

GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR

ACTUACIÓN FRENTE A COVID19 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS Y PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS

VERSION DEL DOCUMENTO GENERAL V5 (22-04-2020)

VERSIONES DE DOCUMENTOS QUE COMPONEN EL DOCUMENTO

- RECOMENDACIÓN TERAPEÚTICA → RT-GETH-COV-2020-V5 (22-04-2020)
- HOJA DE RECOGIDA DE REGISTRO INICIAL V5→ ONLINE
- HOJA DE RECOGIDA DE REGISTRO COMPLEMENTARIO V5→ONLINE

ACTUALIZACIÓN a 22 de marzo de 2020

PROYECTO GEHT-COV-2020-01

RECOMENDACIÓN TERAPEÚTICA

Este documento esta generado en base a la evidencia científica <u>del momento en que se publica</u> y se modificará en función de los resultados y la experiencia que se vaya acumulando, la ultima versión del documento será publicada en el área de profesionales de la web del GETH y la actualización de esta recomendación se enviará a los profesionales a través de los cauces disponibles.

Los cambios realizados sobre la versión anterior están subrayados en color amarillo

GETH

Grupo de trabajo de complicaciones infecciosas y no infecciosas (GRUCINI) del Grupo Español de trasplante hematopoyético y terapia celular (GETH).

RECOMENDACIÓN TERAPEÚTICA

ACTUACIÓN FRENTE A COVID19 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS Y PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS

Autores

José Luis Piñana¹, Rodrigo Martino², Manuel Lizasoin³, Rafael de la Cámara⁴.

Revisores

Anna Sureda⁵, Carlos Solano⁶, José Antonio Pérez Simón⁷, Lourdes Vázquez¹³, Lucia López¹³, Ildefonso Espigado⁷, Mi Kwon⁸, Carmen Martínez⁹, Lucrecia Yáñez¹⁰, David Valcárcel¹¹, Marta González-Vicent¹², Julia Ruiz¹².

¹H. La Fe (Valencia), ² H. de la santa Creu i Sant Pau (Barcelona), ³ H. 12 de Octubre (Madrid), ⁴H. de la Princesa (Madrid), ⁵ICO H. D. Duran i Reynalds (Barcelona), ⁶H. Cínico de Valencia (Valencia), ⁷H. Virgen del Rocío (Sevilla), ⁸H. Gregorio Marañón (Madrid), ⁹H. Cliníc de Barcelona (Barcelona), ¹⁰H. Marques de Valdecilla (Santander), ¹¹H. Vall d' Hebrón (Barcelona), ¹²H. Infantil Niño Jesús (Madrid), ¹³H. Cínico de Salamanca.

- 1. JUSTIFICACIÓN
- 2. ANTECEDENTES
- 3. CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS EN TRASPLANTE
- 4. FACTORES DE RIESGO A CONSIDERAR
- 5. MEDIDAS DE AISLAMIENTO
- 6. PROGRAMA DE TRASPLANTE ALOGÉNICO, AUTÓLOGO Y TERAPIA CAR-T
- 7. POBLACIÓN DIANA PARA MUESTREO DE SARS-COV-2
- 8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ESTUDIOS ADICIONALES
- 9. FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19
- 10. ESTADO PROTROMBÓTICO-INFLAMATORIO DURANTE LA COVID-19
- 11. CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL
- 12. CONSIDERACIONES EN DONANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS
- 13. CRITERIOS DE CURACIÓN
- 14. RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN DE SARS-COV-2 DURANTE LA ENFERMEDAD
- 15. TRATAMIENTO DE SOPORTE, INTERACCIONES Y SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA
- 16. TRATAMIENTO ANTIVIRAL

PROPUESTA DE ESTUDIO RETROSPECTIVO

- 17. MATERIALES Y METODOS
- 18. CALENDARIO
- 19. ÉTICA Y MARCO REGULATORIO
- 20. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (anexo I)
- 21. DOCUMENTO LIVERPOOL DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS (anexo II)
- 22. INFORME SOBRE ESTRATEGIA DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DEL COVID-19 (anexo III)
- 23. RECOMENDACIONES DE TROMBOPROFILAXIS YTRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN PACIENTES CON COVID-19 (anexo IV)
- 24. RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DE ANTICOAGULACIÓN EN LA SITUACION ACTUAL DE EPIDEMIA POR CORONAVIRUS (anexo V)

1. JUSTIFICACIÓN

Dada la emergencia de la situación actual de pandemia por SARS-COV-2, declarada por la organización mundial de la salud (OMS) a fecha de 11/03/2020, junto con la situación de alerta declarada en España el 14/03/2020, se hace necesario disponer de una Recomendación Terapéutica para el diagnóstico y manejo de esta enfermedad en pacientes inmunodeprimidos como son los receptores de trasplante alogénico o autólogo de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), pacientes en terapia CAR-T y pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico y/o inmunosupresor. La presente Recomendación Terapéutica está basada en los conocimientos disponibles derivados de la experiencia acumulada en otros procesos similares (infecciones por virus respiratorios de la comunidad -VRC-) en esta población de muy alto riesgo. Por lo tanto el actual documento puede ser actualizado dinámicamente de acuerdo con la evidencia científica disponible. El presente documento estará vigente mientras dure la situación de pandemia pudiendo quedar inactivo en el momento en que el SARS-COV-2 se convierta en estacional o desaparezca de la circulación.

2. ANTECEDENTES

Los coronavirus humanos (HCoV) son un grupo de virus envueltos en cápsides que contiene RNA no segmentado, monocatenario y de sentido positivo. De los 4 géneros de coronavirus descritos, el gammacoronavirus y el deltacoronavirus infectan exclusivamente a animales, mientras que la mayoría de los alfacoronavirus y betacoronavirus afectan a humanos (1). Entre los siete HCoV conocidos que afectan a los humanos, HCoV-229E y HCoV-NL63 pertenecen al Alphacoronavirus, mientras que HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 pertenecen al linaje A, el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus humano (SARS-CoV) y el nuevo coronavirus (SARS -CoV-2) al linaje B, y síndrome respiratorio de Oriente Medio-HCoV (MERS-HCoV) al linaje C, todos del grupo de los Betacoronavirus (2).

Los brotes anteriores de HCoV zoonóticos como SARS-CoV (3) (4) (5), MERS-CoV (6) y el actual de SARS-CoV-2 (7) (8) respaldan que este género virus podría ser uno de los virus que evoluciona más rápidamente debido a su alta tasas de sustitución de nucleótidos del genoma y recombinaciones (9). Sin embargo, los HCoV estacionales (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) circulan globalmente en la población humana durante décadas y, aunque contribuyen en aproximadamente un tercio de las infecciones por resfriado común en humanos (10), su efecto no parece tan severo como los brotes zoonóticos de HCoV.

3. CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS EN TRASPLANTE

La epidemiología de los VRC en receptores alo-TPH va paralela a la de la población general (11). Sin embargo, estas infecciones respiratorias tienen un comportamiento particular en pacientes inmunodeprimidos, caracterizándose por cuadros clínicos más severos, con excreción viral más prolongada, tasas más altas de progresión del tracto respiratorio superior (TRS) al inferior (TRI) y tasas de mortalidad más altas (12) (13) (14). En la actualidad no existen datos publicados del efecto de SARS-COV-2 en pacientes inmunodeprimidos, pero teniendo en cuenta los datos disponibles en la actualidad, en la población general, es esperable que el SARS-COV-2 pueda ser particularmente severo en pacientes inmunodeprimidos, y especialmente en aquellos que hayan recibido un alo-TPH.

4. FACTORES DE RIESGO A CONSIDERAR

Actualmente se conocen los factores de riesgo de severidad y mortalidad de los VRC en pacientes alo-TPH. La gran mayoría de los factores de riesgo identificados son comunes y aplicables a la gran mayoría de los VRC estacionales que conocemos hasta el momento. En particular, la linfopenia < 500 celulas/microL, la neutropenia <500 celulas/microL, la utilización de fármacos inmunosupresores (especialmente el uso de corticoides), la presencia de signos y/o síntomas de enfermedad de injerto contra receptor (EICR) aguda y crónica en el momento de la infección, la hipogamaglobulinemia, la edad avanzada y el momento en el que se presenta la infección con respecto al tiempo transcurrido desde el trasplante son elementos extremadamente útiles para predecir el riesgo de severidad y mortalidad de los VRC en pacientes receptores de alo-TPH (15). En este sentido, la escala de riesgo llamada "immunodeficiency scoring index" (ISI) desarrollada por investigadores del MD Anderson de Houston (USA) ha demostrado en varias cohortes y diferentes tipos de VRC (incluyendo los HCoV estacionales) su capacidad predictiva de progresión a TRI y mortalidad en receptores alo-TPH (11) (16) (17) (18) (19).

Por ello se propone la utilización de esta escala de riesgo de cara a estratificar e identificar a los receptores de alo-TPH con COVID19 que podrían beneficiarse de una intervención terapéutica. Pudiendo asignar puntos adicionales a variables como linfopenia <500 celulas/microL, hipogamaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o trasplante reciente (<6 meses).

Immunodeficiency Scoring Index (ISI)

- Neutros en SP <0.5 x109/I (3pts)
- Linfos en SP <0.2 x109/I (3pts)
- Age ≥40 y (2pts)
- Myeloablative conditioning regimen (1pt)
- GVHD (acute or chronic, 1pt)
- Corticosteroids (1pt)
- allo-HSCT < a 30 días (1pt)

Risk index

- Bajo riesgo (0-2)
- Riesgo moderado (3-6)
- Alto riesgo (7-12)

Variables incluidas en el "immunodeficiency scoring index".

Según los datos retrospectivos publicados hasta la fecha con VRC estacionales la mortalidad reportada en pacientes alo-TPH cuando hay afectación de vías bajas es del 16% al 57% (incluyendo rinovirus, virus respiratorio sincitial, virus influenza, virus parainfluenza, metapneumovirus y HCoV estacionales) (20). Del mismo modo el SARS-COV-2 parece tener un comportamiento agresivo (alto riesgo de ingreso en UCI, ventilación mecánico y muerte) en > 70% de los pacientes oncológicos (21). Sin embargo, cuando se implementa un programa de muestreo prospectivo de VRC a receptores de alo-TPH con síntomas respiratorios iniciales, con el fin de iniciar un tratamiento antiviral y/o de soporte precoz, la mortalidad disminuye significativamente siendo del 7% en casos de afectación de vías bajas (20). Por lo tanto, es extremadamente recomendable el muestreo activo ante la mínima sospecha de infección respiratoria en pacientes inmunodeprimidos.

5. MEDIDAS DE AISLAMIENTO

 Se seguirán estrictamente las recomendaciones de aislamiento proporcionadas por el ministerio de sanidad de cara a la atención de pacientes (con independencia de la presencia de síntomas respiratorios), la toma de muestras respiratorias y la realización de cualquier otra técnica diagnóstica requerida (incluyendo aspirados y/o biopsias de médula ósea) en pacientes oncohematológicos con o sin SARS-COV-2.

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm

- Es aconsejable que no haya cuidadores o familiares con el paciente oncohematologíco cuando este esté ingresado por cualquier otro motivo, salvo en pediatría o por fuerza mayor. Las visitas de familiares o del entorno familiar a los centros hospitalarios quedarían prohibidas hasta que el cuadro de pandemia no esté resuelto (desaparición del virus). Si por fuerza mayor fuera necesario disponer de un cuidador en el momento del episodio de infección por SARS-COV-2 es conveniente que el mismo no tenga síntomas respiratorios y que se muestree al cuidador de forma semanal. El cuidador deberá cumplir con las medidas de aislamiento estricto (gotas y contacto) mientras esté en la misma habitación que el paciente. En caso de positividad, el acompañante deberá abandonar el hospital y seguir vigilancia en domicilio.
- Los cuidadores que por extrema necesidad deban de estar a cargo del paciente deberán evitar al máximo salir de las habitaciones. Se recomienda que ningún familiar utilice las zonas comunes de la sala ni del hospital.
- Todo el personal sanitario: Uso de mascarilla quirúrgica, bata verde y guantes para entrar en cualquier habitación, independientemente del nivel de aislamiento establecido.
- Papel de la presión de aire en las habitaciones de hematología:
 - En caso de tener que asumir la hospitalización de pacientes oncohematológicos con COVID-19, se recomienda el ingreso en habitaciones convencionales (sin presión positiva), pero siempre sería preferible con **presión NEGATIVA** especialmente en casos de realización de procesos que generen aerosoles a partir de las secreciones respiratorias del paciente, ya sea por tos intensa o, sobre todo, al realizar procedimientos respiratorios en que se generen estos aerosoles.
 - No se debe ingresar pacientes con SARS-COV-2 en habitaciones con presión positiva.
- Sospecha de brote nosocomial por COVID 19 en la sala de hematología. El brote nosocomial (BN), definido como aquel que se desarrolla en el paciente hospitalizado y que no estaba presente, ni dentro del periodo de incubación, en el momento del ingreso, es un motivo de preocupación en salas de hospitalización destinadas para pacientes altamente inmunosuprimidos. Si a pesar de seguir estrictamente las medias de prevención de la transmisión, por parte del personal sanitario y familiares (que por extrema necesidad deban acompañar al paciente), se detectan casos positivos en la sala de hospitalización de forma inesperada (SARS-COV-2 negativo pre ingreso y desarrollo de síntomas tras >7 días del ingreso con detección de SARS-COV-2) es obligado descartar la posibilidad

de un brote nosocomial. Ante esta situación se recomienda contactar con el servicio de preventiva y valorar la idoneidad de testar a todo el personal sanitario que tenga contacto con pacientes, a los mismos pacientes y familiares cada 7 días hasta que se resuelva el brote.

- Teniendo en cuenta los 3 eslabones necesarios para la aparición de cualquier brote nosocomial (agente, mecanismo de transmisión y huésped susceptible) extremaremos las medidas para interrumpir esta cadena. Algunas de estas medidas irán dirigidas entre la fuente y el mecanismo de transmisión, como la eliminación del foco de contagio si fuera posible. Desinfección de equipos potencialmente contaminados, zonas comunes, habitaciones implicadas, zonas de trabajo del personal, zonas de preparación de medicación, lavabos comunes, etc. El personal sanitario que de positivo deberá ser remitido a riesgos laborales y retirado de su puesto. Evitar la presencia de familiares durante la hospitalización. En la medida de lo posible buscar otra ubicación en el hospital a los pacientes afectados (Zonas COVID19 habilitadas).
- Otras medidas irán destinadas a interrumpir la cadena entre el mecanismo de transmisión y el huésped: Seguimiento estricto por parte de todo el personal sanitario de las medidas de aislamiento. Limpieza y desinfección general de la unidad que incluye el cierre de la unidad para su limpieza y desinfección si el brote no se controla

6. PROGRAMA DE TRASPLANTE ALOGÉNICO, AUTÓLOGO Y TERAPIA CAR-T

Cada centro hospitalario tendrá que evaluar su capacidad asistencial y nivel de ocupación de camas de acuerdo con los datos epidemiológicos que se vayan reportando por las autoridades sanitarias de cada comunidad y de cada centro.

Se aconseja que todo aquel procedimiento que no sea estrictamente urgente se posponga durante 4-6 semanas (pudiéndose alargar dicho periodo de forma dinámica). En caso de posponer estas terapias el responsable de cada patología deberá decidir la actitud a seguir para mantener al paciente con la enfermedad controlada durante ese periodo siempre valorando el riesgo/beneficio.

7. POBLACIÓN DIANA PARA MUESTREO DE SARS-COV-2

 Todo receptor de alo-TPH, receptores de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, receptores de terapia CAR-T, pacientes oncohematológicos antes del inicio o que estén bajo tratamiento con quimioterapia intensiva, con neutropenia y/o que vayan a recibir o hayan recibido fármacos que produzcan linfopenia (fludarabina, ATG, alentuzumab, ciclofosfamida, ifosfamida, etc), que presenten síntomas respiratorios de vías altas y/o bajas (con o sin fiebre asociada) deberán ser muestreados mediante panel de PCR multiplex para VRC y SARS-COV-2 en el hospital.

