1. Solicitud de PCR para SARS-CoV2

Se solicitará PCR para SARS-CoV2 según el protocolo actualizado del Hospital General Universitario de Alicante en las siguiente situaciones:

- **Todo paciente con infección respiratoria aguda que precisa ingreso hospitalario.**
- Infección respiratoria vías altas o bajas, SIN ingreso hospitalario en pacientes con:
  - Situación de inmunosupresión severa: neutropenia, trasplante órgano sólido /hematopoyético, pacientes onco-hematológicos con quimioterapia activa, infección VIH con CD4<200 y embarazadas.
  - Personal sanitario, socio-sanitario o servicios esenciales
  - Agregaciones de casos de especial interés epidemiológico.
- A considerar en :
  - Pacientes con síndrome febril sin foco, o diarrea con fiebre que precise ingreso hospitalario.
  - Neumonía comunitaria sin ingreso hospitalario.

En caso de hospitalización, se instaurarán medidas de precaución de gotas y contacto e ingresará en la planta 6ªC.

2. Características clínicas

La gravedad de la infección es variable, desde formas asintomática, infecciones de vías respiratorias altas y neumonías graves. Los datos actuales estiman que el 15-20% de las infecciones pueden cursar de forma moderada-grave. Afecta, no solo a pacientes de edad avanzada o con comorbilidades, sino que **puede afectar a adultos jóvenes y sin comorbilidades.**

La principal sintomatología es:

- Fiebre, puede estar ausente en el 15-20% de los casos.
- Tos.
- Disnea: generalmente la insuficiencia respiratoria se desarrolla alrededor del 6-8º día del inicio de los síntomas.
- Otros: artromialgias, diarrea…

Los factores pronósticos no están bien establecidos, pero se ha relacionado mayor mortalidad en pacientes con:

- Edad: mortalidad del 8% para pacientes entre 70-79 años, y del 15% en mayores de 80 años .
- Comorblidad: mortalidad del 10% para enfermedad cardiovascular, 7% diabéticos, 6% enfermedad respiratoria crónica, 6% hipertensión, 5.6% oncológicos.
  - Según la teleconferencia italiana (UCIs de Lomabrdía) el mayor factor de riesgo mortalidad identificado es la obesidad.
- Gravedad de la presentación clínica: mortalidad cercana al 49% en pacientes críticos ingresados UCI.
- Datos de mal pronóstico: insuficiencia respiratoria, datos de laboratorio como aumento de PCR, LDH, CPK, Dímero-D, IL-6, hipertransminasemia, mal control glucémico, linfopenia (CD4) y BNP bajo.

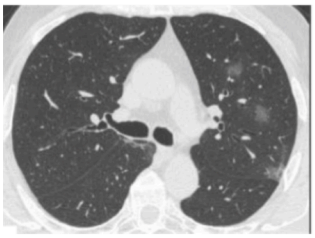
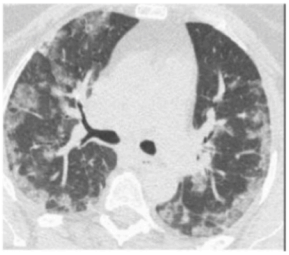
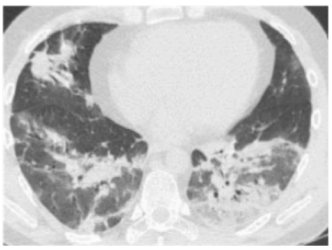
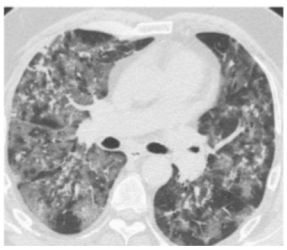
3. Evaluación clínica inicial

Se realizará historia clínica, y exploración física, con toma de constantes (frecuencia respiratoria, saturación, frecuencia cardíaca y TA). En función de la situación clínica se decidirá la realización de pruebas diagnósticas adicionales.

