

## **Guía de tratamiento de adultos con enfermedad por Coronavirus (SARS-CoV-2)**

### **Hospital Universitario 12 de Octubre**

Versión 1.0 (16 de Marzo de 2020)

**La evidencia científica del tratamiento antiviral para la enfermedad por Coronavirus (SARS-CoV-2) es escasa. Esta publicación refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores y no son necesariamente los indicados en la ficha técnica del fabricante de los medicamentos mencionados. Conforme se obtenga nueva evidencia y en función del curso evolutivo de la enfermedad, la presente guía podrá verse modificada.**

**Autores:**

Guillermo Maestro de la Calle<sup>1,2,3</sup>

Mikel Mancheño Losa<sup>1,3</sup>

Francisco López Medrano<sup>4</sup>

Álvaro Marchán López<sup>1,3</sup>

Antonio Lalueza Blanco<sup>1,3</sup>

Manuel Lizasoain Hernández<sup>4</sup>

José Tiago Sequeira Lopes da Silva<sup>2,4</sup>

Rafael San Juan Garrido<sup>4</sup>

José Manuel Caro Téller<sup>2,5</sup>

Estela Paz Artal<sup>6</sup>

Jaime Lora-Tamayo Morillo-Velarde<sup>1,3</sup>

José Miguel Ferrari Piquero<sup>5</sup>

Mario Fernández Ruiz<sup>4</sup>

José María Aguado García<sup>4</sup>

Cristina de la Calle Cabrera<sup>1,3</sup>

Carlos Lumbreras Bermejo<sup>1,3</sup>

Ana García Reyne<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Equipo de Apoyo Clínico COVID19 del H. Universitario 12 de Octubre.

<sup>2</sup> Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos H. Universitario 12 de Octubre.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre.

<sup>5</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre.

<sup>6</sup> Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. [Medidas generales](#)
  
2. [Tratamiento antiviral](#)
  - 2.1. [Síndromes clínicos y pautas recomendadas](#)
  - 2.2. [Inhibidores de la proteasa](#)
  - 2.3. [Interferón beta1b](#)
  - 2.4. [Hidroxicloroquina](#)
  - 2.5. [Remdesivir](#)
  - 2.6. [Tocilizumab](#)
  
3. [Tratamiento antibiótico](#)

## 1. MEDIDAS GENERALES

### 1.1. Minimizar la exposición del personal sanitario: se recomienda:

- Broncodilatadores: no emplear nebulizados; utilizar inhaladores con/sin cámara espaciadora.
- Uso de fármacos en posología de dosis única diaria.
- Reducir la frecuencia de toma de constantes únicamente en los pacientes con estabilidad o mejoría clínica. Se recomienda registrar al menos valores de SpO2 y de frecuencia respiratoria desde la distancia de seguridad.
- Diabéticos: valorar a criterio clínico el uso de glucemia basal una vez al día en lugar de antes de cada comida.

**1.2 Oxigenoterapia:** se debe **evitar mascarillas ventimask**. Se utilizarán gafas nasales con un flujo máximo de 6 lpm, colocando una mascarilla quirúrgica sobre ellas.. Si precisa un flujo superior, emplear mascarillas con filtro (Documento: "[Plan de manejo de los pacientes con requerimientos de terapias respiratorias](#)." Elaborado por S. de Neumología)).

### 1.3. Corticoides sistémicos:

- **No recomendamos su uso** a no ser que éstos estén indicados por alguna otra razón: valorar en casos de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias.
- Si se usan, vigilar efectos secundarios debidos a la **elevación significativa de niveles bajo el uso de inhibidores de la proteasa** (Ej. lopinavir/ritonavir). De emplearse corticoides inhalados, emplear aquellos de menor interacción con los IP (Ej. beclometasona).

### 1.4. Otros fármacos:

- **Mucolíticos:** en caso de prescribirse, se emplearán con la siguiente recomendación posológica: acetilcisteína 600mg c8h v.o.

