

MANEJO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

CUADRO CLINICO	MANEJO	TRATAMIENTO	
ENFERMEDAD NO COMPLICADA - Fiebre, mialgias, síntomas respiratorios vías altas - Sin crepitantes bilaterales - Rx tórax normal - SIN hipoxemia: Sat. > 93% - Sin factores de riesgo ¹	A L T A H O S P I T A L A R I A	<ul style="list-style-type: none"> No analítica, no Rx tórax si AP normal ALTA sin PCR COVID-19 Aislamiento domiciliario con recomendaciones Seguimiento telefónico 	TRATAMIENTO AL ALTA - Tratamiento sintomático - Valorar cambio de ARA II e IECA por otro anti-hipertensivo - Seleccionar en Formulario clínico en pestaña COVID19 → Diagnóstico clínico sin PCR
No NEUMONIA en paciente: - Fiebre y síntomas respiratorios - CON Factores de riesgo ¹ - SIN factores de mal pronóstico ²		<ul style="list-style-type: none"> PCR COVID-19 (<u>NO esperar resultado para alta</u>) → seleccionar en Formulario clínico en pestaña COVID-19 → “diagnóstico clínico sin PCR” o “en estudio” según proceda Análítica urgencias³ (factores mal pronóstico) + Rx tórax Valorar extraer hemocultivos x 2 y antigenurias Aislamiento domiciliario con recomendaciones Seguimiento telefónico 	TRATAMIENTO AL ALTA (hacer prescripción y pedir a farmacia para entregar al paciente): <ul style="list-style-type: none"> Retirada de ARA II e IECA Consentimiento verbal para tto Entregar tratamiento en <u>Urgencias</u>: - Cloroquina 500mg/12 h ó Hidroxicloroquina 400 mg/12h 1^{er} día y luego 200 mg/12h (5 días) + - Doxiciclina 100 mg/12h ó Azitromicina 500 mg/24h ó Levofloxacino 500 mg/24h (5 días)
NEUMONÍA LEVE - SIN Factores de riesgo ¹ ni factores mal pronóstico ² - CURB-65 < 2 - Rx tórax: infiltrado unilateral	I N G R E S O	<ul style="list-style-type: none"> Realizar PCR COVID-19⁴ Análítica Urgencias³ + Rx tórax portátil Hemocultivos. Antigenurias (descartar co-infección bacteriana) INGRESO PLANTA en aislamiento respiratorio Análítica de ingreso: diálisis general, ferritina, vit.D, ECA, procalcitonina, IL-6, VIH, serología hepatitis, coagulación 	TRATAMIENTO EN INGRESO: - Terapia específica (ver cuadro A1 de hospitalización) + - Ciclosporina A (CI escrito) + - Valorar asociar antimicrobiano en función de FR del paciente y datos de sobreinfección (Ceftriaxona 2g/24h o Ceftazidima o Cefepime) - Retirada de ARA II e IECA - Si VMNI poner FILTRO ANTIVIRICO antes de conexión a la maquina
INFECCIÓN RESPIRATORIA MODERADA-GRAVE: - CURB-65 >2 o FINE >II - Sat.O2 < 93% o FR > 20 o PaO2 < 65mmHg - Crepitantes bilaterales - Rx tórax: infiltrados bilaterales		AVISAR UCI	
DISTRÉS RESPIRATORIO (PaO2/FiO2 < 150) ó SEPSIS/SHOCK SÉPTICO			

¹ **FACTORES DE RIESGO:** Edad > 50 años, EPOC, asma grave, DM, HTA, obesidad, cardiopatía isquémica, neoplasia, hepatopatía crónica e inmunosupresión

² **FACTORES DE MAL PRONOSTICO:** Linfopenia (< 800 células), ferritina > 500 ug/L, elevación de LDH, DD, CPK o troponina (no en fases precoces, pero su elevación confiere mal pronóstico), hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, mal control glucémico/descompensación hiperglucémica

³ **PETICIONES URGENCIAS:** perfil urgencias + (LDH, CK, CK-MB, PCR, Tropo I, Dímero D, á.c. láctico +/- ferritina). Si disnea o Sat.O2 basal <93% → gasometría arterial. Rx tórax portátil en pacientes encamados, y normal en ambulantes.