Los principales determinaciones recomendadas y hallazgos en estas exploraciones son:

- Laboratorio:
  - AS Urgencias: Perfil COVID-19: Hemograma, bioquímica con perfil hepático completo, LDH, PCR, PCT, pro-BNP,troponina, gasometría (arterial o venosa según situación clínica, lactato), coagulación con dímero-D.
  - Analítica ordinaria: perfil COVID-19 (Hemograma, bioquímica con perfil hepático completo, LDH, PCR, pro-BNP, ferritina, IL-6, coagulación con dímero-D).
  - Principales alteraciones: elevación de PCR, leucopenia y linfopenia, aumento de LDH, transaminasas, dímero-D, IL-6 y reducción de pro-BNP
- Estudios microbiológicos
  - Aspirado Nasofaríngeo: PCR de SARS-CoV-2 y PCR de virus gripe. Si el paciente está ingresado poner URGENTE, subrayado marcador fluorescente en la petición.
  - En caso de alta sospecha, y PCR en aspirado naso-faríngeo negativa, con infiltrado pulmonar compatible, plantear segunda muestra o BAL en función de gravedad clínica.
  - Ag *Legionella/*neumococo en orina y cultivo de esputo.
  - Serología VIH.
  - Según características clínicas/epidemiológicas: serología panel respiratorio, BAAR esputo, etc.

- Radiología: presenta diferentes hallazgos en función del tiempo de evolución. Se planteará la realización TAC torácico únicamente si el paciente presenta hipoxemia o taquipnea sin claro infiltrado en Rx tórax.

Fase pre-sintomática	Primera semana	Segunda Semana	Evolución
			
Vidrio deslustrado Frec: unilateral	Vidrio deslustrado Bilateral, periférico Engrosamiento pleural Infrec: adenopatías, derrame	Consolidación, escaso vidrio Sugestivo neumonía organizada	Progresión hacia SDRA

Estratificación

Se han establecido 5 fenotipos, en función de la evolución de la insuficiencia respiratoria y características radiológicas que facilitan su manejo clínico.

Fenotipo	Clínica	Radiología	Procedimiento
1	Fiebre Con/sin síntomas respiratorios Sin hipoxemia	Normal	No dx microbiológico Manejo ambulatório
2	Fiebre Hipoxemia (Sat 02 < 90% FIO2 0.21)	Vidrio deslustrado o condensaciones	Ingresar, puede mejorar o deteriorarse rápidamente
3	Fiebre Hipoxemia a pesar de oxigenoterapia PaO2/FiO2>300	Consolidaciones múltiples	Vigilancia estrecha (CIME, UCI)
4	Pre-SDRA Oxigenoterapia para PaO2/FiO2: 150-300	Consolidaciones Múltiples	Ingreso en UCI según criterios
5	SDRA PaO2/FiO2 <150	Consolidaciones múltiples	Ingreso en UCI

Valoración por Medicina Intensiva

Para la valoración por UCI, se evaluarán los siguientes parámetros:

1.En primer lugar, se identificarán pacientes no candidatos a intubación orotraqueal por la ausencia de beneficio clínico: edad avanzada, elevada comorbilidad, mala situación clínica basal y dependencia para las actividades básicas de la vía diaria (individualización).

2.Criterios de ingreso en UCI: los criterios ATS/IDSA utilizados para la evaluación e ingreso de neumonía pueden ayudar al clínico en la toma de decisión de ingreso en UCI: 1 mayor o 3 menores.

- Criterios mayores:
  - Shock con necesidad de vasopresores.
  - Necesidad de ventilación mecánica invasiva.

- Criterios menores
  - Progresión de insuficiencia respiratoria: trabajo respiratorio y disnea progresiva
  - Frecuencia respiratoria >30rpm.
  - PaO2/FiO2<250
  - Infiltrados multilobares
  - Confusión / desorientación.
  - Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos.
  - Hipotermia: Tª central < 36.8ºC.
  - Alteraciones analíticas: Uremia /BUN >20mg/dl), leucopenia < 4.000 cel/mm^3 y plaquetas <100.000mm^3.