- Es importante que los pacientes oncohematológicos en tratamiento activo y que tengan síntomas no se queden en casa y puedan acceder al centro hospitalario para poder muestrear y evaluar signos/síntomas y/o la necesidad de ingreso hospitalario. Los pacientes oncohematológicos con síntomas respiratorios deberán seguir la ruta/circuitos previstos en cada centro, intentando evitar las zonas habituales de paso de hospital de día con otros pacientes hematológicos.
- En todos los pacientes que vayan a recibir estos procedimientos y que presenten síntomas respiratorios (con o sin fiebre asociada) antes del inicio del tratamiento de su enfermedad debe descartarse la presencia de SARS-COV-2. En caso de positividad se recomienda posponer el tratamiento de su enfermedad hematológica hasta la negativización en la medida en que sea posible y según la urgencia valorar administrar tratamiento antiviral para acelerar la resolución del cuadro.
- Dada la actual incidencia actual de SARS-COV-2 y el estado prolongado de incubación hasta el desarrollo de síntomas (de 1-14 días) se recomienda el muestreo de SARS-COV-2 en pacientes asintomáticos antes del inicio del tratamiento/ingreso hospitalario. Se deberá tener un especial cuidado en la anamnesis insistiendo en la presencia de síntomas en las semanas previas de cara a una correcta interpretación del resultado. Si el paciente ha pasado un cuadro catarral y en la fase asintomática se detecta SARS-COV-2 es posible que el cuadro ya se haya resuelto y estemos detectando una infección pasada. Este muestreo, sin embargo, queda supeditado a la política impuesta por cada centro a lo largo de la pandemia, y en la actualidad (22/3/2020) se desconoce la utilidad de esta medida.
- En caso de que se detecte una situación de potencial brote epidémico por SARS-COV-2 en pacientes ingresados en la sala de hematología sin sospecha inicial (i.e. paciente sin síntomas, en tratamiento de su enfermedad de base que durante la neutropenia presenta neumonía y se detecta de forma inesperada el SARS-COV-2 en muestra respiratoria), se valorará el muestreo de SARS-COV-2 puntual en todos los pacientes ingresados en dicha sala y al personal sanitario a cargo de la sala. En caso de detección de más casos y/o en personal sanitario contactar inmediatamente con los servicios de infecciosas, preventiva y riesgos laborales.

8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ESTUDIOS ADICIONALES

- Se considera diagnóstico de COVID19 (enfermedad desarrollada por SARS-COV-2) la presencia de síntomas respiratorios (congestión nasal, rinorrea, sinusitis, otitis, faringo-amigdalitis, tos, traqueobronquitis, bronquiolitis, neumonía y/o fiebre sin foco) junto con la detección de SARS-COV-2 en muestras de vía aérea superior y/o inferior mediante técnicas de PCR.
- En pacientes con tos y/o expectoración o con auscultación patológica en campos pulmonares se recomienda la realización de TAC de tórax preferente aunque la radiografía simple no muestre alteraciones. En caso de detectar imágenes patológicas valorar la necesidad de broncoscopia para lavado broncoalveolar si se sospecha otra etiología. La realización de la broncoscopia es un procedimiento de muy alto riesgo de contagio al personal que lo realiza. EL TAC tiene una elevada sensibilidad en la detección de COVD-19, en varios estudios superior y anterior a la PCR del virus (22) (23).
- La determinación de anticuerpos IgG e IgM frente a SARS-CoV-2, ya disponible en varios centros, tiene un valor limitado en la fase aguda de la enfermedad. No obstante puede ser de ayuda en casos con PCR negativa e imagen radiológica compatible con COVID. El patrón clásico de aparición primero de IgM y posteriormente IgG parece no objetivarse en algún estudio (24).
- Las pruebas de detección antigénica están escasamente disponibles en los centros y dados los problemas de sensibilidad de estas (25) su papel en el manejo en la práctica es incierto.

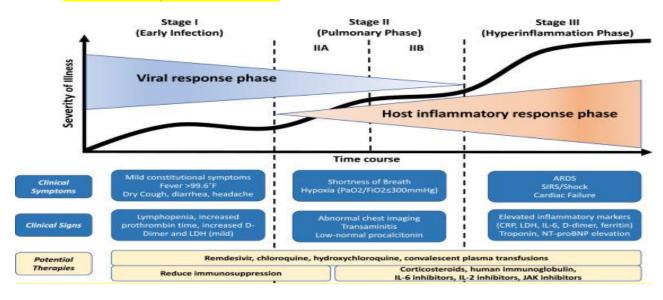
Recientemente se ha publicado un informe del Instituto Carlos III (26), en el que se analizan la fiabilidad de cinco técnicas rápidas de COVID-19 (dos técnicas de detección de antígenos y 3 de anticuerpos), todas ellas con marcado CE, con sensibilidad de >83% y especificidad de >95% según los estudios presentados por los fabricantes (ANEXO III). Los resultados del análisis mostraron que la sensibilidad de los tests de antígenos (25% y 58%) podría ser inferior a la de anticuerpos (58% a 64%), sobre todo en fases avanzadas de la infección, lo que es similar a lo observado en otras infecciones virales, donde los test de antígenos son de utilidad diagnóstica limitada. En pacientes que llevan más de 7 días de evolución de COVID-19, la sensibilidad de la detección de anticuerpos asciende a más de 75%.

Obviamente, estos datos hacen referencia a pacientes no inmunosuprmidos, y en receptores de aloTPH sin duda su sensibilidad será distinta, y en general menor para la serología, pero puede que sea superior para la detección antigénica en ANF.

9. FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19

Recientemente se ha propuesto una clasificación de las diferentes fases evolutivas de la COVID-19 con elementos clínico-biológicos, terapéuticos y de resultados bien diferenciados y que se resumen en 3 estadios (ver figura 1) (27).

- Estadio 1: Esta fase va desde el contagio hasta el inicio de síntomas. En esta fase los síntomas podrían venir determinados por la presencia de receptores ACE2 en el organismo (especialmente expresados en vías respiratorias, intestino delgado y sistema endotelial vascular). Por ello predomina la sintomatología constitucional, Fiebre, tos seca, diarrea, cefalea, alteraciones gusto y olfato. Frecuentemente se observa en esta fase la Linfocitosis o inicio linfopenia, aumento de PCR, tiempo de protrombina, Dímeros-D y LDH. En esta fase el tratamiento irá dirigido a preservar la inmunidad y reducir la replicación viral.
- Estadio 2: En este estadio predomina la afectación pulmonar con infiltrados pulmonares (bilaterales), sin hipoxemia (fase IIA) o con hipoxemia (PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg) (fase II B), elevación de transaminasas, procalcitonina normal o baja y profundización de la linfopenia. Durante esta fase es cuando generalmente el paciente es ingresado para tratamiento de soporte y observación. El virus sigue replicándose en el aparato respiratorio y es cuando aparecen los primeros signos de respuesta inmune frente al virus generando inflamación. En esta fase el tratamiento irá dirigido a preservar la inmunidad (fase II A) y reducir la replicación viral. Mientras que el control de la inflamación será más importante cuando aparezcan los primeros signos/síntomas de hipoxia (fase II B).
- Estadio 3: A esta fase llegaran una minoría de pacientes. Se produce un síndrome de hiperinflamación sistémica extra pulmonar pudiendo afectar a cualquier órgano de la economía. En función de su severidad y duración puede aparecer el síndrome hemofagocítico, SDRA y fallo multiorgánico. Los marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial o coagulación (LDH, Ferritina, PCR, IL-6, Dimeros-D, Pro-BNP, Trop-T) suelen estar muy elevados. En esta fase el tratamiento se priorizará el control de la respuesta inflamatoria.



10. ESTADO PROTROMBÓTICO-INFLAMATORIO DURANTE LA COVID-19

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen un mayor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), en especial aquellos ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) (28). Durante la

fase de inflamación de la COVID-19 aparece la elevación del dímero D y fibrinógeno. También se observa frecuentemente alargamiento del tiempo de protrombina y del tromboplastina parcial activado (TP y TTPa, respectivamente) junto con descenso de fibrinógeno. El desarrollo de coagulación intravascular diseminada se asocia a mayor mortalidad por COVID-19 en particular en aquellos pacientes que no recibieron anticoagulación profiláctica (29). La trombocitopenia es menos frecuente y generalmente leve (recuento de plaquetas 100-150x10⁹/ml). El mecanismo por el cual se produce un estado pro-coagulante durante la COVID-19 no se conoce todavía. Diversos investigadores sugieren que el mecanismo es multifactorial incluyendo la respuesta inflamatoria similar a la que ocurre durante la sepsis, el estasis producido durante el encamamiento en el paciente crítico y el daño endotelial directo posiblemente producido por la lesión de los receptores ACE2 producidos directamente por el virus. El daño endotelial produciría una disfunción generalizada de las propiedades fisiológicas del endotelio (antiagregacion, fibrinólisis y vasodilatación), lo cual podría justificar el aumento del riesgo trombótico tanto arterial como venoso (30). Un estudio reciente en el que se incluyeron 184 pacientes con COVID-19 y neumonia ingresados en UCI mostró una incidencia de eventos tromboembólicos del 31% (arteriales 4%, venosos del 27%) (31). Varios estudios con series de casos apuntan a que puede ser una complicación frecuente (32). Otro estudio sugiere que la COVID-19 aumenta el riesgo de trombosis y sangrado (33).

Estas observaciones han incrementado el interés en el uso de heparina durante la COVID-19. En un estudio retrospectivo con 449 paciente con COVID-19 severa (definida como frecuencia respiratoria >30, sat O2 <93% y PaO2/FiO2 ≤300 mmHg) se observó un beneficio en términos de reducción de mortalidad en aquellos pacientes que recibieron heparina y que presentaban un "sepsis induced coagulopathy" (SIC) score >4 (figura 2) (29).

La ASH recomienda profilaxis con heparina de bajo peso o fondaparinux en todos los pacientes hospitalizados con COVID a menos que el paciente se considere que está en riesgo aumentado de sangrado (34).

Recientemente la SETH (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia) ha publicado unas recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 (28) (ANEXO IV). Según estas recomendaciones la instauración del tratamiento debe ser de forma precoz desde el servicio de urgencias en todo paciente hospitalizado y valorando según factores de riesgo trombótico y hemorrágico al paciente ambulatorio que no requiere ingreso. La indicaciones de profilaxis se dividen entre aquellos pacientes que presentan factores de mayor riesgo de trombosis vs los que no, pacientes ambulatorios no ingresados previamente en hospital, embarazo y puerperio, tratamiento de TEP, y manejo de los pacientes previamente en tratamiento antitrombótico (ver propuesta, punto 14.3.1).

En las presentes guías adoptamos las recomendaciones de la SETH (28) en cuanto a profilaxis y manejo antitrombóticos en pacientes con COVID-19 (ver propuesta).

Para pacientes con pesos extremos o en insuficiencia renal, obviamente se recomienda solicitar apoyo a la unidad de hemostasia de cara a valorar la necesidad de monitorización y ajuste de dosis de la HBPM para limitar la sobredosificación y riesgo de sangrado.

Figura 2. Escala de riesgo de coagulopatía inducida por sepsis (35)

Category	Parameter	0 point	1 point	2 points
Prothrombin time	PT-INR	≦ 1.2	>1.2	>1.4
Coagulation	Platelet count (×10 ⁹ /L)	<u>≥150</u>	<150	<100
Total SOFA	SOFA four items	0	1	<u>≧2</u>

Diagnosed as sepsis-induced coagulopathy when the total score is 4 or more with total score of prothrombin time and coagulation exceeding 2. Total SOFA is the sum the four items (respiratory SOFA, cardiovascular SOFA, hepatic SOFA, renal SOFA). The score of total SOFA is defined as 2 if the total score exceeded 2. INR, international normalisation ratio; PT, prothrombin time; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

11. CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Indicaciones de inicio de tratamiento antiviral en pacientes sintomáticos

• Receptores de alo-TPH sintomáticos que cumplan las siguientes condiciones:

Afectación exclusiva de vías altas:

- ISI moderado-severo (> 2 puntos)
- ISI de bajo riesgo en los primeros 6 meses tras alo-TPH
- Pacientes con ISI de bajo riesgo más allá de los primeros 6 meses si presentan signos/síntomas de EICR crónica que requiera tratamiento inmunosupresor activo.

Afectación de vías bajas (de laringe a alveolo):

- En todos los casos
- Receptores de trasplante autólogo:

Afectación exclusiva de vías altas:

- Durante los primeros 6 meses del trasplante
- Linfopenia <500 celulas/microL

Afectación de vías bajas (de laringe a alveolo):

- En todos los casos
- Receptores de terapia CAR-T:

Afectación exclusiva de vías altas:

- Durante los primeros 3-6 meses del CAR-T
- Linfopenia <500 celulas/microL

Afectación de vías bajas (de laringe a alveolo):

- En todos los casos
- Pacientes oncohematológicos:

Afectación exclusiva de vías altas:

- Pacientes con neutropenia y/o linfopenia <500 celulas/microL
- En aquellos que precisen iniciar y/o continuar urgentemente con su tratamiento quimioterápico

Afectación de vías bajas (de laringe a alveolo):

- En todos los casos

Actitud respecto al inicio del tratamiento oncohematológico

Para los pacientes oncohematológicos sintomáticos o asintomáticos en los que se detecte el SARS-COV-2 en muestras respiratorias se recomienda, si es posible, retrasar el inicio de la terapia hasta resolución del cuadro.

En aquellos pacientes SARS-COV-2 positivo en los que sea arriesgado o inacecptable retrasar los tratamientos con quimioterapia o agentes biológicos se recomienda lo siguiente:

- 1) si no hay síntomas o si hay afectación exclusiva de vías respiratorias superiores, iniciar tratamiento antiviral para intentar evitar la progresión y acortar la duración del proceso (a valorar individualmente según la enfermedad hematológica, si es ingresado o en domicilio)
- si el tratamiento oncohematológico no se puede demorar en absoluto, administrarlo junto al tratamiento antiviral para intentar evitar la progresión y acortar la duración del proceso, con independencia de la presencia de síntomas respiratorios y teniendo en cuenta las posibles interacciones medicamentosas.

En aquellos pacientes con SARS-COV-2 positivo en los que sea arriesgado retrasar el alo-TPH, auto-TPH, o CAR-T se recomienda iniciar tratamiento antiviral para intentar evitar la progresión y acortar la duración del proceso (a valorar individualmente si es ingresado o en domicilio).

12. CRITERIOS DE CURACIÓN

Se considera curación del episodio la desaparición de todos los síntomas respiratorios y alteraciones funcionales y/o analíticas derivadas del episodio de infección por SARS-COV-2. Aunque no se precise confirmación de la eliminación del virus en vías respiratorias, heces y orina mediante PCR, estas determinaciones pueden ser muy útiles para determinar el estado de excreción del virus de cara a seguir con medidas de aislamiento y limitar así la posibilidad de nuevos contagios en el núcleo familiar.

13. CONSIDERACIONES EN DONANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Dado que se ha detectado SAR-COV-2 en sangre de pacientes infectados y aunque no se ha reportado ningún caso de transmisión por vía sanguínea es importante considerar el riesgo de contagio a través de progenitores hematopoyéticos en pacientes receptores de trasplante.

En este sentido se recomienda muestrear para SAR-COV-2 a todos los donantes antes de proceder a la movilización/extracción de progenitores.

- En casos positivos para SAR-COV-2 se desaconseja la utilización de ese donante hasta que no quede resuelto por completo el cuadro y no se detecte SAR-COV-2 en muestra respiratoria y sangre (2 determinaciones negativas separadas por 7 días).
- Valorar la opción de criopreservación de progenitores hematopoyéticos en donantes asintomáticos con PCR negativa para SARS-COV-2 antes de iniciar el acondicionamiento en el receptor de cara a valorar la presencia de síntomas respiratorios durante la movilización/extracción. En caso que de que el donante inicie síntomas respiratorios justo antes de la extracción y sea positivo para SAR-COV-2 descartar la extracción y valorar posibles donantes alternativos.
- Tener identificados potenciales donantes alternativos (haplo-idénticos) como backup.

14. RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN DE SARS-COV-2 DURANTE LA ENFERMEDAD

- La monitorización de respuesta a COVID19 será principalmente clínico/radiológica. No obstante, parece razonable recomendar los siguientes estudios:
- Determinación de VRC y SARS-COV-2 mediante PCR en muestras respiratorias de vías altas y/o esputo
 en el momento de resolución de los síntomas. En caso de positividad persistente pese a resolución de
 síntomas es importante seguir con las recomendaciones de aislamiento tanto en el hospital como en
 domicilio. Valorar si se precisa repetir el muestreo semanalmente hasta documentar negativización.

- Determinación de IL6 antes del inicio de inhibidores de IL6 y tras resolución del síndrome de liberación de citoquinas. Monitorizar parámetros de inflamación como PCR, dimero D y ferritina semanalmente si es posible.
- En caso de no poder realizarse la monitorización por problemas logísticos valorar congelar todas las muestras obtenidas para posteriores determinaciones y/o estudios de confirmación.