AVISAR BUSCA NEUMOLOGÍA 863059:

- Necesidad de O2 GN > 4L para sat.O2 90%
- Taquipnea o disnea intensa
- Broncoespasmo severo o mala mecánica respiratoria

ESCALA CURB-65

C- Confusión	1 punto
U- BUN >19 mg/dL	1 punto
R- FR >30	1 punto
B- TA (TAS <90 ó TAD ≤60)	1 punto
Edad ≥65 años	1 punto

TRATAMIENTO MEDICO DE LA NEUMONITIS AL INGRESO
EN HOSPITALIZACIÓN (según situación funcional respiratoria: día 1)

INGRESO	NIVEL DE GRAVEDAD (según niveles de soporte ventilatorio)	TRATAMIENTO MEDICO
PLANTA	Necesidad de O2 con GN o FIO2 hasta 35%	A1 Terapia antimicrobiana + Terapia específica (TE): - Terapia antiviral combinada según guías - Antipalúdicos + Ciclosporina A + Metilprednisolona (MP) 250 mg i.v. 1 ^{er} día, seguido de 40-80 mg/día i.v. 3-5 días
	Necesidad de O2 con 40%≥FIO2≤60%	A2 Terapia antimicrobiana + TE ± Betaferon* 0,25 mg/48 h s.c + Ciclosporina A + MP 250 mg i.v. 1 ^{er} día, seguido de 40-80 mg/día i.v. 3-5 días
	Necesidad de O2 con FIO2>60%	A3 Terapia antimicrobiana+TE + Ciclosporina A ± Betaferon* + MP 250 mg i.v. 1 ^{er} día, seguido de Tocilizumab 400 mg**, 1-2 dosis i.v. separadas en el 2º día.
UCIR	Necesidad de O2 a alto flujo (OAF) con FIO2<50% y flujo<30 l.p.m.	N1 Terapia antimicrobiana+TE+Ciclosporina A ± Betaferon* + MP 250 mg i.v. 1 ^{er} día, seguido de Tocilizumab 400 mg** 1-2 dosis i.v. separadas el 2º día.
	Necesidad de OAF con FIO2>50% o flujo>30 l.p.m.	N2 Terapia antimicrobiana+TE+Ciclosporina A ± Betaferon* + Tocilizumab 400 mg**, 1-2 dosis i.v. separadas en un solo día
	CPAP o VNI con Helmet + O2 terapia	N3 Terapia antimicrobiana + TE+ Ciclosporina A ± Betaferon* + Tocilizumab 400 mg**, 1-2 dosis i.v. separadas en un solo día
UCI	VMI con PaO2/FiO2 ≥ 200	R1 Terapia antimicrobiana + TE + Ciclosporina A ± Betaferon* + Tocilizumab 400 mg**, 1-2 dosis i.v. separadas un solo día. + Corticoides (pauta de sepsis). Considerar bolos de MP 250 mg
	VMI con PaO2/FiO2 < 200	R2 Terapia antimicrobiana + TE + Ciclosporina A ± Betaferon* + Tocilizumab 400 mg**, 1-2 dosis i.v. separadas un solo día. + Corticoides (pauta de sepsis). Considerar bolos de MP 250 mg
	Lo anterior + SEPSIS (qSOFA 2 de 3) y/o fallo multiorgánico	R3 Terapia antimicrobiana + TE + Ciclosporina A ± Betaferon* + Tocilizumab 400 mg**, 1-2 dosis i.v. separadas un solo día. + Corticoides (pauta de sepsis). Considerar bolos de MP 250 mg

Tras el día 1 de ingreso:

- Escalar ciclosporina A según respuesta+/-tolerancia
- Según PROGRESION de NIVEL DE GRAVEDAD, añadir secuencialmente las medidas NO adoptadas previamente
- *Betaferon: Su uso se valorará individualmente y según disponibilidad y/o riesgo-beneficio. NO se administrará el mismo día de la administración de Tocilizumab.

qSOFA (quick SOFA):

- Glasgow ≤ 14
- Presión sistólica ≤ 100 mm Hg
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 r.p.m.

Terapia antimicrobiana:

- Doxiciclina 100 mg/12 horas 5 días (opción preferente)
- Azitromicina 500 mg/día 3 días o levofloxacino 500 mg/día 5 días

Terapia antiviral combinada según guías (hasta 7 días):

- Lopinavir/ritonavir 200/50, 2 comp/12 h ó
- Darunavir 800 mg/24h+Ritonavir 100 mg/24 horas ó
- Remdesivir: dosis de carga de 200 mg/i.v. seguido de

Antipalúdicos (v.o.):

- Cloroquina 500 mg/12 horas durante 5 días ó
- Hidroxicloroquina 400 mg/12 h el 1^{er} día seguido de 200 mg/12 h durante 5 días.