2. Tratamiento

El tratamiento no está establecido, existen varios ensayos clínicos en desarrollo. Las recomendaciones actuales se basan en estudios pre-clínicos, observacionales y de cohortes (bajo nivel de evidencia). Ante diagnóstico clínico de NAC debe iniciarse antibiótico empírico según protocolo NAC del centro (www.proax.es). No se recomienda iniciar tratamiento antiviral para COVID-19 sin confirmación microbiológica, excepto en caso de alta sospecha clínica y presencia de insuficiencia respiratoria.

Recomendaciones de tratamiento

Pacientes ambulatorios	**Infección respiratoria sin neumonía**	Observación
	Infección respiratoria sin neumonía+comorbilidad	Observación e individualizar el tratamiento

Pacientes ingresados	**Neumonía en paciente no grave, < 65 años, sin comorbilidad**	Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) 2 comp de 200 mg/50 mg c/12h vo. Utilizar la solución (5 ml/12h) en pacientes in posibilidad de deglución + Hidroxicloroquina 400 mg/12h (D1), seguido de 200 mg/12 h vo
	Neumonía en paciente grave, > 65 años o con comorbilidad	Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) 2 comp de 200 mg/50 mg c/12h vo. Utilizar la solución (5 ml/12h) en pacientes in posibilidad de deglución + Hidroxicloroquina 400 mg/12h (d1), seguido de 200 mg/12 h vo +/- Valorar interferón beta 1b (Betaferon®) 250 mcg/48h sc
	Progresión de insuficiencia respiratoria	Solicitud de Remdisivir: 200 mg/d (d1), seguido de 100 mg/d (d2-d10) y mientras mantener Lopinavir/ritonavir+ hidroxicloroquina +interferón beta 1b una vez se disponga de remdisivir suspender lopinavir/ritonavir + interferón beta 1b
	Si distres respiratorio e IOT (UCI)	Añadir Tocilizumab 400mg iv dosis única. Valorad nueva administración a las 12h según evolución (máximo 3 administraciones) + Metilprednisolona 1-2mg/kg/día durante 5 días

Consideraciones al tratamiento

- **Consentimiento informado**
  - Oral y registrado en la historia clínica para lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina y toxilizumab.
  - Remedisivir: precisa consentimiento informado por escrito.
- Alternativas disponibles:
  - Lopinavir/ritonavircomp: NO se pueden triturar, en intolerancia oral: Lopinavir/ritonavir solución.
  - Lopinavir/ritonavir: Darunavir/cobicistat(Rezolsta® 1 comp/día, sin evidencia).
  - HIdroxicloroquina: cloroquina 500mg/12h

- Revisad **interacciones:**Consultad en https://www.hiv-drugsinteractions.org/checker o consulta telefónica con farmaceútico de guardia.

- Riesgo de **alargamiento QT**
  - Coadministración lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina: ambos pueden prolongar QT.
  - Especial precaución: insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, bradicardia (< 50 lpm), antecedentes de arritmias ventriculares, hipomagnesemia o hipopotasemia no corregida.
  - Evitar coadministración de fármacos que puedan prolongar QT: macrólidos o quinolonas.

- Coadministración de **antibióticos:** aunque la coinfección bacteriana no parece frecuente, y puede individualizarse, valorad su administración en función de datos clínicos.
  - Como primera opción **cefriaxona** u otros beta-lactámicos.
  - Tras la confirmación diagnóstica de COVID-19 evitar levofloxacino o azitromicina con la utilización concomitante de lopinavir/ritonavir (Claritromicina presenta menor grado de interacción, y de alargamiento de QT, pero generalmente no necesario cobertura de atípicos)
  - Teicoplanina: considerar asociar a 6mg/kg/12h (400-600mg) tres dosis y continuad con 6mg/kg/día (datos pre-clínicos de eficacia antiviral).