15. TRATAMIENTO DE SOPORTE, INTERACCIONES Y SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA

- Iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro en pacientes con fiebre y sospecha de sobreinfección bacteriana.
- Iniciar tratamiento antifúngico dirigido en caso de sospecha firme de enfermedad fúngica asociada
- Administración de gammaglobulinas poliespecificas. Valorar en cada caso el beneficio de administrar gammaglobulina 0.5 mg/kg/semanal en especial en aquellos pacientes con hipogammaglobulinemia <350 mg/dl.
- Monitorizar niveles de inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) a las 24h tras iniciar el tratamiento antiviral frente a SARS-COV-2 (alto riesgo de interacciones medicamentosas) y ajustar dosis cada 48h hasta conseguir niveles estables en dos determinaciones consecutivas de 48h de separación.
 Tras la suspensión del tratamiento antiviral proceder de la misma forma. Consultar documento anexo de interacciones de antivirales y el resto de fármacos (documento Liverpool).
- Prevención del síndrome de liberación de citocinas-ditress respiratorio:

En algunos casos de COVID19 en China parece que la utilización de inhibidores de IL6 permitió evitar una respuesta inmune a la infección exagerada lo que podría reducir la necesidad de traslado a UCI. Se deja a criterio médico la utilización de dichos fármacos.

- o Extraer muestra para determinación de IL6 antes de iniciar el fármaco.
- Considerar Tocilizumab (ver sección de fármacos).
- Si no hubieran existencias de tocilizumab se podría utilizar siltuximab dosis única de 11 mg/Kg
 iv. (Vigilar interacciones con fármacos sustratos de CYP450).

16. TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Se recomienda el contacto estrecho, manejo conjunto y colaboración fluida (en la medida de sus posibilidades) con la unidad de enfermedades infecciosas, medicina interna, microbiología, servicio de medicina preventiva y el servicio de farmacia hospitalaria de cada centro y en cada caso.

En cuanto se dispongan de resultados preliminares de los Ensayos Clínicos de tratamiento frente a SARS-COV-2 todas las recomendaciones descritas en el presente documento serán susceptibles de modificación.

La AEMPS anima a canalizar el uso de medicamentos frente a SARS-COV-2 a través de estudios clínicos que permitan generar conocimiento.

16.1.- Posibles terapias para el COVID-2

El SARS-COV-2 codifica para proteínas no estructurales como la 3-quimotripsina proteasa (3-chymotrypsinlike protease, -3CL protease-), la proteasa tipo papaína (papain-like protease), helicasa y la polimerasa RNA dependiente); proteínas estructurales (spike glycoprotein); y proteínas accesorias. Las cuatro proteínas no estructurales son enzimas fundamentales en el ciclo replicativo del virus, y la glicoproteína spike es indispensable para la interacción de virus-célula y posterior entrada a la célula. Estas 5 proteínas se consideran dianas antivirales atractivas (36).

Actividad in vitro

A nivel in vitro, el remdesivir y la cloroquina son los compuestos con mayor actividad frente a aislamientos clínicos de SARS-COV-2 de los 7 compuestos estudiados recientemente (5 aprobados por la FDA: ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, y cloroquina fosfato; dos antivirales de amplio espectro no autorizados: remdesivir y el favipiravir) (37) (tabla 1). Tanto el remdesivir como la cloroquina inhiben al SARS-COV-2 a concentraciones nanomolares y tienen un elevado índice de selectividad. Estos datos destacan por encima de todos los agentes estudiados.

En un estudio in vitro se comparó la cloroquina fosfato con la hidrocloroquina (38). Ambas mostraron una citotoxicidad (CC50) similar pero la cloroquina fosfato mostró mayor actividad (EC50) que la hidroxicloroquina a diversas cargas virales, por lo que el índice selectivo (CC50 /EC50) fue mayor para la cloroquina fosfato. Estos datos sugieren una mayor actividad de la cloroquina fosfato frente al SARS-CoV-2.

En un pequeño estudio prospectivo, no randomizado, el tratamiento con hidroxicloroquina mostró tener actividad antiviral al conseguir una significativa mayor tasa de negativización de la PCR en exudado nasofaríngeo comparado con no tratamiento (39).

No obstante en otro estudio comparativo de la actividad in vitro de la hidroxicloroquina vs cloroquina (40), se observó una mayor actividad de la hidrocloroquina. La EC50 a las 48 horas fue de 0.72 μM para la hidroxicloroquina y de 5.47 μM para la cloroquina. Cabe señalar que esta EC50 para la cloroquina es claramente superior a la encontrada en el estudio de Wang et al (37), siendo los valores de hidroxicloroquina similar a los de la cloroquina en este estudio. Empleando un modelo de simulación farmacocinético matemático y basándose en el ratio predicho de concentración libre pulmonar simulada / EC50, proponen la siguiente posología de hidroxicloroquina: 400 mg/12h el primer día seguido de 200 mg/12h por 4 días, lo que obtiene mejores niveles y antes que un régimen de cloroquina de 500 mg cada 12h (40). Siendo interesante estos datos, son contrarios a los encontrados en otros dos estudios in vitro previos (38) (37).

	ribavirina	penciclovir	favipiravir	nafamostat	nitazoxanida	remdesivir	cloroquina
EC50*	109.5 μΜ	95.96 μΜ	61.88 μΜ	22.50 μΜ	2.12 μΜ	0.77μΜ	1.13 μΜ
SI**	>3.65	>4.17	>6.46	>4.44	>14.44	>129.87	>88.50

Actividad in vitro (EC50 a las 48h post infección) y índice de selectividad, en células Vero E6, de varios compuestos (datos de Wang et al, 2020) (37)

Los 3 análogos nucleósidos (ribavirina, penciclovir, favipiravir) requieren altas concentraciones para inhibir in vitro al SARS-COV-2, con índices de selectividad bajos. Sin embargo, dado que el favipiravir mostró en un modelo animal alta actividad protectora frente al virus del Ebola pese a que su EC50 era también elevada (61.88 µM), parece razonable seguir estudiando este antiviral para SARS-COV-2 (37).

Se comentan a continuación los que por actividad in vitro y disponibilidad son los más prometedores.

16.1.1. Remdesivir (GS- 5734)

Es un análogo nucleósido que se incorpora a las cadenas de RNA en síntesis provocando su terminación precoz (41).

El remdesivir puede ser el mejor candidato de todos los compuestos disponibles para el tratamiento del COVID-19 por varios motivos, si bien los autores de esta guía reconocen su sesgo a favor de este antivírico. Sin embargo, ya existe experiencia clínica en el tratamiento de enfermedades virales graves, como el ébola habiendo llegado para este virus a un ensayo clínico randomizado de fase III (42). Si bien en el

^{*}EC50: concentración efectiva 50% (half-maximal effective concentration)

^{**}SI: índice de selectividad (es el resultado de dividir la concentración citotóxica 50 entre la concentración efectiva 50%).

virus del Ebola el remdesivir no mostró eficacia sí que mostró ser un antiviral seguro en los 175 pacientes tratados. Tanto in vitro como en modelo animal de infección por MERS-CoV, el remdesivir mostró ser más eficaz que la combinación de Lopinavir/Ritonavir combinado con interferón- β (43). Hay un caso de tratamiento exitoso de un paciente americano (44). El remdesivir mostró ser eficaz en la prevención y tratamiento del MERS-CoV en modelo animal de macacos (45).

Se ha publicado la experiencia del uso compasivo de remdesivir en 53 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 (46). El estudio es descriptivo, no comparativo con un corto seguimiento (mediana de 18 días) con varios problemas de diseño y análisis (47). Una de las críticas es el comienzo tardío del tratamiento, una mediana de 12 días tras el inicio de los síntomas (rango intercuartílico 9 a 15). Tampoco se analizó el impacto del tratamiento sobre la replicación antiviral. A los 28 días de iniciar el tratamiento se observó una mejoría en la necesidad de oxigenoterapia en el 68% de los pacientes. Al no tener grupo control la valoración de la toxicidad es incierta. Un 60% de los pacientes tuvieron efectos adversos, y un 23% tuvieron efectos adversos graves. Este estudio no aclara ni la eficacia ni la toxicidad del fármaco en el tratamiento del COVID-19. Sin embargo, los resultados sugieren que el remdesivir CARECE de las toxicidades más clínicamente relevantes en receptores de un aloTPH, como la nefrotoxididad, la hepatotoxicidad, las alteraciones electrolíticas, la sinteracciones farmacológicas ni la mielotoxicidad.

Actualmente hay en marcha varios ensayos fase III vs placebo en pacientes con enfermedad moderada (NCT04252664, NCT04292730) o severa (NCT04292899; NCT04257656) por SARS-COV-2, que se espera se terminen para abril 2020. En España hay un fase III autorizado el 11-3-20 en varios centros (IDENTIFICADOR: 2020-000841-15, COD. PROTOCOLO: GS-US-540-5773) (48).

El remdesivir viene vehiculizado con el sulfobutiléter betaciclodextrina sódica (SBECD). Al igual que en otros medicamentos que llevan este vehiculizante (voriconazol iv, por ejemplo), se produce acumulación del excipiente SBECD en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min). Es por ello que entre los criterios de exclusión en los ensayos fase III con remdesivir se incluye un aclaramiento de creatinina <30 mil/min o <50 mil/min (dependiendo de los ensayos).

16.1.2. Cloroquina

La séptima versión de la guía oficial China se publicó el 6-3-2020, y en ella se recomienda la cloroquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 entre 18-65 años, a la dosis de 500 mg/12h (41).

La cloroquina/hidrocloroquina pese a ser uno de los fármacos más prometedores para el SARS-CoV-2 no está exenta de riesgos y polémica. Pese a su actividad in vitro frente a varios virus, hasta el momento presente la cloroquina/hidroxicloroquina no ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de ninguna infección aguda vírica (49) (50). De hecho en el caso del Chikungunya, en un estudio randomizado con cloroquina vs placebo, no se encontró mejoría frente a placebo en la fase aguda de la enfermedad pero sí que se asoció de forma paradójica a más artralgia crónica a los 200 días post enfermedad (51).

Existen varias formulaciones de cloroquina, la más empleadas son el difosfato de cloroquina (Resorchin®) y la hidroxicloroquina (Dolquine®). La utilizada en China ha sido el fosfato de cloroquina (52).

La cloroquina tiene un espectro antiviral amplio incluido frente a SARS-COV-2 (53) (54). Bloquea la infección mediante el aumento del PH endosomal, interfiriendo en la entrada del virus a la célula y en su replicación una vez dentro de la célula (37). La cloroquina tiene un efecto inmuno-modulador que puede contribuir a su efecto antiviral. La EC90 de la cloroquina frente al SARS-COV-2 es de 6.90 µM, concentración que es alcanzable en plasma empleando 500 mg (37). La EC50 y EC90 del SARS-COV-2 para la cloroquina está dentro de los niveles que se obtienen en plasma con en el tratamiento con cloroquina (54).

En China el fosfato de cloroquina se ha estudiado en numerosos ensayos clínicos, habiéndose tratado más de 100 pacientes (febrero 2020) y está actualmente incluida en la guía oficial de tratamiento de COVID-19 en China (52) (55). El tratamiento con fosfato de cloroquina mostró ser superior al tratamiento control en la exacerbación de la neumonía, mejora radiológica, negativización del virus y acortamiento del periodo de enfermedad (52).

A 6 de marzo 2020 se habían tratado 285 pacientes críticos con COVID-19 en China de acuerdo a la información facilitada por la National Health Commission of the People's Republic of China (56), sin encontrar mayores efectos adversos. La séptima versión de la guía oficial China se publicó el 6-3-2020, y en ella se recomienda la cloroquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 entre 18-65 años, a la dosis de 500 mg/12h.

Hay en marcha un ensayo promovido por la Universidad de Oxford de cloroquina profilática (250 mg de fosfato de cloroquina al día) en trabajadores sanitarios que pretende reclutar 10,000 pacientes (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04303507).

La séptima versión de la guía oficial China se publicó el 6-3-2020, y en ella se recomienda la cloroquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 entre 18-65 años, a la dosis de 500 mg/12h (57).

• Combinación de hidroxicloroquina y azitromicina

Un reciente estudio, en un número reducido de pacientes con infección por SARS-CoV-2, mostró la actividad antiviral de la hidroxicloroquina (39). En este estudio prospectivo, no randomizado, 20 pacientes recibieron hidroxicloroquina, asociado a azitromicina en 6 de ellos (500 mg el día 1, seguido de 250 mg/día del día2 al 4), y 16 pacientes no tratados formaron el grupo control. La azitromicina se administró para prevenir la infección bacteriana a criterio del investigador. Se realizó ECG diario en los que recibieron azitromicina. El tratamiento con hidroxicloroquina mostró una mayor tasa de negativización de la PCR en el exudado nasofaríngeo comparado con el grupo control (70% vs 12.5%, P 0.001). La combinación de hidroxicloroquina con azitromicina en 6 casos parece aumentar la tasa de negativización al sexto día comparada con monoterapia con hidroxicloroquina (14 casos) (100% vs 57.1% en los tratados sólo con cloroquina, P calculada de 0.055). No hay datos clínicos en esta publicación por lo que se desconoce si la reducción de la carga vírica en los pacientes tratados se asoció con algún beneficio clínico. Además, 4 pacientes en el grupo de hidroxicloroquina se excluyeron del estudio por ingreso precoz en la UVI o fallecimiento. Tanto la cloroquina/hidroxicloroquina como la azitromicina prolongan el QT. Dos publicaciones posteriores pusieron de manifiesto la existencia de múltiples defectos metodológicos, estadísticos, sobreinterpretación de los datos e incluso problemas éticos (58) (59). Otro estudio prospectivo publicado posteriormente pone en duda la efectividad antiviral de la combinación hidroxicloroquina más azitromicina (60). Se incluyen 11 pacientes, que recibieron la misma combinación que la empleada por Gautret et al (39) sin observar efecto antiviral evidente a los 6 días del tratamiento (PCR positiva en ocho de 10 pacientes). El consenso de expertos chino recomienda evitar el uso de cloroquina con macrólidos (como la azitromicina) (57).

Por todo ello, el uso de hidroxicloroquina combinado con azitromicina no se recomienda en base a la información disponible.

A pesar de estas precauciones, lo cierto es que la combinación de hidroxicloroquina y azitromicina parece estar usándose extensamente en la actual pandemia por COVID-19 (finales abril 2020). Por ello, si dicha combinación se emplea en pacientes OncoHematológicos y receptores de un aloTPH, es imprescindible conocer las potencialmente graves interacciones farmacológicas con antifúngicos triazólicos, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, por poner sólo unos ejemplos de gran trascendencia en el día a día. El potencial alargamiento del QTc y las taquiarritmias ventriclares tampoco deben ser infravaloradas.

16.1.3. Inhibidores de la proteasa: Lopinavir/Ritonavir

Se cree que el mecanismo de actuación de estos antivirales es mediante la inhibición de las proteasas del COVID-19, aunque es debatible (36). Un estudio fase III en China (ChiCTR2000029539) (61) no demostró diferencias en el objetivo principal (tiempo a mejoría global) en al análisis global, sin embargo si que demostró un efecto favorable, estadísticamente significativo, en los pacientes tratados con Lopinavir-Ritonavir que habían comenzado el tratamiento en los primeros 12 días tras iniciar los síntomas. Hay que destacar que la mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento fue de 13 días, excesivamente largo. Existen pocas, si es que alguna, infección aguda con potencial curso fatal que iniciando el tratamiento 13 días tras iniciar la sintomatología mejoren el curso (desde bacteriemias, aspergilosis invasiva, gripe, etc). En el caso de la gripe el beneficio de tratamiento con oseltamivir se ve si se comienza el tratamiento en el periodo de dos días tras la aparición de los primeros síntomas (62). En pacientes hospitalizados por influenza H1N1 pandémica 20019, la única variable asociada con un curso positivo en el análisis multivariable fue el inicio de terapia antiviral dentro de los 2 días tras el inicio de los síntomas (63). En un estudio en 1859 pacientes críticos con gripe pandémica del 2009, el tratamiento iniciado hasta 4-5 días tras el inicio de los síntomas mejoraba la supervivencia, aunque los mejores resultados se vieron cuando se iniciaba dentro de los 2 primeros días (64). Por tanto, el estudio de Cao y et al (61) no demuestra que el Lopinavir-Ritonavir utilizado de forma correcta, esto es precozmente, sea ineficaz. De hecho muestra que sí es eficaz comenzando hasta 12 días tras el inicio de los síntomas.