## 2. TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Documentos de interés relacionados:

- [Documento de S. de Farmacia de gestión de la medicación.](#)

### 2.1. SÍNDROMES CLÍNICOS Y TRATAMIENTOS RECOMENDADOS

En todos los casos se insta a un **uso racional de los medicamentos propuestos** dado el riesgo potencial de desabastecimiento. El **juicio clínico, las comorbilidades y expectativas de vida** de los pacientes previo al proceso actual, el pronóstico atribuible a Covid-19 [[Zhou; Lancet, 2020](#)], y el stock de fármacos a nivel local, deben guiar la prescripción de fármacos en cada momento.

Síndrome clínico	Tratamiento propuesto
<b>Infección leve sin neumonía con o sin comorbilidad</b> <sup>1</sup>	Tratamiento sintomático
<b>Infección leve sin neumonía en presencia de inmunosupresión</b> <sup>2</sup>	Hidroxiclороquina +/- LPV/r <sup>3</sup> (en función de interacciones con fármacos inmunosupresores y/o decisión de ingreso <sup>4</sup> )
<b>Neumonía leve</b> ( <a href="#">CURB-65</a> ≤ 1 y SatO2 basal > 90%)	Hidroxiclороquina + LPV/r <sup>2</sup>
<b>Neumonía grave</b> ( <a href="#">CURB-65</a> ≥ 2 o SatO2 basal < 90%) <b>o patrón radiológico de alto riesgo</b> <sup>5</sup>	Hidroxiclороquina + LPV/r <sup>2</sup> + INF-β1b
<b>Si el paciente es candidato a ventilación mecánica</b> (solicitar si no lo tiene IL-6 <sup>6</sup> , dímeros-D, ferritina)	
<b>Si empeoramiento grave</b> <sup>7</sup> en primeras 24-48h	Solicitar remdesivir <sup>8</sup> (una vez disponible si persiste situación de gravedad suspender LPV/r e INF-β1b)
<b>En presencia de criterios de inflamación severa</b> <sup>9</sup>	Asociar Tocilizumab al tratamiento y retirar INF-β1b.

ECAC = Equipo Clínico de Apoyo COVID-19; DRV/cobicistat = Darunavir/cobicistat; FGEe = filtrado glomerular estimado; INF-β1b = interferon beta-1b; LPV/r = lopinavir/ritonavir; RTV = ritonavir; TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos.

<sup>1</sup> Edad >60 años, EPOC, enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer activo, hepatopatía crónica.

<sup>2</sup> Trasplante de órgano sólido, TPH,... otros escenarios clínicos deberán ser valorados de forma individualizada por el Servicio o Unidad responsable del abordaje general de la situación clínica que motiva la inmunosupresión.

<sup>3</sup> Otras opciones: DRV/cobicistat (si intolerancia digestiva o falta stock de LPV/r), DRV + RTV (si falta stock de LPV/r).

<sup>4</sup> En paciente con manejo ambulatorio, el Servicio o Unidad al cargo del paciente le proveerá la medicación al alta o en diferido.

<sup>5</sup> Afectación pulmonar bilateral o deterioro radiológico rápidamente progresivo.

<sup>6</sup> Se cuantificará mediante agrupación de muestras de últimas 12-24h de acuerdo con referente ECAC (busca 61518). Se procesará como muestra urgente: avisar al Facultativo Inmunólogo de guardia al 606295347; Dejar las muestras en la nevera a la entrada del laboratorio CORE, planta 2 CAA que tiene el cartel "Muestras COVID-19 Urgentes Inmunología".

<sup>7</sup> Aumento de las necesidades de oxígeno y/o progresión radiológica rápida.

<sup>8</sup> Actualmente se limitado para pacientes en ventilación mecánica, sin fracaso multiorgánico y con FGEe > 30.

<sup>9</sup> En paciente hospitalizado se centralizará la comunicación de casos candidatos en el referente ECAC (busca 61518) para valorar de forma individualizada su indicación mediante decisión consensuada con equipo PROA y Unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro Centro, así como conforme a documento de la [AEMPS \(20/03/16\)](#).