Ciclosporina A: Inicio y escalada

- Se excluyen pacientes con insuficiencia renal (estadios 4 y 5: FG <30 mL/min según fórmula de Cockcroft-Gault)
- No se iniciará en pacientes con HTA descontrolada hasta lograr un control aceptable
- Vía de administración preferente: oral.
 - Cápsulas de 50 mg y 100 mg, ó
 - Solución oral: 1 mL=100 mg
- Opción de administración i.v. en caso necesario
- Reducir dosis a pauta inmediatamente inferior en caso de un \uparrow 30% en la cifra basal de creatinina o mal control de la TA.
- PRECAUCION: Tanto la terapia antiviral como tocilizumab AUMENTAN los niveles plasmáticos de ciclosporina
- Si se administra tocilizumab, desescalar CsA a la dosis inicial y volver a escalar a las 48 horas.
- En caso de dudas de dosificación, determinar niveles plasmáticos (rango terapéutico de 100 a 250 ng/mL)

Ciclosporina A (dosis de inicio y escalada cada 48 h):

- <60 kg: 100 mg/día (50-0-50) ó (0,5 mL-0-0,5 mL)
- 60-80 kg: 150 mg/día (100-0-50) ó (1 mL-0-0,5 mL)
- >80 kg: 200 mg/día (100-0-100) ó (1 mL-0-1 mL)
- Si buena tolerancia:
 - <60 kg: 150 mg/día (100-0-50) ó (1 mL-0-0,5 mL)
 - 60-80 kg: 200 mg/día (100-0-100) ó (1 mL-0-1 mL)
 - >80 kg: 300 mg/día (150-0-150) ó (1,5 mL-0-1,5 mL)
- Seguir escalando de forma personalizada según tolerancia y requerimientos hasta 5 mg/Kg/día fraccionados en 2 a 4 dosis. Titular en solución s.p.

Ciclosporina A (dosis mínima en caso de precisar reducción de la dosis de inicio)

- <80 kg: 50 mg/día (50-0-0) ó (1 mL-0-0)
- ≥ 80 kg: 100 mg/día (50-0-50) ó (0,5 mL-0-0,5 mL)

Ciclosporina A: Mantenimiento y suspensión de tratamiento:

- Esta medicación no se retirará durante el ingreso siempre que el equipo médico considere que el paciente está beneficiándose de su uso.
- En caso de mejoría clínica, reducir a dosis de inicio hasta la retirada.
- Al alta:
 - Pacientes no graves: Completar 1 semana de tratamiento (2 semanas desde el inicio de los síntomas).
 - Pacientes graves: Completar 15 días (3 semanas desde el inicio de los síntomas)

Corticoterapia i.v.:

- De forma individualizada en pacientes con procesos broncopulmonares crónicos
- Nos ajustaremos a las guías de tratamiento de la sepsis y el shock séptico que incluyen la administración diaria de Hidrocortisona 200 mg (o su equivalente: Metilprednisolona 40 mg) i.v. cada 12 h a 24 horas
- Administración de bolos IV en las siguientes circunstancias:
 - a) Fallo a tratamientos incluyendo rescate con Tocilizumab
 - b) Estadío A1, con intención de evitar progresión a soporte ventilatorio (anterior a Tocilizumab)
 - c) Paciente no candidato a Tocilizumab ni a medidas extraordinarias de soporte vital

****Tocilizumab a dosis de 400 mg i.v.**

Se debe usar un máximo 2 infusiones

Tras la 1ª infusión, reevaluar en cada paciente si se precisa o no una 2ª infusión.

Tocilizumab, criterios de administración:

- Paciente que durante el ingreso progresa resistente a ciclosporina A
- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (A3)
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (N o R)
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave.
- En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) y/o niveles de dímero-D (> 400 ng/ml) o dímero-D en aumento progresivo.

Tocilizumab, está contraindicado ó no se recomienda en:

- Evidencia de coinfección bacteriana (clínica, procalcitonina elevada, ...) y/o sepsis por otros patógenos distintos de COVID-19.
- AST/ALT >10 veces valor de referencia
- Neutrófilos < 500
- Plaquetas < 50.000
- Embarazo
- Antecedentes de diverticulitis
- Baja expectativa de supervivencia según criterios de enfermo crítico.

PERFILES ANALITICOS:

Al ingreso y semanal o en caso de deterioro,

Perfil COVID-19 INGRESO COMPLETO que incluye:

Perfil diálisis general (hemograma, glucosa, BUN, urea, creatinina, Na, K, albúmina, ácido úrico, bilirrubina directa y total, Ca, P, Cl, colesterol total, triglicéridos, ferritina, sideremia y transferrina, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, GGT)

PCR, CK

Troponina I, dímero D

IL-6, KL6, ECA, procalcitonina, subpoblaciones linfocitarias, 25 (OH) vit D3

Niveles de ciclosporina: semanal

Cada 48 horas,

Perfil COVID-19 INGRESO BÁSICO que incluye:

Perfil diálisis general

PCR, CK

Troponina I, dímero D

Si se sospecha sobreinfección bacteriana, valorar:

Antigenurias, hemocultivos

Otras medidas en PLANTA de HOSPITALIZACIÓN

Al ingreso:

- Valorar retirada de IECA, ARA-II y resto de medicación no imprescindible.
- No usar nebulizaciones (riesgo de aerosoles). En caso de necesidad por ser pacientes con patología respiratoria crónica, valorar administración en cartucho presurizado asociado a cámara espaciadora.
- Valorar anticoagulación profiláctica en los encamados y sin riesgo de sangrado.
- Manejo conservador de la fluidoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria sin evidencia de shock.