En China existe un ensayo randomizado abierto que comparará en 100 pacientes con neumonía por SARS-COV-2 con Lopinavir/ritonavir frente a darunavir/cobicistat (Rezolsta®) (ChiCTR200002954) (65). No obstante no se ha encontrado información de actividad in vitro de la combinación de darunavir/cobicistat frente a SARS-COV-2.

16.1.4. Darunavir/cobicistat (Rezolsta®)

REZOLSTA está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos de 18 o más años de edad a dosis de 800 mg/150 mg cada 24h vo.

La compañía propietaria del fármaco (Janssen) refiere no disponer de evidencia clínica ni farmacológica para apoyar la inclusión de Darunavir/cobicistat en las pautas de tratamiento para COVID-19. Tampoco existe un perfil de seguridad y ni de eficacia publicado de Darunavir/cobicistat en el tratamiento de COVID-19.

No hay estudios in vitro con Darunavir/cobicistat y SARS-COV-2 publicados. Según los resultados preliminares no publicados de experimentos in vitro previamente parece poco probable que Darunavir/cobicistat tenga una actividad significativa contra el SARS-CoV-2 cuando se administra a la dosis segura y efectiva aprobada para el tratamiento de la infección por VIH-1. Sin embargo, existen dos ensayos clínicos en marcha (NCT04252274, 2/5/20; ChiCTR2000029541) con diversas combinaciones de darunavir/cobicistat solo o con lopinavir/ritonavir y timosina $\alpha 1$.

- Cuidados especiales: Darunavir/cobicistat disminuye el aclaramiento de creatinina por reabsorción y acumulación de la misma a nivel renal. No se recomienda iniciar en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min. No existen datos de modificación de dosis en insuficiencia hepática severa.
- Efectos adversos: Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los datos agrupados del ensayo Fase III GS-US-216-130 y el brazo de REZOLSTA del ensayo Fase III TMC114FD2HTX3001 fueron diarrea (23%), náuseas (17%), erupción (13%) y cefalea (10%). Las reacciones adversas graves fueron diabetes mellitus, hipersensibilidad (a la medicación), síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, erupción, síndrome de Stevens-Johnson y vómitos. Todas estas reacciones adversas (RAMs) graves ocurrieron en un sujeto (0,1%) excepto la erupción que ocurrió en 4 sujetos (0,6 %).
- Interacciones: Se han comunicado interacciones potencialmente severas y mortales en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A y glucoproteína-P. Darunavir/cobicistat son metabolizados por CYP3A. Los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A pueden aumentar la eliminación de Darunavir/cobicistat, reduciendo con ello las concentraciones plasmáticas de Darunavir/cobicistat (p. ej., efavirenz, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Hierba de San Juan o Hipérico). La administración conjunta de REZOLSTA y otros medicamentos que inhiben la CYP3A puede reducir la eliminación de Darunavir/cobicistat y aumentar con ello las concentraciones plasmáticas (p. ej., antimicóticos azólicos como clotrimazol).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information es.pdf

16.1.5. Interacciones medicamentosas.

Este es un apartado importante para todos los pacientes pero en particular para los pacientes receptores TPH y otros pacientes oncohematológicos, dado el frecuente uso de inmunosupresores y anti-infecciosos con interacciones.

La Universidad de Liverpool ha publicado una extensa información de las interacciones esperables con los fármacos potencialmente activos frente al COVID-19, entre los que se encuentran el remdesivir, la cloroquina, el Lopinavir/ritonavir, nitazoxanida, ribavirina, favipiravir, y bdarunavir/cobicistat, que se actualiza periódicamente (66), anexo I. Destacamos la información más relevante de estas interacciones

• Interacción entre fármacos potencialmente activos frente al COVID-19

- o El remdesivir no muestra interacción con la cloroquina ni con el Lopinavir/Ritonavir.
- En cambio al combinar cloroquina y el Lopinavir/Ritonavir es esperable un aumento de exposición de la cloroquina y potencial prolongación del QT. Por ello, si se combina cloroquina y el Lopinavir/Ritonavir sería prudente vigilar el intervalo QT cuando se combina con cloroquina (riesgo de prolongación).

• Interacción con inmunosupresores

- No es esperable interacción entre remdesivir con ciclosporina, tacrólimus, micofenolato y sirólimus.
- En cambio la coadminsitración de Lopinavir/Ritonavir con sirólimus dará lugar a un aumento de la exposición de sirolimus significativa y NO se recomienda su combinación.
- La combinación de sirólimus con cloroquina da lugar a un aumento de la exposición del inmunsupresor.
- La combinación de Lopinavir/Ritonavir o de cloroquina con ciclosporina o tacrólimus da lugar a aumento de los inmunosupresores.
- Con el micofenolato no es esperable variación de la exposición al emplear cloroquina, y en cambio puede producirse un aumento o disminución de su exposición al emplear Lopinavir/Ritonavir.

• Interacción con esteroides, antifúngicos

- El uso de betametasona o dexametasona dará lugar a una disminución de la exposición del remdesivir. Con el resto de corticoides no muestra interacción.
- La cloroquina no muestra interacción con ninguno de los corticoides.
- Sin embargo el Lopinavir/Ritonavir muestra numerosas interacciones con los corticoides con aumento de la exposición de todos ellos. No se aconseja combinar con budesonida, fluticasona, y triamcinolona.

Por tanto, en pacientes con corticoides la cloroquina sería el que menos interacciones tendría, seguido del remdesivir (que interacciona con dexametasona y betametasona). El Lopinavir/Ritonavir muestra numerosas interacciones con los corticoides.

Especial mención requiere la potencial interacción entre los diversos fármacos antivirales y antifungicos triazólicos (Posaconazol, Voriconazol). En caso de requerir tratamiento o profilaxis antifúngica valorar la utilización de anfotericina durante el ingreso hospitalario e isavuconazol si el paciente está en régimen ambulatorio.

16.2.- Otras medidas

16.2.1. Antihipertensivos

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2) (ejemplo: enalapril) y de los bloqueadores del receptor de la angiotensina (ejemplo: losartan) se debe valorar cuidadosamente en pacientes con COVID-19, ya que el empleo de estos fármacos antihipertensivos puede aumentar los niveles de ECA2, que es el receptor de entrada del COVID-19, y de esta forma podría teóricamente facilitar o incrementar la infección, aumentando el riesgo de formas graves de infección (67) (68). Si estos tratamientos deben o no cambiarse ante la presencia de infección por COVID-19 es controvertido (67) (68). La Sociedad Europea de Cardiología en una reciente declaración (13-3-20) hace una recomendación firme para continuar el tratamiento tanto de los ECA como de los bloqueadores del receptor de angiotensina en los pacientes que los estén recibiendo, ya que no existe evidencia de que tengan un efecto deletéreo sobre la infección por COVID-19 (69).

Los bloqueadores de los canales de calcio no parecen aumentar la expresión o actividad de la ECA2 (68).

Los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (losartan, , olmesartran), pese a producir un aumento de ECA2, podría de forma aparentemente paradójica proteger frente al daño pulmonar producido por el COVID-19 (70). Esta hipótesis no se ha confirmado hasta ahora.

Por tanto, aun en ausencia de evidencia de su efecto deletéreo, podría ser razonable limitar el uso de inhibidores de ECA2, mientras que los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II podrían incluso reportar beneficios. Los bloqueadores de los canales de calcio serían otra opción de tratamiento.

16.2.2. Tocilizumab

En pacientes con neumonía por SARS-COV-2 se han encontrado elevadas concentraciones de citoquinas (entre ellas la IL-6 e IL-10) en plasma (7), pudiendo estar asociada la tormenta citoquínica con la severidad de la neumonía y curso clínico (71).

La posología recomendada para COVID-19 se traspoló de la indicada para el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por terapia con CAR-T. Posteriormente la AEMPS ha ido modificando la posología dado los problemas de disponibilidad del producto.

Reciente se ha publicado el tratamiento con tocilizumab de 20 pacientes con neumonía grave o situación crítica por COVID-19 (72). Todos habían sido tratados durante 7 días. Los criterios de severidad fueron cualquiera de los siguientes: frecuencia respiratoria ≥30/min, Saturación ≤ 93% respirando aire ambiente, ó PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg. Se consideró crítico al paciente cuando presentaba cualquiera de los siguientes: fallo respiratorio que requería intubación mecánica, shock, o combinación de fallo orgánico y necesidad de ingreso en UCI. Los nivles de IL-6 se consideraron normales si <7 pg/ml. Los pacientes presentaron niveles elevados de IL-6 antes del tocilizumab (132.38 ± 278.54 pg/ml). El tratamiento con tociluzumab fue bien tolerado sin informarse reacciones adversas al tociluzumab. También resultó eficaz: 19/20 pacientes fueron dados de alta tras una promedio de 13,5 días; todos los pacientes se quedaron rápidamente afebriles tras 24h del tratamiento; la saturación mejoró marcadamente estando ≥96% en todos los pacientes al quinto día; la PCR disminuyó a la mitad en 24h con posterior descenso; desaparición de los infiltrados pulmonares en el 90% de los casos.

El tocilizumab se ha empleado en al menos 272 pacientes con enfermedad severa por COVID-19 en China, de acuerdo a una noticia del gobierno Chino

16.2.3. Otros fármacos

- Parece que un factor importante en la patogenia del COVI-19 es la tormenta citoquínica que se desencadena (73). Se están investigando diversos fármacos que se dirigen frente a alguna de las citoquinas involucradas, el más conocido el tocilizumab frente a IL6. Otros fármacos comercializados con dianas que podrían tener impacto en el COVID-19 son Anakinra (bloqueador de IL1 alpha y beta) (comercialmente Kineret, solución inyectable) y el Baricitinib (inhibidor de AAK1, JAK1 y JAK2) (comercialmente Olumiant®, comprimidos).
- La anakinra tiene un amplia indicación en diversas enfermedades autoinmunes (Artritis reumatoide, Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), y Enfermedad de Still).
 También reduce los niveles de otras citoquinas proinflamatorias (incluidas IL-6 e IL-18) y de

reactantes de fase aguda como PCR y ferritina. En un ensayo randomizado controlado con placebo en pacientes con sepsis, el inhibidor de IL1 anakinra aumentó la supervivencia en un subgrupo de pacientes con datos de hiperinflamación (HR 0.28, IC95% 0.11–0.71, p = 0.0071) (74). Para COVID-19 hay en marcha 3 ensayos con Anakinra.

- El baricitinib está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. La AAK1 (AP2-associated protein kinase 1) interviene en la endocitosis viral por lo que su inhibición mediante el bacricitinib podría reducir la entrada celular del SARS-CoV-2 (75). Los inhibidores del JAK también bloquean la producción del interferón alpha, que es importante para el control vírico, por lo que podría tener efectos perjudiciales en el tratamiento del COVID-19 (76). Hay al menos 2 ensayos en marcha con baricitinib.
- Inmunupresores empleados habitualmente en el TPH, como son la ciclosporina y el sirolimus, podrían tener actividad frente al SARS-CoV-2 (36)
- La ciclosporina actuaría a través de la inhibición de la ciclofilina lo que modula la interacción con la nsp1 SARS-CoV-2 y la vía calcineuria-NFAT. La ciclosporina ha mostrado actividad in vitro frente al SARS-CoV (77) y el MERSCoV (78), potenciándose en este caso su efecto por el interferón (79).
- El sirolimus interfiere en la replicación del MERSCoV a través las vías ERK/MAPK y PI3K/AKT/mTOR (80).
- Puede ser prudente evitar el uso de ibuprofeno y tiazolidinadionas (pioglitazona, por ejemplo) ya que pueden incrementar ACE2 (68). La posible relación entre la exacerbación de infecciones con estos ibuprofeno y ketoprofeno se están evaluando para toda la Unión Europea en el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (nota de la AEMPS del 15-marzo-2020) (81).
- Favipiravir. Es un inhibidor de la polimerasa viral, autorizado en Japón para el tratamiento de la gripe y que se utilizó para el tratamiento de pacientes con infección causada por el virus del Ébola. Para el COVID-19, se ha publicado los resultados de un ensayo clínico abierto en el que se trataron 35 pacientes con favipiravir y 45 con Lopinavir /ritonavir, en ambos casos asociado a inhalación de interferón alpha (82). El tratamiento con favipiravir se asoció con un aclaramiento más rápido del virus, mayor mejoría radiológica y menos efectos adversos comparado con Lopinavir /ritonavir.

No se recomienda emplear corticoides para el tratamiento del COVID-19 (83). En la guía de manejo del COVID-19 de la OMS publicada el 13 de Marzo 2020 (84) se da una recomendación en contra del uso de corticoides sistémicos, fuera de ensayo clínico. En el caso del MERS-coV su empleo no impactó en la supervivencia pero si se asoció con un

aclaramiento más lento del virus de las secreciones respiratorias y otros daños colaterales (necrosis avascular, psicosis, diabetes,...) (83, 84). Igualmente en el caso del SARS, no hubo beneficios y daños secundarios. En el caso de la gripe, en un metaanálisis con más de 6000 pacientes incluidos, el empleo de corticoides se asoció con una aumento de mortalidad, alargamiento en la estancia en UCI y aumento del riesgo de infección bacteriana y fúngica (85). En el caso del VRS en niños, su uso no ha mostrado beneficios y no se recomienda. No obstante, en una experiencia comunicada recientemente (86), los corticoides redujeron la mortalidad en los pacientes con SDRA (HR, 0.38; 95%CI, 0.20-0.72). Existe en marcha un ensayo randomizado para estudiar el efecto de los corticoides en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 (87). En este ensayo las dosis de metilprednisolona a emplear son de 1-2 mg/kg por 3 días. En pacientes críticos intubados con neumonía, un panel de expertos hace una recomendación en contra del uso de corticoides si el paciente no tiene SDRA. En cambio, se sugiere su uso en aquellos con SDRA (88).

 Por todo ello, el uso de los corticoides sistémicos en el manejo del COVID-19 es controvertido, existiendo más evidencia en contra que a favor, debiéndose valorar de forma individual en casos con SDRA.

16.2.4. Plasma convalesciente

El plasma de pacientes convalecientes se ha empleado en el tratamiento de infecciones respiratorias virales graves desde la pandemia de gripe de 1918 (89). Uno de los tratamientos a explorar con el COVID-19 es el empleo de plasma convalesciente, inmunoglobulias y anticuerpos monoclonales (90) (91, 92). Recientemente se ha publicado la primera experiencia con plasma convaleciente en 2 estudios con 5 y 10 pacientes críticos con COVID-19, intubados y ventilados y recibiendo diversos tratamientos antivirales (93) (94). Los resultados fueron positivos consiguiendo dar de alta a 3/5 pacientes y mejoría sintomática en los 10 pacientes de la segunda publicación.

Se han iniciado varios ensayos con plasma convaleciente, uno de ellos en España (INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, proyecto nº COV20/00072) (95). No obstante, un panel de expertos en manejo de paciente COVID crítico (9) no recomienda el uso de inmunoglobulinas estándar ni sugiere tampoco el empleo de plasma de pacientes convalecientes.

16.3. Propuesta

Antes y después de iniciar cualquier tratamiento para SARS-COV-2 se recomienda realizar un electrocardiograma con medición del QTc. Se debe monitorizar el QTc cuando se emplee cloroquina/hidroxicloroquina o Lopinavir/Ritonavir. El uso combinado de ambos fármacos supone mayor riesgo de prolongación del QTc por lo que en este caso habrá que monitorizarlo con más frecuencia.

Igualmente habrá que vigilar el nivel de iones y otras interacciones con otros fármacos (azitromicina por ejemplo) que puedan prolongar el intervalo QTc (especialmente comunes en la Hemato-Oncología actual).

16.3.1. Propuesta de manejo

Se propone actuar a 3 niveles:

- -Replicación vírica
- -Cascada de citoquinas
- -Daño endotelial y propensión a eventos vasculares
 - Para disminuir o eliminar la replicación vírica se proponen 3 regímenes terapéuticos:
 - o (Hidroxi-) Cloroquina o
 - o Remdesivir o
 - Combinación de Lopinavir/Ritonavir y cloroquina
 - Todos estos fármacos deberán acompañarse de consentimiento informado al no tener indicación aprobada para COVID-19.
 - De forma práctica, tanto la cloroquina como Lopinavir/Ritonavir están comercializados y son de obtención inmediata, mientras que el remdesivir requiere de varias aprobaciones y llevará al menos 72h conseguirlo, lo que hay que tener en cuenta para su uso en la práctica. Se desconoce en el momento actual la capacidad de suministro del laboratorio propietario del remdesivir (Gilead).
 - No se recomienda el empleo de interferón en pacientes receptores de alo-TPH o en tratamiento activo con inhibidores de PD1/PDL1 o CTLA4 dada su implicación en la exacerbación de la respuesta celular T y consiguiente riesgo de toxicidades, EICH y/o citopenias.
 - Evitar el empleo o reducir al máximo la dosis de corticoides durante el episodio de SARSCOV-2 al menos que exista una causa distinta para su uso o el paciente muestre SDRA/deterioro respiratorio asociado a elevación de parámetros inflamatorios. En caso de emplear corticoides para el deterioro respiratorio/SDRA parece razonable emplearlo en forma de pulsos, no de forma continua, a las dosis que se emplean en el estudio randomizado en marcha (87): metilprednisolona 1-2 mg/kg por 3 días.