Fármaco	Dosis	Duración <sup>1</sup>
LPV/r	200/50mg 2 cp. c12h	Hasta 14 días.
DRV/cobicistat	800mg/150mg 1 cp. c24h	Hasta 14 días.
DRV + RTV <sup>2</sup>	800mg 1 cp. + 100mg 1 cp. c24h <sup>3</sup>	Hasta 14 días.
Hidroxicloroquina	200mg 1 cp. c12h <sup>4</sup>	Hasta 10 días.
INF-β1b	0.25 mg sc c48h	14 días.
Remdesivir	100 mg iv c24h	Hasta 10 días.
Tocilizumab	8 mg/Kg (máximo 800mg) iv <sup>5</sup>	Hasta 3 dosis.

cp. = comprimido; DRV/cobicistat = Darunavir/cobicistat; INF-β1b = interferon beta-1b; iv = intravenoso; LPV/r = lopinavir/ritonavir; PCR = proteína C reactiva; RTV = ritonavir; sc = subcutáneo.

<sup>1</sup> Las duraciones podrán individualizarse. Pueden ser de ayuda la normalización de parámetros inflamatorios (fiebre, PCR)

<sup>2</sup> Si intolerancia digestiva o falta stock de LPV/r.

<sup>3</sup> En pacientes con un elevado volumen de distribución (Ej. embarazadas en segundo o tercer trimestre; paciente crítico): DRV 600mg 1 cp. + RTV 100mg 1 cp. C12h.

<sup>4</sup> Dosis de carga de 2 cp. c12h el primer día.

<sup>5</sup> Valorar repetir dosis según respuesta clínica.



Hospital Universitario  
**12 de Octubre**

## 2.2. INHIBIDORES DE LA PROTEASA:

### 2.2.1. Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) ([Ficha técnica](#))

**Posología:** LPV/r 200mg/50mg 2 comprimidos v.o. c12h hasta un máximo de 14 días [[Arabi; Trials, 2018](#)].

Hay suspensión oral de LPV/r: misma pauta, pero debe administrarse **con las comidas**; en caso de administrarse por **sonda enteral, ésta debe ser de silicona** (potencial incompatibilidad con las de poliuretano). La dosis de la suspensión oral es 5 cc cada 12 horas.

#### **Precauciones:**

- Realizar **estudio diagnóstico de infección VIH sin que esto retrase el inicio de tratamiento**. En caso de que la serología o antígeno VIH resulte positivo, se solicitará estudio ampliado (incluirá linfocitos CD4, carga viral VIH y test de resistencias) y se consultará con la Unidad de Infección VIH para ajustar tratamiento antirretroviral (interfonos 4219/4220/4221/4222).
- **Siempre comprobar potenciales interacciones con otros fármacos** ([resumen](#); [consulta de interacciones en "Liverpool HIV Interactions"](#)).

#### **Situaciones especiales:**

- Insuficiencia renal: sin ajuste recomendado. Es poco probable que se eliminen significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- No usar en insuficiencia hepática grave.
- Embarazo: puede emplearse.

**Monitorizar:** aparición de síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea); ECG (control QT; [fármacos que prolongan QT](#)); [otros posibles efectos adversos](#).

#### **Información administrativa:**

- Obtener **consentimiento verbal y hacer constar en la historia clínica** (Ej. en curso evolutivo) la obtención del mismo. **No necesita [consentimiento informado](#)** escrito excepto en situaciones en que su uso entrañe riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. [[Protocolo de manejo clínico del Ministerio a fecha de 3 de Marzo 2020](#)]
- Tras su prescripción electrónica, no se requiere trámite adicional.

### 2.2.2. Darunavir + Ritonavir o Darunavir/Cobicistat ([Ficha técnica DRV](#); [Ficha técnica DRV/COBI](#))

Tiene mejor tolerancia GI que LPV/r.

#### **Posología:**

- Darunavir/Cobicistat 800mg/150 mg v.o. c24h durante un máximo de 14 días. Administrar con comida.



- Darunavir + Ritonavir durante un máximo de 14 días:
  - Darunavir 800mg vo c24h + Ritonavir 100mg: primera opción.
  - Darunavir 600mg c12h + Ritonavir 100mg c12h: si faltase stock o en pacientes con un elevado volumen de distribución (Ej. embarazadas en segundo o tercer trimestre; paciente crítico).

