sup>2</sup>ENOXAPARINA: la indicación de dosis profiláctica o intermedia se adjunta en siguiente página.

<sup>3</sup>BD (broncodilatadores): sólo en pacientes con OCFA/EPOC o pacientes muy fumadores en los que se sospeche. También valorar si tos muy intensa.

**PCR (interpretación):** La PCR descenderá tras tocilizumab porque la IL-6 interviene en su síntesis, por lo que ya no será valorable en el seguimiento.

**SEGUIMIENTO:** analítica con d-dímero y ferritina cada 48/72h o si empeoramiento clínico.

**ANTIBIOTERAPIA:** NO recomendada de forma sistemática. Únicamente si elevación de procalcitonina u otros datos de infección bacteriana.

**DOSIS:**

- **RDV (remdesivir) IV:** (solo grupo de trabajo COVID – 19, no hay stock, se solicita al laboratorio mediante informe) En ≥ 12a de edad y peso ≥ 40 kg, día 1: 200 mg, día 2 y siguientes: 100 mg/24 h. Duración de tratamiento: al menos 5 días y no más de 10 días. Contraindicaciones en la página siguiente.
- **DEX (dexametasona):** 6 mg/24h IV o VO durante **10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra antes**. Se podría valorar otra pauta o corticoide a criterio del facultativo, si patología bronquial de base.
- **BD (broncodilatadores):** si patología y tratamiento conocido el que lleve. Si riesgo de EPOC (fumadores y exfumadores) triple terapia: Foster 200/6 2 inh cada 12h, Spiriva Respimat 2 inh juntas cada 24h, Ventolin 2 inhalaciones cada 6 h, si precisa, siempre con cámara.
- **Enoxaparina:** la dosis se adjunta en siguiente página.
- **Tocilizumab:** DOSIS ÚNICA de 400 mg IV (si peso <75 kg) o 600 mg IV (si >75kg). Contraindicaciones en página siguiente.
- **Anakinra (solo grupo de trabajo COVID - 19):** 100 mg cada 6 horas SC el primer día, posteriormente 100 mg cada 12 horas los días 2 y 3, seguido de 100mg cada 24 horas hasta completar de 7 a 10 días. En caso de paciente en diálisis o Ccr < 30mg/ml se usarían dosis de 100mg al día durante dos días y posteriormente 100mg cada 48 horas hasta completar 7-10 días de tratamiento. Es importante la reevaluación a las 48 horas del inicio, sino existe mejoría clínica se suspenderá (objetivo principal: disminución de las necesidades de oxígeno).

## DOSIFICACIÓN DE ENOXAPARINA

**Dosis PROFILÁCTICA:** Todo paciente ingresado por COVID.

**Dosis INTERMEDIA:** Los que presentan **ALTO RIESGO tromboembólico + criterios de GRAVEDAD (las dos cosas a la vez):** Se recomienda solicitar en estos pacientes angioTAC, sobre todo si D-d > 3.

**Dosis TERAPÉUTICA:** ÚNICAMENTE en pacientes con **ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CONFIRMADA.**

### ALTO RIESGO TROMBOEMBÓLICO (cualquiera de los siguientes):

1. Parámetros proinflamatorios COVID – 19 (2 de los siguientes): PCR > 150, D-d > 1.5, IL-6 > 40, ferritina > 1000, linfopenia < 800.
2. Antecedentes de alto riesgo: ETEV previa o antecedentes familiares, patología isquémica arterial (cardíaca/vascular/neurológica).
3. Pacientes portadores de CVC.
4. D-dímero > 3.

**NOTA:** en cualquier caso que presente d-dímero > 3 y/o ISTH<sup>3</sup> ≥ 5 debe recibir **dosis intermedia.**

3ISTH Score		
Variable	Rango	Score
Plaquetas	>100.000 por mm <sup>3</sup>	0
	50.000 – 100.000	1
	<50.000	2
Tiempo de protrombina (PT)	<3 s	0
	3-6 s	1
	>6 s	2
Fibrinógeno	>100 mg/dl	0
	<100 mg/dl	1
D-dímero	0.5-1 µg/ml	0
	1-3 µg/ml	1

### CRITERIOS DE GRAVEDAD (cualquiera de los siguientes):

1. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200.
2. SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 +/- inestabilidad hemodinámica.

### DOSIFICACIÓN:

Dosis	Función renal normal	FG < 30 ml/min
PROFILÁCTICA	< 80 kg : 40 mg/24h	20 mg/24h
	80 – 100 kg: 60 mg/24h	40 mg/24h
	> 100 kg: 80 mg/24h	40 mg/24h
INTERMEDIA	1 mg/kg/24h	0.5 mg/kg/24h
TERAPÉUTICA	1 mg/kg/12h	1 mg/kg/24h

### AJUSTE DE DOSIS:

- Trombopenia:
  - > 50.000: dosis normal
  - 20.000 – 50.000: 40 mg/24h.
  - < 20.000: medidas físicas.
- Reevaluar el manejo con parámetros proinflamatorios y hemostáticos cada 24 – 48 h. **En caso de dosis terapéuticas solicitar Anti-Xa.** El anti-Xa debe solicitarse a las 4h de la administración de enoxaparina. Los objetivos terapéuticos a dosis terapéutica en administración cada 12 h: entre 0,6 – 1,1 UI/ml. Si fuera de rango, repetir tras ajuste de dosis. En rango, repetir a las 48h y semanalmente. Un ajuste de dosis orientativo es el siguiente:

Nivel anti-Xa (UI/ml)	Actitud siguiente dosis	Siguiente determinación
< 0,35	Aumentar 25%	4h siguiente dosis (tras 2 o más dosis)
0,35 – 0,59	Aumentar 10%	4h siguiente dosis (tras 2 o más dosis)
0,6 – 1,1	Igual	A las 48h, a la semana, mensualmente
1,1 – 1,5	Disminuir 20%	Antes de la siguiente dosis
1,6 – 2,0	Disminuir 30%	Antes de la siguiente dosis y 4h siguiente dosis (tras 2 o más dosis)
> 2,0	Disminuir 40%	Antes de la siguiente dosis y cada 12 horas hasta factor anti-Xa menor 0,5 UI/ml

Adaptado de Manresa Ramón R et al. Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. Farm Hosp. 2014;38(2): 135-144

**AL ALTA MANTENER A DOSIS PROFILÁCTICA A TODOS LOS PACIENTES SIN ETEV DURANTE 10 DÍAS.  
SI ETEV CONFIRMADA, A DOSIS TERAPÉUTICAS SEGÚN MANEJO HABITUAL.**

#### CONTRAINDICACIONES REMDESIVIR:

- ALAT, ASAT  $\geq 5$  veces el límite superior de normalidad (discontinuar el medicamento si se alcanzan durante el tratamiento).
- Filtrado glomerular  $< 30$  mL/min.

#### CONTRAINDICACIONES TOCILIZUMAB:

- AST/ALT con valores superiores a 5 veces los límites de la normalidad.
- Neutrófilos  $< 500$  cell/mmc.
- Plaquetas  $< 50.000$  cell/mmc.
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID – 19.
- Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico.
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal.
- Infección cutánea en curso.
- Terapia inmunosupresora anti-rechazo.

## INDICACIONES de SRNI (Soporte Respiratorio No Invasivo):

### Ante la decisión de iniciar un soporte en situación Distres Covid:

- Primero valorar la ausencia de contraindicaciones.
- Valorar indicaciones.
- Monitorizar respuesta: ser rápidos en la escalada de soportes (evitar IOT) pero también en la desescalada.

### Contraindicaciones:

- Estados alterados de conciencia: delirium, confusión etc... (no explicados por hipercapnia). Glasgow menor de 8.
- Deterioro cognitivo.
- Incapacidad manejo de secreciones.
- Deformidades, traumatismos, quemaduras faciales.
- Neumotórax, neumomediastino.

### Creemos que las indicaciones han de pivotar sobre estos puntos:

- Índice de Charlson. Calculadora disponible online, nos balancea supervivencia largo plazo según el peso de distintas comorbilidades frecuentes. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-ccj>. Parece no recomendable en esta situación actual un punto de corte mayor a 4.
- Criterio de fallo único de órgano. Restricción de indicación de terapias si existen 2 o más. (Mayor riesgo de fracaso de SRNI)
- Escala de paciente frágil (CFS) o de Rockwood: de 1 a 4 incluidos.

NICE recomienda usar CFS en mayores de 65 años sin otras discapacidades estables (parálisis cerebral, autismo, etc), en menores de 65 con discapacidades estables no usar CFS, evaluación individualizada. Además en todos los casos considerar además escala de comorbilidades (por ejem Charlson).

A recordar el uso de terapias SRNI en fallo agudo hipoxémico no se sustenta por evidencias, siendo fundamental monitorizar y aplicar de forma óptima estas terapias y esto no puede garantizarse en todas las plantas. La monitorización disponible también ha de priorizarse para pacientes candidatos a UCI. Es desagradable la sensación de no ofertar un tratamiento de soporte a un paciente en el límite de las indicaciones, pero también ha de crearnos malestar el someter a un paciente a terapias incómodas que generan malestar y disconfort durante días, cuando la evolución en escalas pronósticas además de la evolución clínica (radiológica, marcadores inflamatorios e Insuficiencia respiratoria) es mala o simplemente se mantiene estacionaria lo largo de días. El proporcionar una terapia de soporte respiratoria puede alargar muchas situaciones penosas y de sufrimiento del paciente, hemos de ser proactivos en la toma de decisiones y no contribuir al ensañamiento terapéutico.

Si a pesar de esto se generara algún conflicto se haría necesaria la toma de decisiones de forma colegiada.

**ESCALAS EN SIGUIENTE PÁGINA**

ESCALAS FRAGILIDAD Y COMORBILIDAD

**Clinical Frailty Scale**

**1 Very Fit** – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.



**7 Severely Frail** – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).



**2 Well** – People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.



**8 Very Severely Frail** – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.



**3 Managing Well** – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.



**9 Terminally Ill** – Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise evidently frail.



**4 Vulnerable** – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.



**5 Mildly Frail** – These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.



**6 Moderately Frail** – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.



**Scoring frailty in people with dementia**

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

Modified Charlson Index

PATHOLOGY	SCORE
Coronary disease	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate-severe renal disease	2
Diabetes with damage to target organs	2
Any tumor, leukemia, lymphoma	2
Moderate-severe liver disease	3
Solid metastatic tumor	6
AIDS	6

In addition, for each decade > 50 years 1 extra point is added.