 Para manejo de interacciones y ajustes de dosis consultar la fichas técnicas de los medicamentos comercializados y las tablas de interacciones de la Universidad de Liverpool (66).

Para el manejo de la cascada de citoquinas

- Tociluzumab. Se plantea la asociación "precoz" de tocilizumab antes de que se desarrolle
 SDRA.
- Otros fármacos. Existe muy escasa experiencia en el empleo de los siguientes fármacos, que tienen como objetivo disminuir el impacto de la tormenta de citoquinas que se produce en el COVID-19. Toda la distribución de los siguientes fármacos está controlada por la AEMPS, salvo que se especifique lo contrario. En las últimas publicación de la AEMPS se dan recomendaciones posológicas de estos fármacos (96).

Monoclonales anti-IL6:

- Sarilumab. Está autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos. Para el COVID-19 hay ensayos en marcha en España.
- Siltuximab. Está autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8). Se ha publicado la experiencia del tratamiento con siltuximab en 20 pacientes con COVID-19 grave (97). Hay en marcha un ensayo clínico independiente en España con este fármaco (EudraCT 2020-001413-20).

Anti-JAK

- Ruxolitinib. Es un agente inmunosupresor, inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2, que está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con mielofibrosis y policitemia vera. Hay en marcha un ensayo clínico independiente en España con este fármaco (EudraCT 2020-001405-23).
- Baritinib*. Es un es un inhibidor de JaK1 / Jak2
- bloqueador de IL1 alpha y beta
 - O Anakinra*

^{*}Estos medicamentos tienen aún menos evidencia que los anteriores por lo que no se recomienda su uso salvo en el contexto de ensayos clínicos de acuerdo con la AEMPS (96).

Daño endotelial y propensión a eventos vasculares

En las presentes guías adoptamos las recomendaciones de la SETH (28) en cuanto a profilaxis y manejo antitrombóticos en pacientes con COVID-19 (ANEXO IV).

- En las recomendaciones de la SETH, se considerarán factores de mayor riesgo trombótico en los pacientes con COVID-19 los siguientes:
 - Se considerarán factores de mayor riesgo trombótico en los pacientes con COVID-19 los siguientes:
 - Formas de COVID-19 grave con las siguientes alteraciones:
 - Proteína C Reactiva (PCR) >150 mg/L
 - Dímero D >1500 ng/mL
 - Ferritina >1000 ng/mL
 - Linfocitopenia <800x10^6/L
 - IL-6 >40 pg/mL
 - Dímero-D >3000 ng/ml.
 - Antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa
 - Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial
 - Trombofilia biológica conocida
 - Cirugía reciente
 - Gestación
 - Terapia hormonal sustitutiva

Profilaxis en pacientes sin factores de mayor riesgo de trombosis

- Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 sin factores de mayor riesgo de trombosis deben recibir dosis profiláctica de HBPM (ver tabla 1 del documento de la SETH, anexo IV de forma precoz, a menos que haya contraindicación.
- En caso de alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, emplear fondaparinux (dosis en ANEXO IV)

Profilaxis en pacientes con factores de mayor riesgo de trombosis

Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 y presencia de al menos uno de los factores de mayor riesgo de trombosis deben recibir HBPM a dosis profiláctica ajustada al peso (o para pacientes de mayor riesgo trombótico) (ver tabla 2 del documento de la SETH, anexo IV) de forma precoz, a menos que haya contraindicación.

 En caso de alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, emplear fondaparinux (dosis en ANEXO IV)

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica

- Se considerarán pacientes con sospecha clínica enfermedad tromboembólica a los pacientes que presenten alguna de las siguientes situaciones clínicas:
 - Aparición brusca de hipoxemia con PO2<90%, que no se justifica por la lesión radiológica, o taquicardia >100 ppm o hipotensión con TAS <100 mmHg) o clínica TVP
 - Marcadores de sobrecarga ventricular elevados (NT-proBNP, troponina).

- Signos de sobrecarga ventricular derecha (relación VD/VE >1) o de hipertensión pulmonar (velocidad de regurgitación tricúspidea >2,8 m/s) en ecocardiograma.
- Dímero D persistentemente elevado (>3000 ng/mL) que aumenta con

disociación de la evolución de los restantes reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, ferritina).

- Ante la sospecha de TEP se ha de realizar una angioTC pulmonar urgente per confirmar el diagnóstico. Si se confirma el diagnóstico de TEP o de TVP debe iniciarse HBPM a dosis terapéuticas (tabla 3 del documento de la SETH, anexo IV).
 - o En caso de alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, emplear fondaparinux (dosis en ANEXO IV)
 - En los pacientes diagnosticados de TEP o TVP se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante un mínimo de 3 a 6 meses. El tratamiento de elección tras el alta será HBPM a dosis anticoagulante cada 24 h (tabla 3) sin iniciar cumarínicos, para evitar desplazamientos para control de INR.
- Paciente que no precisa ingreso hospitalario
 - Se debe realizar una valoración individualizada de la necesidad de profilaxis antitrombótica criterios clínicos, factores de riesgo y antecedentes trombóticos personales y familiares. De requerirse, se empleará HBPM a la dosis habitual de profilaxis (tabla 1 del documento de la SETH, anexo IV)
 - o En cualquier caso, se deber dar al paciente las siguientes recomendaciones generales:
 - Fomentar la deambulación
 - Evitar permanecer de forma prolongada de pie o sentado y evitar cruzar las piernas
 - Cambiar de posición cada 30-60 min
 - Realizar ejercicios con las extremidades inferiores (movimientos de flexoextensión y movimientos circulares de los pies).
 - Evitar la deshidratación

Paciente embarazada

La paciente embarazada constituye un grupo de riesgo incrementado de ETEV que en el caso de infección por COVID-19 requiere una valoración adecuada tanto en el embarazo (tabla 4 del documento de la SETH, anexo IV) como en el puerperio (tabla 5 del documento de la SETH, anexo IV)

Paciente previamente en tratamiento antitrombótico

- Existe un documento previo de la SETH (24-marzo-2020) en el que se detallan las recomendaciones a seguir en estos pacientes (ANEXO V)
 - Otras medidas
 - Puede ser prudente evitar el uso de **ibuprofeno y tiazolidinadiona**s (pioglitazona, por ejemplo) ya que pueden incrementar ACE2.

16.3.2. Posología recomendada

Para la hidroxicloroquina, el remdesivir y Lopinavir/Ritonavir se recomienda la posología que aparece en el documento técnico de la AEMPS aunque la duración de tratamiento propuesta en estas recomendaciones es superior (96).

Cloroquina fosfato:

- Día 1: 620 mg de cloroquina base (4 comprimidos) seguido de una dosis de 310 mg cloroquina base (dos comprimidos) a las 12 horas
- Días 2º-5º: 310 mg de cloroquina base (dos comprimidos) cada 12 horas.

La duración será individualizada; inicialmente tratar durante al menos 5 días con una duración máxima de 14 días (en el documento de la AEMPS se comenta hasta 10 días).

Teniendo en cuenta el elevado volumen de distribución y las características cinéticas de la cloroquina, se recomienda una dosis inicial de carga de cloroquina fosfato.

• Hidroxicloroquina:

- Día 1: 620 mg de hidroxicloroquina base (4 comprimidos) seguido de una dosis de 310 mg hidroxicloroquina base (dos comprimidos) a las 12 horas;
- Días 2º-5º: 310 mg de hidroxicloroquina base (dos comprimidos) cada 12 horas, por 4 a 8 días). La duración será individualizada; inicialmente tratar durante al menos 5 días con una duración máxima de 14 días.

Dosis Pediátricas: No está establecida dosis en el caso de infección por SARS-CoV-2. Inicialmente tratar durante 5 días (máxima duración 14 días). Si se mantiene más de 5 días, bajar dosis a la mitad.

- <6 años: hidroxicloroquina sulfato 6,5 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máx. 400 mg/día)
- >6 años: hidroxicloroquina sulfato 10 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máx. 400 mg/día), para ajustar la dosis, se puede solicitar a farmacia como Fórmula Magistral (suspensión).

NOTA IMPORTANTE: Las dosis están referidas a hidroxicloroquina sulfato. Se recuerda que 200 mg de hidroxicloroquina fosfato equivalen a 155 mg de hidroxicloroquina base, y 250 mg de cloroquina fosfato equivalen a 155 mgr de cloroquina base. Así, cada comprimido de Dolquine® 200 mgr contiene 200 mg de hidroxicloroquina fosfato o 155 mg de hidroxicloroquina base, mientras que cada comprimido de Resochin® 250 contiene 250 mg de cloroquina fosfato y 155 mg de cloroquina base

• Remdesivir:

- Dosis Adultos: Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.
- Dosis Pediátricas: Para ≥40 kg de peso, igual que adultos: dosis de carga inicial de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10. Para <40 kg de peso: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg IV desde el día 2 al día 9.</p>

• Lopinavir/Ritonavir:

- O Dosis Adultos: 400 mg/100 mg (200 mg/50 mg por cápsula) dos cápsulas (o 5 mL de la solución) dos veces al día vía oral. La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre, y la duración máxima será de 14 días. Debido a que la solución oral tiene alcohol, no se recomienda su uso con sondas de alimentación de poliuretano, debido a su incompatibilidad potencial, debiendo utilizarse sondas de silicona o polivinilo.
- Dosis pediátrica: Pacientes pediátricos desde los 14 días hasta los 6 meses: 16/4 mg/kg/dosis (corresponde a 0,2 mL/kg), 2 veces al día o 300/75 mg/m2 dosis (corresponde a 3,75 mL/m2), 2 veces al día.
- Pacientes pediátricos desde los 6 meses hasta los 18 años: 7 a 15 kg 12/3 mg/kg/dosis, 2 veces/día. 15-40 kg 10/2.5 mg/kg/dosis, 2 veces/día >40 kg: 400 /100 mg (200 mg/50 mg por cápsula), dos cápsulas (o 5 mL de la solución), 2 veces/día.
- No se puede administrar LPV/r si la edad postmenstrual es <42 semanas y la edad postnatal es <14 días por el riesgo de toxicidad.
- Combinación de Lopinavir/Ritonavir y cloroquina
 - O Dosis de Lopinavir/Ritonavir: la misma que en monoterapia
 - O Cloroquina o hidroxicloroquina: la misma dosis que en monoterapia.
- Tociluzumab: De acuerdo a las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y/o de la CRFT.
 - Dosis única 4-8 mg/kg IV (máximo 800 mg) iv infusión durante 1 hora.
 - Dosis recomendada:
 - <75 kg: dosis única 400 mg iv infusión durante 1 hora.</p>
 - >75 kg: dosis única 600 mg iv infusión durante 1 hora.

El tociluzumab tiene indicación en el tratamiento de la artritis reumatoide y en el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por CAR-T, en adultos y en población pediátrica de 2 años de edad y mayores. En los pacientes con SARS-COV-2 y tormenta citoquínica, el tociluzumab no tiene indicación reconocida.

Excepcionalmente, se puede valorar una segunda infusión a las 12 horas desde la primera infusión en aquellos pacientes que experimenten un repunte de los parámetros analíticos tras una primera respuesta favorable. Se debe descartar que este repunte no se deba a una infección secundaria (por ejemplo, infecciones subcutáneas o perforación intestinal) u otras etiologías. En este sentido, se recomienda, además, no considerar como parámetro de referencia el aumento de niveles de IL-6, dado que debido al mecanismo de acción de Tocilizumab (bloqueante del receptor de IL-6) es de esperar que los niveles de IL-6 aumenten tras la administración del fármaco.

Reseñar que la propia AEMPS propone adelantar la administración del fármaco respecto a las indicaciones previas, a fases de la enfermedad en las que resulta más probable que frenar la cascada inflamatoria tenga un efecto sobre la necesidad de ventilación.

16.3.3. Preparados existentes

Cloroquina

- RESOCHÍN comprimidos. Un comprimido contiene 250 mg de difosfato de cloroquina equivalentes a 155 mg de cloroquina base.
- Dolquine comprimidos:; un comprimido contiene 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina equivalentes a 155 mg de hidroxicloroquina base.
- Remdesivir: no existe preparados comerciales.
 - En España se puede acceder al tratamiento a través de los cinco ensayos clínicos autorizados o mediante el programa de uso compasivo. El programa de uso compasivo se encuentra suspendido temporalmente desde el día 20 de marzo excepto para pacientes embarazadas y menores graves (96). La AEMPS informará de la reapertura del programa tan pronto como se produzca. Los criterios de acceso previos incluían: pacientes hospitalizados, SARS-CoV-2 confirmado por PCR y ventilación mecánica. El fármaco es de laboratorios GILEAD, que también intervine en el proceso de obtención

del fármaco y decide si lo suministran un paciente concreto o no. En la aplicación de medicamentos en situaciones especiales se encuentra toda la información necesaria para solicitar el uso compasivo. El laboratorio titular del producto está trabajando en un nuevo protocolo.

• Lopinavir/Ritonavir

- KALETRA: comprimidos recubiertos 200/50 mg, 100/25 mg.
- KALETRA: solución oral 80 mg/20 mg/mL.
- o LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD: comprimidos recubiertos con película 200 mg/50 mg.

Tociluzumab

 RoActemra®: viales concentrado para solución para perfusión, Cada ml de concentrado contiene 20 mg de tocilizumab. Viales con 80 mg, 200 mg y 400 mg.

17. PROPUESTA DE ESTUDIO RETROSPECTIVO (GETH-COV-2020-01)

Dada la emergencia de la situación actual de pandemia por SARS-COV-2, declarada por la organización mundial de la salud (OMS) a fecha de 11/03/2020, junto con la situación de alerta declarada en España el 14/03/2020 se hace necesario aumentar la evidencia científica en el uso de los tratamientos o interacciones derivados de esto, lo que nos lleva a la necesidad de abrir este estudio.

El estudio ya cuenta con las autorizaciones necesarias (CIEC del Hospital La Fe con código de registro 2020-113-1, clasificación AEMPS con código GETCLO-2020-01 y registrado en la EMA con código EUPAS34365), conociendo el esfuerzo que todos estamos desarrollando para conseguir el tratamiento de nuestros pacientes, os ruego unos momentos para que reportéis el registro de los pacientes tratados en el contexto de esta recomendación terapéutica y conseguir para esta u otras infecciones evidencia científica que nos ayude en el tratamiento de nuestros pacientes.

MATERIALES Y METODOS

Estudio retrospectivo en el que se incluirán pacientes TPH/ONCOHEMATOLOGICOS, es decir pacientes inmunodeprimidos como los receptores de trasplante alogénico o autólogo de progenitores hematopoyéticos

(alo o auto-TPH), de terapia CAR-T y pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico y/o inmunosupresor de centros participantes del GETH. La recogida se realizará mediante CRD on-line o en papel.

Se realizará en dos fases:

1ª fase en el momento del diagnóstico, solo se recogerán los datos mínimos que permitan identificar

posteriormente al paciente (Hoja de registro inicial). Enviar por email.

2ª fase una vez finalizado el episodio (Hoja de registro complementario). Enviar por email.

Las hojas rellenas se enviaran por email a (secretaria@geth.es)

18. CALENDARIO

Se prevé el siguiente calendario. Los tiempos descritos en este apartado, pueden verse modificados por los

plazos del proceso administrativo de puesta en marcha del estudio:

1º Fase

Registro de caos (INMEDIATAMENTE)

- 2º Fase

Presentación del estudio al CEIC: MARZO 2020

o Recogida de datos: JUNIO 2020

Cierre de la base de datos: JULIO 2020

o Análisis estadístico: JULIO 2020

19. ÉTICA Y MARCO REGULATORIO

Al estudiarse el uso de fármacos fuera de indicación y en el contexto de pandemia general, el marco

regulatorio de aplicación propuesto será la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, no siendo

de aplicación lo recogido en la norma SAS/3470/2009. Así una vez obtenida la aprobación por el comité ético

de investigación clínica (CEIC) se procederá al inicio del estudio en su segunda fase junto con los centros

participantes.