- Coadministración de **corticoides:**
  - NO se recomienda en fases iniciales (iv/inhalados) en ausencia de broncoespasmo o SDRA.
  - Metil-prednisolona1-2mg/kg/día durante 5 días en SDRA, parece mejorar la supervivencia.

- **Evitar nebulizaciones** por aumento de transmisibilidad.

- **Precaución fluidoterapia:** se recomienda pautas restrictivas y balances negativos, puede favorecer el desarrollo de SDRA. Recomendado: **salino isotónico al 0.9%**

- Coadministración de **IECAs:** discutido, valorar sustitución por otros antihipertensivos si la situación clínica lo permite. Revisad interacciones

4.1 Coadministración **AINEs**: controvertida. En caso de indicación utilizad **Indometacina**25 mg/8h.

4.2 Dosificación de fármacos

Fármaco	Nombre comercial	Dosis	Vía administración	Duración
Lopinavir/ritonavir	Kaletracomp Kaletra solución	200/50mg/12 2 comp/12h 5 ml/12h	Oral	14 días
Darunvir/cobicistat	Rezolsta	1 comp/día	Oral	14 días
Hidroxicloroquina	Dolquine	Inicio: 400mg/12h (2 dosis) Post: 200mg/12h	Oral	5-14días
Cloroquina	Resochin	500mg /12h	Oral	5-14 días
Interferon beta-1b	Betaferon Extavia	0.25mg/48h	Subcutáneo	14 días
Remdesivir	Remdesivir	Dosis carga: 200 mg 100mg/12h	Intravenoso	No definida
Tocilizumab	Aztemra	400mg	Intravenoso	Máximo 3 infusiones

Remdisivir: solicitar al Servicio de Farmacia, se debe comprobar que cumple los criterios de inclusión y exclusión establecidos por el proveedor para el suministro controlado vía uso compasivo:

- Criterios de inclusión: paciente hospitalizado, PCR SARS-CoV-2 positiva y ventilación mecánica.
- Criterios exclusión: fallo multiorgánico, necesidad fármacos vasoactivos para mantener presión arterial, AST>5 veces límite superior, y ClCr<30ml/min o diálisis /hemofiltraciónveno-venosa continua.

Se realizará un informe clínico, con el consentimiento informado del paciente por escrito para enviar solicitud a Farmacia. Suspended administración de lopinavir/ritonavir e interferón.

Tocilizumab:se mantiene en asociación al tratamiento anti-viral (lopinavir/ritonavir o remdesivir + cloroquina/hidroxicloroquina) y/o esteroideo (dexametasona) tras la selección muy cautelosa de los pacientes candidatos, basada en los siguientes criterios:

- Criterios inclusión, Mayores de 18 años, neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave, empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación (invasiva o no invasiva) y niveles elevados de Il-6 (>40pg/ml) o Dímero-D >1500 o en progresivo aumento.
- Criterios de exclusión: AST/AST >5 veces normalidad, PMN< 500 cel/mm^3,Plaquetas < 50.000 cel/mm^3, sepsis por otros patógeno, diverticulitis complicada o perforación intestinal, terapia inmunosupresora anti-rechazo, infección cutánea en curso y comorbilidad que suponga mal pronóstico vital.
- Solicitad serología hepatitis B previa al tratamiento.

Se administrarán máximo 3 infusiones a dosis de 8mg/kg peso (dosis máximo por infusión 800mg); con una segunda infusión tras 8-12h tras la primera dosis. Si respuesta parcial o incompleta, eventualmente tercera infusión a las 16-24h desde la segunda infusión.

Ribavirina iv: 500 mg/8-12 horas, asociado a lopinavir/ritonavir + cloroquina/hidroxicloroquina. Podría ser una opción alternativa en casos en que está indicado remdesivir y no esté disponible o durante el intervalo de tiempo en que tarda en llegar desde que se solicita. Este fármaco lo produce en España el Centro Militar de Farmacia de la Defensa y se puede obtener a través de la AEMPS. Solicitar a Farmacia.