Valorar y anotar diariamente:

- Estado general, nivel de conciencia
- Preguntar por efectos adversos GI (diarrea, náuseas,... por antirretrovirales)
- Tª (°C), FC, tensión arterial, FR, SO2/FIO2,
- Auscultación pulmonar
- Vigilar **glucemias** en pacientes con corticoterapia

Radiografía de tórax:

- Pre-alta ó
- Si empeoramiento clínico

Alta:

- Si la situación clínica lo permite, aunque la PCR del virus sea positiva.
- Tratamiento: Según tabla de tratamientos (más arriba)
- Aislamiento domiciliario con seguimiento por AP al menos 14 días desde el alta o resultado de laboratorio negativo.
- Se adjuntarán recomendaciones de manejo hospitalario.

ADDENDUM: Finalidad y Justificación de este protocolo

Este documento ha sido elaborado y aprobado por los Servicios de **Neumología, Enfermedades Infecciosas/Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios, Urgencias Hospitalarias y Reumatología.**

Contexto para la implementación de un protocolo de actuación multidisciplinar en estos pacientes:

1. Escalada de nuevos casos.
2. Gravedad variable que sugiere la necesidad de disponer de marcadores predictivos en fases precoces de la enfermedad que ayuden en la toma de decisiones.
3. Los mecanismos de daño tisular asociados al nCoV pueden ser secundarios a diferentes interacciones virus-huésped, entre las que se encuentran: la respuesta inflamatoria, las respuestas intracelulares de estrés, la alta replicación viral y la regulación del tono vascular
4. Alta demanda de recursos hospitalarios, incluyendo soporte ventilatorio durante tiempos largos, lo que produce un riesgo evidente de bloqueo de los medios disponibles
5. No existencia en este momento de medidas terapéuticas que hayan demostrado eficacia, incluyendo el uso de antivirales. El uso fuera de ficha técnica de estos agentes hace imprescindible utilizar una secuencia de tratamientos basados en medidas de coste/eficacia, seguridad y modelos patogénicos con base científica
6. Además de los fármacos con efecto anti-viral directo, los responsables de este documento consideramos fundamental aportar una medicación inmunomoduladora en las medidas terapéuticas de estos pacientes.
7. Las recomendaciones para el tratamiento de la infección por 2019-nCoV abordan el uso de agentes antivirales y las medidas de soporte. Sin embargo, no se posicionan respecto al uso de fármacos inmunomoduladores, por lo que la elección de los protocolos es responsabilidad de los equipos clínicos.
8. El propósito final de la propuesta es adherirnos a un único procedimiento consensuado, que permita tener datos útiles de práctica clínica, para poder revisar los resultados en el corto plazo, en función de los que diseminarlo o realizar las modificaciones oportunas.

UTILIZACION DE MEDICACIONES INMUNOMODULADORAS EN USO FUERA DE INDICACION:

Antipalúdicos:

- Tienen un efecto en reducir la salida del virus de las células y por tanto la infectividad y el riesgo de contagio.
- Su uso en el paciente crítico es más controvertido, aunque en la actualidad tiende a mantenerse esta medicación.
- Se debe vigilar toxicidad neuromuscular y evitar en historia de enfermedades retinianas.

Tocilizumab:

Este agente biológico es muy eficaz en el control de la tormenta de citoquinas y la activación macrofágica, procesos que muy probablemente ocurren en los pacientes graves con 2019-nCoV. Su efectividad en los pacientes de Wuhan y Brescia han llevado a avalar su uso en las guías clínicas de tratamiento. Son argumentos en contra de su uso en primera línea su potente acción, que puede dar lugar a complicaciones en pacientes debilitados y su alto coste.

Siguiendo la pauta empleada en los ensayos clínicos chinos, lo utilizaremos en pauta de rescate de 400 mg i.v. (ver tabla más arriba).

Ciclosporina A:

Existen datos en la literatura que apoyan el efecto de esta medicación como pan-inhibidor de coronavirus. Su acción permite el rescate de la disfunción celular y mitocondrial mediada por la presencia del virus en el citoplasma. Esta acción podría ser fundamental en la protección del distrés respiratorio y del fallo cardiaco.

La elección para su uso se basa además en:

- Que no interfiere con la respuesta antiviral (es seguro)
- Coste-eficacia
- Rapidez de acción
- Puede actuar a baja concentración, permite aumento progresivo de dosis y es fácil de monitorizar