#### Situaciones especiales:

- Insuficiencia renal o hepática: sin ajuste recomendado.
- Uso por sondas enterales: hay suspensión oral de darunavir (100mg/mL) y polvo para suspensión de ritonavir. Si es preciso, los comprimidos de Darunavir o de Darunavir/Cobicistat pueden machacarse y administrarse inmediatamente con una pequeña cantidad de líquido [Ref].
- Embarazo: el balance riesgo-beneficio creemos aconseja su uso en escenarios de infección grave.

**Utilizar Darunavir con Ritonavir (sin cobicistat) y ajustar la dosis (considerar pauta c12h en lugar de c24h) si está en segundo o tercer trimestre de embarazo.**

**Monitorizar:** ECG (control QT; [fármacos que prolongan QT](#)).

#### Precauciones:

- Realizar **estudio diagnóstico de infección VIH sin que esto retrase el inicio de tratamiento**. En caso de que la serología o antígeno VIH resulte positivo, se solicitará estudio ampliado (incluirá linfocitos CD4, carga viral VIH y test de resistencias) y se consultará con la Unidad de Infección VIH para ajustar tratamiento antirretroviral (interfonos 4219/4220/4221/4222).
- **Siempre comprobar potenciales interacciones con otros fármacos** ([consulta de interacciones en "Liverpool HIV Interactions"](#)).

#### Información administrativa:

- Obtener **consentimiento oral y hacer constar en la historia clínica** (Ej. en curso evolutivo) la obtención del mismo. **No necesita [consentimiento informado](#)** escrito excepto en situaciones en que su uso entrañe riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. [[Protocolo de manejo clínico del Ministerio a fecha de 3 de Marzo 2020](#)]
- Tras su prescripción electrónica, no se requiere trámite adicional.

--

**Artículos destacados:** actualmente no disponibles.

### 2.3 INTERFERÓN- $\beta$ 1b (INF- $\beta$ 1b) ([Ficha técnica](#))

**Posología:** 0.25 mg sc c48h durante 14 días (total 7 dosis) + **premedicar** con paracetamol +/- considerar a criterio clínico ibuprofeno (actualmente no hay evidencia de que su uso sea deletéreo en este contexto [[Ref. 200315 Nota ibuprofeno AEMPS](#)]).

El inicio del tratamiento está contraindicado durante el embarazo

**Situaciones especiales:**

- Insuficiencia renal o hepática: sin ajuste de dosis recomendado.
- Embarazo: El inicio del tratamiento está contraindicado durante el embarazo.

**Precauciones:** contraindicado en pacientes con depresión grave y/o ideación suicida, y pacientes con hepatopatía descompensada.

**Monitorizar:** leucopenia, cefalea; puede producir fiebre, hipertonía ([otros posibles efectos adversos](#)).

**Información administrativa:**

- Obtener **consentimiento oral y hacer constar en la historia clínica** (Ej. en curso evolutivo) la obtención del mismo. **No necesita [consentimiento informado](#)** escrito excepto en situaciones en que su uso entrañe riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. [[Protocolo de manejo clínico del Ministerio a fecha de 3 de Marzo 2020](#)]
- Tras su prescripción electrónica, no se requiere trámite adicional.

--

**Artículos destacados:** ensayo clínicos en curso [[Arabi; Trials, 2018](#)]

#### 2.4. HIDROXICLOROQUINA ([ficha técnica](#))

**Posología:** 400mg c12h vo las primeras 24h, luego 200mg c12h vo durante un total de 5 a 10 días [[Yao X; Clin Inf Dis, 2020](#)]. Administrar con alimentos.

**Situaciones especiales:**

- Insuficiencia renal o hepática: sin ajuste recomendado.
- Embarazo: atraviesa la barrera placentaria pero el balance riesgo-beneficio puede hacer [recomendable su uso al igual que en otras enfermedades](#) (ej. Malaria).

**Precauciones:** buena tolerancia. Debido a la corta duración del tratamiento y el riesgo de la enfermedad que motiva su prescripción no recomendamos valoración oftalmológica previa (podría usarse incluso en pacientes con maculopatía; en este escenario obtener consentimiento informado escrito). Extremar la precaución cuando sea administrada en asociación con fármacos que prolongan el intervalo QT ([fármacos que prolongan QT](#)).