Este estudio se realizará de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Dada la situación de

urgencia de la enfermedad, y de acuerdo con lo estipulado en la Ley de investigación Biomédica se permitirá

la inclusión de los pacientes sin la firma del consentimiento informado. La información necesaria del estudio

se obtendrá de su historia clínica, sin necesidad de entrevista con el paciente y se referirá exclusivamente a

GETH. ACTUACIÓN FRENTE A COVID19 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS Y PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS

37

datos de su enfermedad, nunca datos de carácter personal, a cada paciente se le asignarán códigos de referencia dentro del estudio que servirán para asegurar aun más su anonimización. La confidencialidad del paciente será preservada en todo momento (el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), sobre la Protección de Datos Personales, así como la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos y de Garantía de los Derechos Digitales

20. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Ver anexo 1

21. DOCUMENTO LIVERPOOL DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS (anexo 2)

Ver anexo 2

Referencias

- 1. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. J Virol. 2012;86(7):3995-4008.
- 2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology. 2020.
- 3. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. Lancet. 2003;362(9393):1353-8.
- 4. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348(20):1953-66.
- 5. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348(20):1967-76.
- 6. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367(19):1814-20.
- 7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
- 8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13.
- 9. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.
- 10. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. Diseases. 2016;4(3).
- 11. Pinana JL, Perez A, Montoro J, Gimenez E, Gomez MD, Lorenzo I, et al. Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cross-sectional, Prospective, Observational Study. Clin Infect Dis. 2019;68(11):1894-903.
- 12. Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis. 2014;59 Suppl 5(suppl 5):S344-51.
- 13. de Lima CR, Mirandolli TB, Carneiro LC, Tusset C, Romer CM, Andreolla HF, et al. Prolonged respiratory viral shedding in transplant patients. Transpl Infect Dis. 2014;16(1):165-9.
- 14. Kim YJ, Guthrie KA, Waghmare A, Walsh EE, Falsey AR, Kuypers J, et al. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients: factors determining progression to lower respiratory tract disease. J Infect Dis. 2014;209(8):1195-204.
- 15. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. Clin Infect Dis. 2013;56(2):258-66.

- 16. Shah DP, Ghantoji SS, Ariza-Heredia EJ, Shah JN, El Taoum KK, Shah PK, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. Blood. 2014;123(21):3263-8.
- 17. Kmeid J, Vanichanan J, Shah DP, El Chaer F, Azzi J, Ariza-Heredia EJ, et al. Outcomes of Influenza Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Application of an Immunodeficiency Scoring Index. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(3):542-8.
- 18. Pinana JL, Perez A, Montoro J, Hernani R, Lorenzo I, Gimenez E, et al. The effect of timing on community acquired respiratory virus infection mortality during the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective epidemiological survey. Bone Marrow Transplant. 2020;55(2):431-40.
- 19. Wang L, Allen J, Diong C, Goh YT, Gopalakrishnan S, Ho A, et al. Respiratory virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplant in a tropical center: Predictive value of the immunodeficiency scoring index. Transpl Infect Dis. 2017;19(3).
- 20. Pinana J, Montoro J, Aznar C, Lorenzo I, Gomez MD, Guerreiro M, et al. The clinical benefit of instituting a prospective clinical community-acquired respiratory virus surveillance program in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Infect. 2020;80(3):333-41.
- 21. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020;21(3):335-7.
- 22. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. Radiology. 2020:200343.
- 23. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020:200642.
- 24. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020.
- Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. medRxiv. 2020:2020.03.07.20032524.
- 26. Cuenca Estrella M. INFORME SOBRE ESTRATEGIA DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DEL COVID-19. 31 marzo 2020. Instituto Carlos III. 2020 [
- 27. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2020.
- 28. Seth J. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19
- Fecha de publicación: 21 de abril de 2020 2020 [Available from: https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19.pdf.
- 29. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;n/a(n/a).
- 30. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Is COVID-19 an endothelial disease? Clinical and basic evidence. Prepints. 2020.
- 31. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research. 2020.
- 32. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiology: Cardiothoracic Imaging. 2020;2(2):e200067.
- 33. Xu J-f, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. 2020.
- 34. AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions 2020 [Available from: https://hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation.
- 35. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. BMJ Open. 2017;7(9):e017046.
- 36. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nat Rev Drug Discov. 2020;19(3):149-50.
- 37. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269-71.
- 38. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov. 2020;6:16.
- 39. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020:105949.
- 40. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020.
- 41. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. mBio. 2018;9(2).
- 42. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N Engl J Med. 2019;381(24):2293-303.
- 43. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1):222.

- 44. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020;382(10):929-36.
- 45. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; Published online 15/feb/2020.
- 46. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020.
- 47. Farkas J. Eleven reasons the NEJM paper on remdesivir reveals nothing 2020 [Available from: https://emcrit.org/pulmcrit/pulmcrit-eleven-reasons-the-nejm-paper-on-remdesivir-reveals-nothing/.
- 48. Estudio de Fase 3 Aleatorizado para Evaluar la Seguridad y la Actividad Antiviral de Remdesivir (GS-5734) en Participantes con infección grave por el COVID-19. Promotor: GILEAD SCIENCES, INC. (ESTADOS UNIDOS) 2020 [Available from: https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html.
- 49. Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment? Clin Infect Dis. 2020.
- 50. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. Antiviral Res. 2020;177:104762.
- 51. De Lamballerie X, Boisson V, Reynier JC, Enault S, Charrel RN, Flahault A, et al. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. Vector Borne Zoonotic Dis. 2008;8(6):837-9.
- 52. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020; Published online 20/Feb/2020.
- 53. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. Cell Res. 2013;23(2):300-2.
- 54. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. Lancet Infect Dis. 2006;6(2):67-9.
- 55. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020.
- 56. National Health Commission of the People's Republic of China. Potential treatments to defeat novel coronavirus 2020 [Available from: http://english.www.gov.cn/news/topnews/202003/06/content_WS5e625566c6d0c201c2cbdb04.html.
- 57. multicenter collaboration group of Department of S, Technology of Guangdong P, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus p. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi. 2020;43(3):185-8.
- 58. Dahly D, Gates S, Morris T. Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19- results of an open-label non-randomized clinical trial Zenodo. 2020.
- 59. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, Putman MS, Berenbaum F, Duarte-Garcia A, et al. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. Ann Intern Med. 2020.
- 60. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Med Mal Infect. 2020.
- 61. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020.
- 62. European Medicines Agency. Oseltamivir. EPAR, PRODUCT Information 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information en.pdf.
- 63. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 2009;361(20):1935-44.
- Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. Clin Infect Dis. 2012;55(9):1198-204.
- 65. A randomised, open, controlled trial for darunavir/cobicistat or Lopinavir/ritonavir combined with thymosin a1 in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Registration number ChiCTR2000029541 2020 [Available from: http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48992.
- 66. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions 2020 [Available from: http://www.covid19-druginteractions.org.
- 67. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020;Published online 07/March/2020.
- 68. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? The Lancet Respiratory Medicine. 2020; Published online 11/March/2020.
- 69. Sociedad Europea de Cardiología Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers 2020 [Available from: https://www.escardio.org/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang.
- 70. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020; Published online 2020/03/05.
- 71. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020.

- 72. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizum. ChinaXiv. 2020;http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026.
- 73. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020.
- 74. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. Crit Care Med. 2016;44(2):275-81.
- 75. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet. 2020;395(10223):e30-e1.
- 76. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020;214:108393.
- 77. Pfefferle S, Schopf J, Kogl M, Friedel CC, Muller MA, Carbajo-Lozoya J, et al. The SARS-coronavirus-host interactome: identification of cyclophilins as target for pan-coronavirus inhibitors. PLoS Pathog. 2011;7(10):e1002331.
- 78. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, Bestebroer TM, van Nieuwkoop S, Limpens R, et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment. J Gen Virol. 2013;94(Pt 8):1749-60.
- 79. Li HS, Kuok DIT, Cheung MC, Ng MMT, Ng KC, Hui KPY, et al. Effect of interferon alpha and cyclosporine treatment separately and in combination on Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) replication in a human in-vitro and ex-vivo culture model. Antiviral Res. 2018;155:89-96.
- 80. Kindrachuk J, Ork B, Hart BJ, Mazur S, Holbrook MR, Frieman MB, et al. Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinome analysis. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(2):1088-99.
- 81. AEMPS. La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19 2020 [15-March-2020]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19/.
- 82. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering. 2020.
- 83. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. The Lancet. 2020;395(10223):473-5.
- 84. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance 13 March 2020 2020 [Available from: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected.
- 85. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019;23(1):99.
- 86. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020.
- 87. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, Sun F, Yang S, Harypursat V, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. Chin Med J (Engl). 2020; Publish Ahead of Print.
- 88. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of Critically III Adults With COVID-19. Jama. 2020.
- 89. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis. 2015;211(1):80-90.
- 90. Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). Asian Pac J Allergy Immunol. 2020;38(1):10-8.
- 91. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. F1000Res. 2020;9:72.
- 92. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. JAMA. 2020.
- 93. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically III Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma, Jama, 2020.
- 94. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020.
- 95. Multi-center, Randomized, Clinical Trial of Convalescent Plasma Therapy Versus Standard of Care for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients (INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, proyecto nº COV20/00072) 2020 [Available from: https://newsletter.sehh.es/images/stories/recursos/2020/03/27/ConPlas-19 Produccio n Plasma Hiperinmune V1.0 26mar2020.pdf.
- 96. AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Actualización de 16 de abril 2020. 2020.
- 97. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. medRxiv. 2020:2020.04.01.20048561.

ANEXO I

HOJA DE REOCGIDA DE DATOS.

La recogida de datos de este estudio se realiza online utilizando la plataforma Redcap del GETH.

Si quieres participar en el estudio envía un email a la secretaria del GETH (secretaria@geth.es) donde te podrán generar las claves y activar tu centro en caso necesario.

Puede haber más de un usuario de Redcap (Datacenter) habilitado por centro.

La ultima versión de las hojas de recogidas las puedes descargar del siguiente LINK

Hoja Inicial de recogida de casos

https://www.geth.es/images/file/CRD%20GETH-COV-2020-01_H1_V5.pdf

Hoja Complementaria de recogida de datos

https://www.geth.es/images/file/CRD%20GETH-COV-2020-01_H2_V5.pdf

HOJA DE REGISTRO INICIAL

Record ID

DATOS DE CONTACTO
TIENE AUTORIZACION PARA REGISTRAR LOS DATOS
○ SI ○ NO
NOMBRE DEL CENTRO
CIC (del centro donde se realizó el TPH) (Si el centro no tiene CIC, elegir la opcion GETH)



NOMBRE DEL MEDICO RESPONSABLE
EMAIL MEDICO RESPONSABLE
Código alfabético de paciente para su identificación por el centro (3 letras)
Código alfa-numérico de paciente para su identificación por el centro
UPN del EBMT (Solo TPH/CART)
(UPN del paciente en la BD PROMISE)
SEXO
○ Mujer○ Hombre
FECHA NACIMIENTO
TRASPLANTE/ CART PREVIO
○ SI ○ NO
TIPO DEL ULTIMO TPH /CART
○ TPH AUTO○ TPH ALO EMPARENTADO○ TPH ALO NO EMPARENTADO○ TPH HAPLO○ CART
FECHA TPH /CART



DATOS ENFERMEDAD DE BASE
DIAGNOSTICO
(utilizar nomenclatura de la WHO y describir con máximo detalle)
FECHA DE DIAGNOSTICO
TRATAMIENTO QUE ESTABA RECIBIENDO PREVIO AL DIAGNOSTICO SARS-COV-2
(describir tipo de tratamiento recibido justo antes o durante el episodio)
FECHA DE TRATAMIENTO
SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD PREVIO A SARS-COV-2
○ RC ○ RP ○ RECAIDA ○ PROGRESIÓN ○ REFRACTARIO
NUMERO DE LÍNEAS DE TRATAMIENTO
○ 1ª LINEA ○ 2ª LINEA ○ 3ª LINEA ○ 4ª LINEA ○ 5ª LINEA ○ 6ª LINEA
COMORBILIDADES
KARNOFSKY
 100- Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad. 90- Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad. 80- Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad. 70- Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo. 60- Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo. 50- Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día. 40- Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día. 30- Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo. 20- Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo. 10- Moribundo.
ECOG
 O- Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad. 1- Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad o Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad. 2- Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo o Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo. 3- Requiere gran atención, incluso de tipo médico o Encamado menos del 50% del día/Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales o Encamado más del 50% del día. 4- Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo o Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo o Moribundo.

OTRAS COMORBILIDADES
Fumador activo
○ Si ○ No
Alcohol
○ Si ○ No
Narcóticos
○ Si ○ No
Dislipidemia
○ Si ○ No
Hipertensión arterial
○ Si ○ No
Cardiovascular
○ Si ○ No
Describir
Neoplasia secundaria
○ Si ○ No
Describir
Otras
○ Si ○ No
Otras



HCT-CI SORROR
¿Había alguna enfermedad o deficiencia orgánica coexistente clínicamente significativa en el momento de la evaluación del paciente antes del régimen preparatorio (de acondicionamiento)?
○ SI ○ No
Prior solid tumor treated (at any time point), excluding nonmelanoma skin canceR
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Arrhythmia (atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias)
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Cardiac (coronary disease, congestive failure, myocardial infarction, EF< 50%)
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Chron disease or ulcerative colitis
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Diabetes requiring treatment with oral antidiabetics or insulin
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Transient ischemic attack or cerebrovascular accident
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Depression, anxiety or psychiatric disturbance requiring consultation or treatment
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Chronic hepatitis, BT >ULN to 1.5xULN; GOT/GPT >ULN to 2.5xULN
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Liver cirrhosis, BT >1.5xULN; GOT/GPT >2.5xULN
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Body mass index >35 kg/m2
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Infection requiring treatment at hospitalization
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO
Rheumatologic (SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, polymyalgia rheumatica):
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO



Peptic ulcer requiring treatment	
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO	
Serum creatinine >2mg/dL, dialysis or prior renal transplantation	
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO	
Heart valve disease (except mitral prolapse)	
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO	
DLco and or FEV1 66-80% or dyspnea on slight activity	
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO	
DLco and or FEV1 < 66% or dyspnea at rest or requiring oxygen	
○ NO ○ SI ○ NO EVALUADO	
SUMA INDICE SORROR	
	(Una vez resuelto rellenar la Hoja de Registro

Complementario)



HOJA DE REGISTRO COMPLEMENTARIA EPISODIO 1

DATOS DE CONTACTO
NOMBRE DEL MEDICO RESPONSABLE
EMAIL DEL MEDICO RESPONSABLE
DATOS EPISODIO
INFECCION COVID-19
○ CONFIRMADA ○ SOSPECHA ○ NO CONFIRMADA
FECHA DETECCION SARS-COV-2
¿CUAL ERA LA UBICACIÓN DEL PACIENTE PREVIA A LA INFECCIÓN?
○ EN SU DOMICILIO○ INGRESADO EN EL HOSPITAL○ RESIDENCIA, INSTITUCIÓN SOCIO-SANITARIA, etc.
EN CASO DE NUEVO INGRESO ¿El ingreso del paciente fue debido a la infeccion COVID-19?
○ Si ○ No
¿DONDE SE TRATO INICIALMENTE LA INFECCIÓN?
 ○ HOSPITAL/SERVICIO HEMATOLOGIA ○ HOSPITAL/PLANTA COVID ○ HOSPITAL/SERVICIO HEMATOLOGIA DISTINTO AL SUYO ○ HOSPITAL/PLANTA COVID DISTINTO AL SUYO ○ OTROS CENTROS DE ATENCION DE EMERGENCIA (H. de campaña, Hotel-Hospital, etc.) ○ AMBULATORIA/DOMICILIO
¿DONDE SE TRATO PRINCIPALMENTE LA INFECCIÓN?
 ○ HOSPITAL/SERVICIO HEMATOLOGIA ○ HOSPITAL/PLANTA COVID ○ HOSPITAL/SERVICIO HEMATOLOGIA DISTINTO AL SUYO ○ HOSPITAL/PLANTA COVID DISTINTO AL SUYO ○ OTROS CENTROS DE ATENCION DE EMERGENCIA (H. de campaña, Hotel-Hospital, etc.) ○ AMBULATORIA/DOMICILIO



DATOS ANALÍTICOS
Fecha de la analítica
Total neutrófilos absolutos (× 109/L)
Total linfocitos absolutos (× 109/L)
Total cifra de plaquetas absolutos (× 109/L)
Cifra de creatinina (mg/dl)
cina de creatinna (mg/ai)
((especificar unidades en caso de utilizar otras medidas))
Reactive C protein levels (mg/L)
Dimero D
((deceribin unidades))
((describir unidades))
IgG (mg/dl)
DATOS CLÍNICOS
EICR activa ((Sólo para pacientes alo-TPH))
☐ AGUDA ☐ CRÓNICA
EICR activa AGUDA GRADO
((Sólo para pacientes alo-TPH))
\bigcirc I \bigcirc II \bigcirc III \bigcirc IV