4.3 Toxicidad y precauciones especiales

	Efectos secundarios	**Consideraciones**
Lopinavir/ritonavir	Diarrea, nauseas, vómitos HiperTG, hipercolesterolemia Pancreatitis Prolongación QT	Inhibidor potente CYP3A Revisar interacciones
Darunavir/cobicistat	Mejor tolerancia	Revisar interacciones
HIdroxicloroquina	Prolongación QT	- Ajuste posológico de hipoglucemiantes, digoxina, betabloqueantes y antipsicóticos (clorpromazina, levomepromazina): potencia su efecto. Precaución en miastenia gravis, epilepsia, daño hepático, insuficiencia renal Otros efectos a considerar en el uso concomitante: -Antiácidos: pueden reducir la absorción de hidroxicloroquina → espaciar al menos 4 h. - -Aminoglucósidos: riesgo de bloqueo neuromuscular. -Tacrólimus: aumento del QT
Cloroquina	Prolongación QT	
Interferon beta-1b	Fiebre, cefalea, flu-like Exantema, diarrea, linfopenia	**NO:** enf psiquiátrica o depresión grave
Remdesivir	Hipotensión grave	**NO:** CirrosisChild C, AST>5veces lim superior, FG< 30ml/min o hemodiálisis
Tocilizumab		**NO:**AST/ALT>5 veces lím superior, PMN<500, plaq<50.000, tto.inmunsupresor anti-rechazo, comorbilidad con mal pronóstico.

4.3 Duración del tratamiento

La duración será individualizada, pudiendo utilizarse como guía la desaparición de la fiebre. La duración recomendada es de **14 días,** a excepción de remdesivir (10 días) y tocilizumab (máximo 3 administraciones).Puede considerarse 7 días si evolución clínica favorable.

5 Evolución y alta hospitalaria.

Los pacientes con COVID-19 confirmado permanecerán ingresados en la planta de la Unidad de Enfermedades Infecciosas (8ªD) o en la 8ºB, a cargo de Neumología, Infecciosas o Medicina Interna que realizarán la evaluación y seguimiento clínico.

Durante las guardias, se avisará a Neumología (445430) o Medicina Interna (445270, médico adjunto de MIN/Infecciosas o R4-R5 de MIN, se delegará en cada guardia un responsable para estos pacientes). Si se precisa, consultad con la Unidad Enfermedades Infecciosas (445257 o 445170) independientemente del horario.

5.2. Recomendaciones generales de manejo clínico

En la valoración diaria de los pacientes, con una adecuada evaluación clínica de los pacientes y una utilización adecuada de los equipos de protección individual, se realizan las siguientes recomendaciones:

- Utilizad precauciones de gotas y contacto, según recomendaciones de Medicina Preventiva para actuaciones de bajo o alto riesgo. En caso de duda, consultad Medicina Preventiva.
  - Las gafas serán desechadas directamente en una cubeta disponible en la 8ºD, para su posterior reutilización.
  - El resto del material se desechará directamente en los cubos habilitados en el reservado de cada habitación.

- Minimizar el número de visitas, realizando el mayor número de actuaciones clínicas en cada valoración.
  - Evaluación clínica por un solo facultativo (adjuntos, médicos residentes mayores).
  - Avisar a enfermería de la visita al paciente, por si precisan dispensar medicación o toma de constantes.
  - Reducir la medicación intravenosa, en función de la situación clínica del paciente: paracetamol, metamizol.
  - Solicitar las pruebas complementarias (AS, Radiología…) imprescindibles para el adecuado seguimiento de los pacientes.

- Se utilizará un material común para la valoración de los enfermos COVID-19 confirmados.
  - Se dispone de un fonendoscopio y pulsoxímetro en el reservado de la habitación 868, que se utilizará para la valoración del paciente, posteriormente a su utilización se realizará la limpieza del mismo, para dejarlo de nuevo en la habitación 868.
  - Se evitará la valoración clínica coincidente por los diferentes facultativos para poder compartir dicho material.