**Monitorizar:** Sin ajuste específico recomendado por insuficiencia renal ni hepática.

**Información administrativa:**

- Obtener **consentimiento oral y hacer constar en la historia clínica** (Ejp. en curso evolutivo) la obtención del mismo. **No necesita [consentimiento informado](#)** escrito excepto en situaciones en que su uso entrañe riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. [[Protocolo de manejo clínico del Ministerio a fecha de 3 de Marzo 2020](#)]
- Tras su prescripción electrónica, no se requiere trámite adicional.

--

**Artículos destacados:** [[Yao X; Clin Inf Dis, 2020](#)]; [[Manli Wang; 2020, Cell Research](#)]

## 2.5. REMDESIVIR ([información general; Up To Date](#))

**Posología:** 200mg iv en dosis única el primer día, luego 100mg iv c24h hasta completar 10 días en total.

### **Situaciones especiales:**

- Insuficiencia renal y/o hepática: criterios de exclusión del ensayo clínico NCT04257656: enfermedad hepática grave (Child Pugh score  $\geq$  C, AST $>$ 5 veces el límite superior) y filtrado glomerular  $\leq$ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o pacientes en hemodiálisis.
- Embarazo: muy poca información; en el ensayo clínico del Ébola se incluyeron embarazadas [[Mulangu; 2019, NEJM](#)].

**Monitorizar:** hipotensión durante la infusión.

**Información administrativa:** precisa de un breve [informe clínico](#) (en inglés; [ver detalle en documento de S. de Farmacia](#)) que justifique su uso y [consentimiento informado](#) firmado y escrito. NO precisa de gestión como uso compasivo.

--

**Estudios destacados:** Combinación con LPV/r [[Sheahan; 2020, Nat Commun](#)]; Seguridad y la farmacocinética probada en ensayo clínico con Ébola [[Mulangu; 2019, NEJM](#)]

## 2.6. TOCILIZUMAB ([Ficha técnica](#))

**Posología:** 8mg/kg (dosis máxima 800mg) i.v. en dosis única; valorar repetir según respuesta clínica<sup>1</sup> en intervalos de al menos 8-12h hasta un total de 3 dosis como máximo [[Xiaoling Xu; 2020, ChinaXiv](#)] [[Guías italianas; Marzo 2020](#)].

No hace falta premedicación, se pasa en infusión iv en 1h.

---

<sup>1</sup> Criterios actualmente no claramente definidos. A considerar: **Respuesta precoz:** (1) Quedar afebril; (2) Permitir progresión respiratoria (Ejp. FiO<sub>2</sub> más bajas); (3) Respuesta radiológica (preferiblemente en TAC torácica); (4) Descenso de PCR  $\geq$  50%. **Respuesta a medio plazo (5d; valor clínico indeterminado):** (1) Normalización de cifra de linfocitos.

**Precauciones:** fármaco seguro, sin haberse observado efectos adversos graves en este contexto [[Xiaoling Xu; 2020, ChinaXiv](#)].

- Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.
- En insuficiencia hepática: No se ha estudiado, por lo que no pueden hacerse recomendaciones sobre la dosis.
- Embarazo: No hay datos suficientes acerca del uso de RoActemra en mujeres embarazadas. No se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

**Monitorizar:** a las 24h de inicio del tratamiento: PCR, IL-6 y dímeros-D.

Vigilar la aparición de neutropenia e hipertransaminasemia (trombopenia también, pero más rara).

**Información administrativa:**

- Obtener **consentimiento oral y hacer constar en la historia clínica** (Ej. en curso evolutivo) la obtención del mismo. **No necesita [consentimiento informado](#)** escrito excepto en situaciones en que su uso entrañe riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. [[Protocolo de manejo clínico del Ministerio a fecha de 3 de Marzo 2020](#)]
- Tras su prescripción electrónica, no se requiere trámite adicional.

--

**Estudios destacados:** [[Xiaoling Xu; 2020, ChinaXiv](#)]

### 3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

- Iniciar en caso de sospecha de sobreinfección bacteriana.
- De cara a minimizar el contacto del personal con el paciente, según la indicación en cada 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 3g en perfusión de 3h).
- **Si se usa IP:** precaución de prolongación de QT (buscar alternativa) en el uso de quinolonas y macrólidos.