Obliterant bronquiolitis syndrome antes del episodio ((Sólo para pacientes alo-TPH))
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Otras enfermedades pulmonares previas al episodio (EPOC, fibrosis, IFI, etc)
○ SI ○ NO
Describir enfermedades pulmonares previas al episodio
¿Hubo toma de fármacos inmunosupresores?
(SOLO PARA PACIENTES TPH)
○ Si ○ No
Inmunosupresor 1
(Describir todos los inmunosupresores en el momento de SARS-COV-2)
Inmunosupresor 2
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
Inmunosupresor 3
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
Inmunosupresor 4
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
Inmunosupresor 5
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)

REDCap

USO DE CORTICOIDES
Corticoides
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Corticoides
☐ Prednisona ☐ Metilprednisolona ☐ Dexametasona ☐ Unknown
Corticoides dosis
((mg/d))
Soporte con inmunoglobulinas durante el episodio SARS-COV-2
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
SIGNOS/SÍNTOMAS EN EL MOMENTO DEL MUESTREO SARS-COV-2
Asintomático
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Fecha de inicio de síntomas respiratorios
Fiebre ((temperatura > 37.8°C))
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Rinorrea/congestion nasal
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Sinusitis
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Otitis
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Faringitis/amigdalitis
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN

Page 14 of 20

Tos
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Fatiga
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Mialgias o artralgias
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Diarrea
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Vómitos
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Requiere oxígeno para mantener sat O2 >92%
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
¿Se solicito Ingreso en unidad de cuidados intensivos?
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
¿Ingreso en unidad de cuidados intensivos?
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
¿Especificar motivo no ingreso UCI?
Fecha ingreso en unidad de cuidados intensivos
Nº de dias de ingreso en unidad de cuidados intensivos

REDCap

DATOS MICROBIOLOGICOS	
Tipo de PCR (comercial PCR data) para SARS-COV-2 y para virus resp de la comunidad. Describe nombre comercial	
Fecha de realización de la PCR	
Virus detectados en muestras de vías respiratorias altas (marcar todos los tipos y subtipos	
detectados en la misma muestra/episodio)	
SARS-COV-2	
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED	
Coronavirus 229E	
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED	
Coronavirus HKU1	
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED	
Coronavirus NL63	
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED	
Coronavirus OC43	
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED	
Influenza A	
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED	
Influenza A. Especificar subtipo /no-tipificable	
Influenza B	
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED	
Human metapneumovirus A and B or non subtypable	
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED	
Human parainfluenza virus 1	
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED	

REDCap

Human parainfluenza virus 2
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED
Human parainfluenza virus 3
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED
Human parainfluenza virus and 4A-4B
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED
Respiratory syncytial virus A
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED
Respiratory syncytial virus B
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED
Enterovirus
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED
Rhinovirus
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED
Enterovirus/rhinovirus (EvRh)
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED
Adenovirus
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED
Human Bocavirus
○ SI ○ NO ○ NOT TESTED
Otros (describir)
Lavado Bronchoalveolar
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Fecha de BAL

Hallazgos en BAL
Bacterias (describir todos los hallazgos de bacterias con especie y género)
Virus (describir todos los hallazgos de virus, incluidos CMV y otros)
Hongos incluir Pcj (describir todos los hallazgos de hongos incluyendo valores de GMN)
Co-infección (marcar en función de los hallazgos microbiológicos, se permiten múltiples opciones) NO VIRUS-VIRUS VIRUS-BACTERIA VIRUS-FUNGUS
Excreción de SARS-COV-2 ¿Se ha objetivado negativización de SARS-COV-2 en muestras respiratorias al finalizar el episodio? O SI O NO O UNKNOWN O NOT TESTED
Fecha en la que se ha objetivado negativización de SARS-COV-2 en muestras respiratorias al finalizar el episodio
DATOS DE TRATAMIENTO DE SARS-COV-2. Fármacos utilizados (antivirales, antibióticos, inhibidores de IL6 u otros fármacos de apoyo). Describir nombre, dosis, fecha inicio y fecha fin.
Tratamiento con ANTIVIRALES
○ Si ○ No
ANTIVIRAL 1
ANTIVIRAL 2
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
ANTIVIRAL 3
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)

ANTIVIRAL 4
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
ANTIVIRAL 5
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
Tratamiento con ANTIBIÓTICOS
○ Si ○ No
ANTIBIÓTICO 1
ANTIBIÓTICO 2
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
ANTIBIÓTICO 3
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
ANTIBIÓTICO 4
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
ANTIBIÓTICO 5
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
Tratamiento con INHIBIDORES DE IL6 U OTROS FÁRMACOS DE APOYO
○ Si ○ No
INHIBIDORES DE IL6 U OTROS FÁRMACOS DE APOYO 1
INUMPIDADES DE US II OTROS FÁRMASOS DE AROYO 2
INHIBIDORES DE IL6 U OTROS FÁRMACOS DE APOYO 2
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)

INHIBIDORES DE IL6 U OTROS FÁRMACOS DE APOYO 3
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
INHIBIDORES DE IL6 U OTROS FÁRMACOS DE APOYO 4
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
INHIBIDORES DE IL6 U OTROS FÁRMACOS DE APOYO 5
(Si no hay mas farmacos dejar en blanco y seguir el formulario)
DATOS CLÍNICOS Y RESULTADO FINAL
Hallazgos/alteraciones radiológicos
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Fecha de hallazgos/alteraciones radiológicos
Describa el tipo de radiología y el patrón pulmonar
Infección respiratoria de vías altas (i.e. rinorrea, sinusitis, otitis, or pharyngitis y detección de SARS-COV-2 en vias altas)
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Infección respiratoria de vías bajas
 NO POSIBLE: detection of a HCoV in the upper respiratory tract with clinical symptoms of tracheitis, bronchitis, bronchiolitis, or pneumonia (new onset of cough, rales, wheezing, cough related chest pain, shortness of breath, dyspnea, or hypoxia) in conjunction with the identification of new pulmonary infiltrates by chest X-ray or thoracic CT scan. PROBABLE: detection of a HCoV in the lower respiratory tract without radiological pulmonary infiltrates. CONFIRMADA: detection of a HCoV in the lower respiratory tract with radiological pulmonary infiltrates.
Resolución de COVID-19
○ SI ○ NO ○ UNKNOWN
Fecha resolución de COVID-19



Estado final
○ VIVO ○ MUERTO ○ UNKNOWN
Fecha estado final
Causa de muerte (describe several cause/s of death)
☐ COVID19 (Respiratory failure) ☐ GvHD ☐ RELAPSE ☐ OTHERS
Describa otras causas de muerte
COMENTARIOS ADICIONALES QUE SE CONSIDEREN RELEVANTES



INFORME SOBRE ESTRATEGIA DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DEL COVID-19

Madrid 31 de marzo de 2020

Estrategia diagnóstica actual. La técnica de PCR

El diagnóstico microbiológico del COVID-19 se ha basado hasta ahora en todo el mundo, en la detección del material genético (ARN) viral del SARS-CoV-2 mediante técnicas de PCR (siglas de Reacción en Cadena de la Polimerasa), en muestras respiratorias (exudado nasofaríngeo principalmente) de pacientes con síntomas compatibles (*Procedimiento de actuación frente a la enfermedad por SARS-CoV-2. Ministerio de Sanidad*). La PCR es una técnica muy sensible y específica, que se realiza en los laboratorios de microbiología para el diagnóstico de muchas infecciones (*Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19*). Por estos motivos, actualmente la PCR es la técnica diagnóstica de referencia.

Según los datos recopilados en las últimas semanas, los hospitales y centros sanitarios españoles están realizando más de 15.000 PCRs al día. Las compañías de diagnóstico han distribuido más de 200.000 reacciones de PCR en los centros sanitarios españoles en la semana 23-29 de marzo de 2020. Los hospitales terciarios de las CCAA con más casos realizan más de 500 PCRs diarias. El Centro Nacional de Microbiología del ISCIII realiza unas 700-900 reacciones diarias apoyando a los centros sanitarios que lo necesitan. Según datos obtenidos de los responsables de los laboratorios de hospitales en Madrid y Barcelona como La Paz, Gregorio Marañón, Fundación Jiménez Díaz, Ramón y Cajal y Clínico San Carlos, Clinic, Vall d'Hebrón y LabCap, estos laboratorios realizan entre 500-700 PCRs al día. En el País Vasco, Castilla-León y Castilla-La Mancha se hacen 1000-1500 PCRs al día en cada una de ellas. Un indicador de gran utilidad sería disponer de estos datos de cada una de las CCAA, por lo que debería incluirse entre la información que las autoridades sanitarias autonómicas aportan diariamente al Ministerio de Sanidad.

Las 15.000 determinaciones diarias **no implican que se analicen 15.000 nuevos casos** sospechosos cada día, ya que también se incluyen PCRs de seguimiento, de alta de enfermos y repeticiones por resultados no concluyentes.

La realización de un número tan elevado de determinaciones conlleva la necesidad de suministrar de manera continuada no sólo los kits de PCR, sino otros muchos materiales necesarios como torundas y medios de transporte para la toma de muestras, soluciones de inactivación, reactivos de extracción y diferentes tipos de material plástico. Las determinaciones analíticas con PCR tienen que ser realizadas por personal experimentado y suelen necesitar varias horas hasta obtener resultados.

No obstante, se están tomado medidas para poder **aumentar estas capacidades** de análisis de muestras por PCR. Estas medidas son:

- 1. Validación clínica de kits de PCR comerciales desarrollados por empresas españolas. Hasta la fecha se han validado kits de cuatro compañías españolas (GENOMICA, VIRCELL, CERTEST y GENETIC PCR SOLUTIONS). Estas empresas están produciendo 70.000 reacciones de PCR semanales y sus capacidades máximas se calculan en 600.000 reacciones semanales. Además hay kits de otras compañías españolas en fases finales de diseño que serán validados por el ISCIII en próximos días.
- 2. Validación clínica de **reactivos de extracción** de empresas españolas (empresa VIRCELL, en proceso de validación en el ISCIII desde el 1 de abril 2020).

- Desarrollo de procedimientos de PCR que ahorren pasos en el procesamiento de muestras, evitando el paso de la extracción de ácidos nucleicos (validándose el procedimiento en el ISCIII el 2 de abril de 2020).
- 4. Capacitación de centros de investigación y universidades como laboratorios de apoyo de análisis de muestras clínicas con COVID-19. Hasta la fecha tres centros ya están en activo (Universidad Complutense de Madrid, Universidad de Alcalá de Henares y el Centro de Investigaciones en Sanidad Animal (CISA) del Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias (INIA). Otros cinco centros universitarios y de investigación están en fases avanzadas de capacitación y podrían activarse en próximas fechas.

Por las razones expuestas en los párrafos precedentes, e independientemente de que se consigan aumentar significativamente las capacidades para realizar más análisis de PCR, la utilización de **tests rápidos** de detección del COVID-19 **aumentaría** las **capacidades** diagnósticas del Sistema Nacional de Salud. Las pruebas rápidas de detección del COVID-19 permiten obtener resultados en 15 minutos y tienen un formato que el personal sanitario puede realizar con facilidad.

Test rápidos de detección del COVID-19. ¿Qué son?

Hasta la fecha se han comercializado más de **70 técnicas comerciales** en formato de test rápido de detección de COVID-19. La mayor parte utiliza la técnica de **inmunocromatografía** de difusión (lateral-flow) marcada con oro coloidal en pequeños kits para hacer las determinaciones individualmente. Existen dos modalidades de inmunocromatografía, las que **detectan antígenos y las de anticuerpos**, siendo estas últimas las más comunes (90% de las comercializadas).

Los **antígenos** son componentes del virus, generalmente proteínas, y suelen detectarse en los primeros días de infección cuando el virus se encuentra en las vías respiratorias altas. Las técnicas de **anticuerpos** detectan la respuesta inmune de los pacientes y aumentan según avanza la infección, por lo son detectables más tardíamente, cuando la infección está más avanzada.

Todas estas técnicas rápidas para el diagnóstico del COVID-19 han obtenido las diferentes certificaciones necesarias para ser utilizadas como técnicas de diagnóstico clínico, incluyendo el marcado CE, que obliga a realizar estudios de validación clínica. En estos estudios de validación se han utilizado como resultados de referencia los obtenidos por PCR. Con estos resultados como comparador, los fabricantes de casi todas las técnicas rápidas declaran en su documentación unos porcentajes de sensibilidad por encima del 80% y los de especificidad superan el 95%.

Fiabilidad de las técnicas rápidas de COVID-19

En este momento **no se dispone de experiencia** a nivel internacional que pueda resultar de utilidad para la toma de decisiones con respecto a la utilización de técnicas de diagnóstico rápido. En China y Corea del Sur no se utilizaron masivamente, ya que se estaba desarrollando en los momentos más críticos de la pandemia. En ambos países, la estrategia de diagnóstico microbiológico que se desplegó, se sustentó en **la realización de PCR**, **la técnica de referencia**. En China en un elevado número de casos moderados y graves, el diagnóstico se sustentó en datos clínicos y radiológicos, considerándose que ante la alta prevalencia no era imprescindible

la confirmación microbiológica. En Corea se utilizó un sistema de obtención de muestras rápido ("drive-throug") pero la muestras se analizaron utilizando PCR.

Apenas existen publicaciones científicas que avalen su utilización. Los estudios publicadas en revistas médicas reportan datos que indican que alrededor de un 50-60% de los enfermos tienen anticuerpos detectables en la primera semana de infección, ascendiendo a más del 90% tras unos 10 días de infección y a casi el 100% tras dos semanas del contagio. Sobre las técnicas de antígenos hay menos información.

Estudios de fiabilidad de las técnicas rápidas de detección del COVID

Las técnicas rápidas también tienen **limitaciones** por lo que se ha observado cuando se han desarrollado para otras infecciones. Las técnicas de detección de antígenos disponibles para otras infecciones respiratorias virales (gripe, adenovirus, etc.) tienen una **sensibilidad variable** (40-60 % en muchos casos), y suelen ser más útiles en las primeras fases de la infección, cuando pueden detectarse proteínas y otros componentes virales en muestras respiratorias de pacientes con síntomas catarrales. Las de detección de anticuerpos son más útiles en fases más avanzadas de la enfermedad, cuando se generan en el cuerpo humano anticuerpos como respuesta a la infección.

Por ello, el Instituto de Salud Carlos III y varios hospitales del SNS están realizando **estudios de fiabilidad de las técnicas diagnósticas rápidas de COVID-19** que han llegado a España adquiridas o donadas al Ministerio de Sanidad y las CCAA.

Hasta la fecha se han realizado estudios de fiabilidad con cinco técnicas rápidas de COVID-19.