5.1. Control evolución clínica

En el seguimiento clínico se recomienda:

- Vigilancia de **frecuencia respiratoria y saturación O2,**como principales factores de gravedad. La fiebre puede persistir 7-10días.
  - Los paciente más jóvenes presentan más fiebre.

- **Control laboratorio:** solicitad perfil COVID-19 al laboratorio. Factores de mal pronóstico identificados por los grupos italianos (datos no publicados, teleconferencia Milán):
  - PCT de 0 en la mayor parte de los pacientes (ausencia de infección bacteriana)
  - PCR muy alta en ingresos en UCI
  - Aumento de LDH, marcador de gravedad sobretodo en pacientes más jóvenes
  - Aumento de CPK, marcador de gravedad en más jóvenes y en los que hacen más fiebre.
  - Bilirrubina/aumento de transaminasas: dudas toxicidad hepática fármacos/enfermedad.
  - Mal control glucémico (incluso cetoacidosis): enfermedad vs anti-retrovirales.
  - Reducción progresiva de albúmina.
  - Linfopenia, con especial afectación de CD4.
  - BNP normal o bajo
  - Aumento de ferritina y lactato.

- **Control radiológico:** los grupos italianos/ Madrid, no recomiendan seguimiento radiológico sistemático, porque la evolución radiológica NO está estrictamente relacionada con la evolución clínica.

- **Vigilancia ECG:** solo en pacientes con especiales factores de riesgo de alargamiento QT (limitar en función de las características clínicas, para evitar manipulaciones) .

5.3. Alta hospitalaria

Considerar el alta hospitalaria en función fundamentalmente de **criterios clínicos**:

- Sobrepasar el período crítico de la enfermedad > 7 días evolución
- Al menos tres días afebril
- Mejoría franca de la clínica respiratoria: no disnea, no taquipnea (< 22rmp) y saturación basal adecuada al paciente.

Se recomienda realización de **Rx de tórax** previa al alta hospitalaria, en la que se evidencie una mejoría de los infiltrados pulmonares.

En cuanto a criterios virológicos, **no consideramos preciso** la realización de PCR de SARS-CoV-2 para el alta hospitalaria si el paciente cumple criterios clínicos y radiológicos citados previamente. A todos los pacientes se les recomendará mantener las medidas de autoaislamiento domiciliario durante 14 días y se realizará un seguimiento mediante contacto telefónico/presencial desde el Hospital de Día de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Se planteará la realización de PCR tras resolución completa de la clínica.

5.2 Alta desde Urgencias con petición de PCR-SARS- CoV-2

Desde Urgencias, si se ha solicitado PCR de SARS-CoV-2 en neumonía comunitaria se puede plantear el alta hospitalaria si cumple las siguientes características:

- PSI I-II
- Edad<60 años, sin comorbilidad.
- Saturación >96% y frecuencia respiratoria <20rpm
- Test de marcha: orientativo, con reducción de 5 puntos de saturación tras caminar 50m

- Radiología con infiltrado unilobar.
- Analítica con leucocitos con desviación izquierda, linfocitos >1200, troponinas, LDH y transaminasas normales, dímero D<1.

Medicina Preventiva realizará el seguimiento de los test solicitados a estos pacientes e informará diariamente a enfermería del Hospital de Día de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, desde donde se realizará su seguimiento, inicialmente telefónico:

- SARS-CoV-2 negativo: seguimiento telefónico hasta día 7-10, control posterior en Atención Primaria.
- SARS-CoV-2 positivo:
  - Neumonía: seguimiento telefónico/presencial estrecho.
  - Sin neumonía pero con inmunodepresión severa: se contactará con su médico responsable (Hematología, Nefrología, Reumatología….) para seguimiento conjunto.