Los resultados más significativos se resumen a continuación:

- 1. Todas las técnicas evaluadas tienen **licencia para diagnóstico clínico**, marcado CE y sensibilidad >83% y especificidad >95%, según estudios presentados por fabricantes
- 2. Se han evaluado hasta ahora dos técnicas de detección de antígenos y 3 de anticuerpos.
- 3. Los estudios de fiabilidad se realizan:
 - a. Antígenos: en muestras respiratorias de pacientes con síntomas de COVID. Se toman dos hisopos y con uno se hace la determinación de antígeno y con el otro la PCR.
 - b. Anticuerpos: muestras sanguíneas con PCR COVID positiva y controles negativos con sueros conservados y extraídos antes del 8 de diciembre de 2019.
- 4. La **tabla** muestra los resultados más destacados de los estudios de fiabilidad:

TABLA. Resumen de resultados

TÉCNICA	FABRICANTE	DATOS SEGUN MARCADO CE	ESTUDIO DE FIABILIDAD	DATOS SOBRE ESTUDIO FIABILIDAD
2019-nCoV Ag GICA Rapid Test	BIOEASY	83% S, 100% ESP	S: 25% ESP: 100%	Estudio ISCIII
2019-nCoV Ag Test Fluorescence IC Assay	BIOEASY	92% S, 100% ESP	S: 58% ESP: 97%	Estudio Clínico Madrid, G Marañón y La Paz

COVID-19	ZHEJIANG	88% S, 97% ESP	S: 58%	Estudio Hospital
IgG/IgM Rapid	ORIENT GENE		ESP: 100%	de Toledo
Test Cassette	BIOTECH			
2019-nCoV	HANGZHOU	100% S, 97% ESP	S: 56,5%	Estudio Clínico
IgG/IgM Rapid	ALL TEST		ESP: 100%	de Madrid y
Test Cassette	BIOTECH CO		(S >75% en	Ramón y Cajal
	LTD		pacientes con >7	
			días de evolución)	
SARS-CoV-2	GUANGZHOU	100% S, 90% ESP	S: 64%	Estudio la
Antibody Test	WONDFO		ESP: 100%	Princesa,
	BIOTECH CO		(S >80% en	Ramón y Cajal y
	LTD		pacientes con >7	Hospital Clínico
			días de evolución)	

5. Con estos datos el valor predictivo positivo de todas las técnicas rápidas es >95%.

Interpretación de estos resultados

- 1. La sensibilidad de los tests de **antígenos podría ser inferior** a la de anticuerpos, sobre todo en fases avanzadas de la infección, lo que es similar a lo observado en otras infecciones virales, donde los test de antígenos son de utilidad diagnóstica limitada.
- 2. Las técnicas de detección de **antígeno** deben hacerse en no más de 30 minutos desde que se toma la muestra, por lo que deberían situarse en formato point-of-care (POC) en servicios de urgencia, lo que **resulta complicado en muchos centros sanitarios**.
- 3. (En lo que se refiere a las técnicas de **detección de anticuerpos**, ya sean IgM e IgG por separado o de detección de anticuerpos totales debe indicarse:
 - a. Aunque la sensibilidad en nuestro medio es inferior a la reportada previamente, la pruebas rápidas **detectan con rapidez un porcentaje significativo** de casos.
 - b. Esta sensibilidad media más baja se debe a que gran parte de los enfermos con un resultado negativo **no habrán producido anticuerpos** con un título suficiente para ser detectado.
 - c. En pacientes que llevan más de 7 días de evolución de COVID-19, la sensibilidad de la detección de anticuerpos asciende a más de 75%.

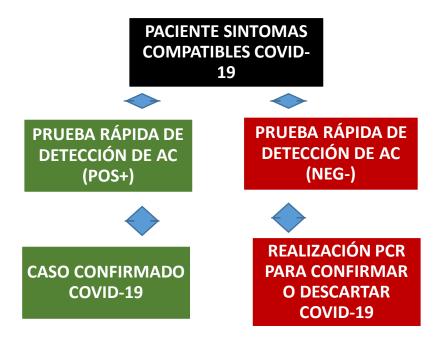
Propuesta de estrategia

Tras lo expuesto en los apartados anteriores se propone lo siguiente:

- 1. Las técnicas rápidas de detección de anticuerpos, aquellas con sensibilidad alrededor del 60% o superior, podrían emplearse como **prueba de cribado rápido** en pacientes sintomáticos en áreas/centros/situaciones de alta prevalencia de COVID-19:
 - a. Un resultado positivo confirmaría la infección.
 - b. Los resultados negativos habría que confirmarlos realizando PCR en muestras respiratorias del paciente.
 - c. Esta estrategia reduciría el número total de PCR diarias a realizar en los hospitales.
 - d. Las técnicas de detección de anticuerpos pueden realizarse en los laboratorios de microbiología, tras recoger la muestra en unidades de extracción de sangre,

sin alterar el funcionamiento hospitalario habitual. Se pueden utilizar muestras de sangre, suero o plasma. Varios fabricantes recomiendan hacer la prueba inmediatamente después de la extracción de la muestra.

FIGURA. Propuesta de algoritmo diagnóstico



- 2. Utilizando estas técnicas con una sensibilidad media del 60%, el porcentaje de PCRs que podrían no hacerse tras obtener un resultado positivo con la técnica rápida sería significativo y dependería de la frecuencia de COVID-19 en la población:
 - Los hospitales de las CCAA con mayor número de casos están comunicando resultados positivos de PCR entre 50-80% de los casos sospechosos de COVID-19 analizados diariamente.
 - Con una sensibilidad de la técnica rápida de detección de anticuerpos alrededor del 60% se ahorrarían un 36-48% de PCRs cada día, en estos escenarios de alta prevalencia.
 - c. En pacientes con enfermedad más evolucionada, donde la sensibilidad de la detección de anticuerpos supera el 75%, se podría reducir un 60% la necesidad de PCR.
 - d. En poblaciones en las que la frecuencia de la enfermedad es inferior, como CCAA con menor prevalencia, grupos de personas aisladas en residencias de ancianos, personal de servicios esenciales y sanitarios, la utilidad diagnóstica de la detección de anticuerpos sería inferior y la PCR seguiría jugando un papel fundamental.
 - e. Además las técnicas rápidas de detección de anticuerpos podrían tener un uso adicional que es ayudar a confirmar casos compatibles con COVID-19 con resultados de PCR repetidamente negativos.
- 3. Las técnicas de detección de **anticuerpos tienen además** otro papel, que es poder detectar anticuerpos en población que ya ha superado la enfermedad y por tanto:
 - a. Detectar personas supuestamente **inmunes** que podrían reiniciar sus labores profesionales.

- b. Pacientes **recuperados** a los que se les puede extraer **plasma** para tratamiento de nuevos casos.
- c. Estudios de seroprevalencia.
- d. Estudios de respuesta **vacunal**, cuando existan estas vacunas.
- 4. Por último, las técnicas de detección de **antígeno** podrían emplearse en aquellos casos que superen el 60% de sensibilidad y sólo en aquellos centros que tengan la posibilidad de crear POCs sin alterar el funcionamiento del hospital.

INFORME EMITIDO POR

Prof. Manuel Cuenca Estrella

Subdirector General del ISCIII



Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 16 March 2020 Page 1 of 4

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

	DRV/c	LPV/r	>	_	ď	g	<	>
	DR	<u>-</u>	RD	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Anaesthetics & Muscle Relaxant	s							
Alcuronium	•	•	•		•	•	•	•
Bupivacaine			•	•	•	•	•	•
Cisatracurium	•	•	•	•	•	•	•	•
Desflurane	•	•	•	•	•	•	•	•
Dexmedetomidine	•		•	•	•	•	•	•
Enflurane	•	•	•	•	•	•	•	•
Ephedrine	•	•	•	•	•	•	•	•
Etidocaine			•	•	•	•	•	•
Halothane	•	•	•	•	•	•	•	•
Isoflurane	•	•	•	•	•	•	•	•
Ketamine			•	•	•	•	•	•
Minaxolone			•	•	•	•	•	•
Nitrous oxide	•	•	•	•	•	•	•	•
Propofol	•	_	•	•			<u> </u>	•
Rocuronium	1	_	•	•	<u> </u>	•	<u> </u>	•
Sevoflurane	•		•	•			•	•
Sufentanil	1		•	•	•	•	•	•
Suxamethonium (succinylcholine)	•	•	•	•	<u> </u>	<u> </u>	•	•
Tetracaine	•	•	•	•	•	•	<u> </u>	•
Thiopental	•	<u> </u>	•	•	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	•
Tizanidine	•		•	•			•	•
Vecuronium	•	•	•	•	•	•	•	•
Analgesics		_						
Alfentanil	_		•	•	•	•	<u> </u>	•
Aspirin	•	•	•	•	<u> </u>	•	<u> </u>	•
Buprenorphine	<u> </u>	<u> </u>	•	•	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	•
Celecoxib	•	*	<u> </u>	*	•	<u> </u>	<u> </u>	•
Codeine	<u> </u>		<u> </u>	*	•	•	<u> </u>	*
Dextropropoxyphene		•	*	<u>*</u>	•	•	<u>*</u>	*
Diamorphine (diacetylmorphine)			Ť				<u>*</u>	*
Diclofenac	•	•	Ť	<u> </u>	<u>*</u>	*	<u>*</u>	*
Dihydrocodeine			Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	*
Fentanyl Hydrocodone		÷	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	*
Hydromorphone	-	÷	Ť	Ť	-	-	Ť	*
Ibuprofen	•	•	Ť	*	*	Ť	Ť	*
Mefenamic acid	•	Ť	Ť	*	*	Ť	Ť	*
Methadone		Ť	Ť	*	Ť	Ť	Ť	*
Morphine		-	Ť	Ť	-	•	Ť	Ť
·		-	÷	×	×	÷	×	$\overline{}$
Naproxen Nimesulide	•	*	*	*	•	*	•	*
Oxycodone	Ť	Ť	•	Ť	Ť	•	Ť	Ť
Paracetamol (Acetaminophen)	•	•	Ť	Ť	<u>*</u>	Ť	Ť	•
Pethidine (Meperidine)	<u> </u>		Ť	-	<u>*</u>	•	*	•
Piroxicam	•	•	Ť	Ť	Ť	•	Ť	•
Remifentanil	•	Ť	Ť	Ť	<u>*</u>	•	Ť	•
Tapentadol	•	Ť	÷	Ť	*	÷	Ť	•
Tramadol	_		÷	•	•	÷	÷	•
Antiarrhythmics			Ť	Ť	Ť	•	Ť	
Amiodarone	•	•	•	•	•	•	•	•
Bepridil	•		•	•	•	•	•	•
Disopyramide	•	•	•	•			•	•
Dofetilide	•	•	•	•			•	•
Flecainide		•	•	•	•	•	♦	•
Lidocaine (Lignocaine)			•	•	•	•	•	•
Mexiletine			•	•	•	•	•	•
Propafenone			•	•			•	•
Quinidine	•		•	•			•	•
			_					

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Antibacterials	□	<u> </u>	₹	<u>ı</u>	ਹ	Ĭ	Z	₹
Amikacin	•	•	•	•	•	•	•	•
Amoxicillin	*	Ť	Ť	*	*	Ť	Ť	Ť
Ampicillin	•	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Azithromycin		Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Bedaquiline	H	÷	Ť	Ť	÷	-	Ť	Ť
	-	÷	Ť	<u>*</u>	•	-	Ť	Ť
Capreomycin Cefalexin		Ť	Ť		Ť	Ť	Ť	Ť
Cefazolin	*	Ť	Ť	<u> </u>	*	Ť	Ť	Ť
Cefixime	•	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Cefotaxime		Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Ceftazidime		Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
	•	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Chloromphonical	•	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Chloramphenicol		Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Clarithromycin	H	_	*	*	Ť	Ť	*	*
Clarithromycin Clavulanic acid	•	•	*	•	•	•	*	•
	H	_	*	•	*	•	*	•
Clindamycin Clofazimine	•		*	•	÷	÷	*	•
Cloxacillin	*	-	Ť	*	•	-	Ť	Ť
	+ -							
Cycloserine	•	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	•	<u>*</u>	<u> </u>	•
Dapsone	•	•	•	•	•	•	•	•
Delamanid	-	-	•	•	-		•	•
Doxycycline	•	•	•	•	•	<u> </u>	<u> </u>	•
Ertapenem	•	•	•	•	•	<u> </u>	•	•
Erythromycin	-	_	•	•		-	•	•
Ethambutol	•	•	•	•	•	<u> </u>	•	•
Ethionamide	•	•	•	•	•	*	•	•
Flucloxacillin	•	•	•		•	•	•	•
Gentamicin	•	•	•	•	•	•	•	•
Imipenem/Cilastatin	•	•	•	•	•	<u> </u>	•	•
Isoniazid	•	•	•	•	•	*	•	<u> </u>
Kanamycin	•	•	•	•	•	<u> </u>	•	•
Levofloxacin	•		•	•			•	•
Linezolid	•	•	•	•	•	•	•	_
Meropenem	•	•	•	•	•	•	•	•
Metronidazole	•	_	•	•	•	<u> </u>	•	•
Moxifloxacin	•	_	•	•		-	•	•
Nitrofurantoin	•	<u> </u>	•	•	•	<u> </u>	•	•
Ofloxacin	•	_	•	•			•	•
Para-aminosalicylic acid	•	•	•	•	•	•	•	•
Penicillins	•	•	•		•	•	•	•
Piperacillin	•	•	•		•	•	•	•
Pyrazinamide	•	•	•	•	•	•	•	•
Rifabutin				•			•	•
Rifampicin	•		•	•	•	•	•	•
Rifapentine	•		•	•	•	•	•	•
Rifaximin	•	•	•	•	•	•	•	•
Spectinomycin	•	•	•	•	•	•	•	•
Streptomycin	•	•	•	•	•	•	•	•
Sulfadiazine	•		•	•	•	•	•	•
Tazobactam	•	•	•		•	•	•	•
Telithromycin			•	•			•	•
Tetracyclines	•	•	•	•	•	•	•	•
Tinidazole	_		•	•	•	•	•	•
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	•	•	•	•	•	•	•	•
Vancomycin	•	•	•	•	•	•	•	•

Key to abbreviations

DRV/c	Darunavir/cobicistat	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITA	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin

Key to symbols

- These drugs should not be coadministered
- Potential interaction may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
- Potential interaction likely to be of weak intensity.

 Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
- No clinically significant interaction expected



Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 16 March 2020 Page 2 of 4

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made.

Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Anti-coagulant, Anti-platelet and		rinol	vtic					
Acenocoumarol	•		•	•	•	•		•
Apixaban	•	•	•	•	_	_	•	•
Argatroban	•	•	•	•	•	•	•	•
Aspirin (anti-platelet)	•	•	•	•	•	•	•	•
Betrixaban			•	•			•	•
Clopidogrel	•	•	•	•	•	•	•	•
Dabigatran	•		•	•			•	•
Dalteparin	•	•	•	•	•	•	•	•
Dipyridamole	•		•	•	•	•	•	•
Edoxaban			•	•			•	•
Eltrombopag	•		•	•	•	•	•	•
Enoxaparin	•	•	•	•	•	•	•	•
Fondaparinux	•	•	•	•	•	•	•	•
Heparin	•	•	•	•	•	•	•	•
Phenprocoumon			•	•	•	•		•
Prasugrel	•	•	•	•	•	•	•	•
Rivaroxaban	•	•	•	•			•	•
Streptokinase	•	•	•	•	<u> </u>	-	•	•
Ticagrelor	•		•	•	•	•	•	•
Warfarin		Ť	•	•	•	•	Ť	
Antidepressants			•	·	·	•		
Agomelatine	•	_	•	•	•	•	•	•
Amitriptyline	_		•	•			•	•
Bupropion	•		•	•	•	•	•	•
Citalopram	_		•	•		Ť	•	•
Clomipramine			•	•			•	•
Desipramine	_		•	•		Ŧ	•	•
Doxepin		_	•	•	•	•	•	•
Duloxetine	_	$\overline{\Delta}$	•	•	•	•	•	•
Escitalopram	_	Ī	•	•	Ť	Ť	•	•
Fluoxetine	_		•	•	•	-	•	•
Fluvoxamine	_	$\overline{\Delta}$	•	•	•	•	•	•
Imipramine		Ť	•	•	Ť	Ť	•	•
Lithium	•	Ŧ	•	•	_	-	•	•
Maprotiline	_	_	•	•	_	_	•	•
Mianserin	_	_	•	•	•	-	•	•
Milnacipran	•	-	•	•	•	•	•	•
Mirtazapine		Ť	•	•	•	•	•	•
Nefazodone	H	_	÷	•	•	•	•	•
Nortriptyline	_	Ŧ	÷	Ť	Ť	Ť	÷	•
Paroxetine		Ŧ	÷	Ť	-	-	Ť	•
Phenelzine	•	-	÷	*	Ť	÷	Ť	•
Reboxetine	Ė	Ť	•	Ť	Ť	Ť	÷	•
Sertraline		-	*	*	Ť	<u>*</u>	Ť	•
St John's wort	•	-	·	•	Ť	Ť	Ť	•
Tranylcypromine	Ť	Ť	•	Ť	•	•	*	•
Trazodone	÷	=	*	•	Ť	Ť	Ť	•
Trimipramine	_		•	•	•	•	*	•
Venlafaxine	<u> </u>		*	*	*	Ť	*	•
Vernalaxine			*	*	*	Ť	Ť	*
vordoxedite			•	▼	▼	~	▼	•

0 . ~									
	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	нсга	ATIN	RBV	
	ä	<u>_</u>	꿉	<u>T</u>	<u>ರ</u>	포	Ż	2	
Anti-diabetics									
Acarbose	•	<u> </u>	•	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	•	
Canagliflozin	•		•	•	•	•	•	•	
Dapagliflozin	•	•	•	•	•	•	•	•	
Dulaglutide	•	•	•	•	•	•	•	•	
Empagliflozin	•	•	•	•	•	•	•	•	
Exanatide	•	<u> </u>	•	•	•	•	•	•	
Glibenclamide (Glyburide)		_	•	•	•	•	•	•	
Gliclazide	•		•	•	•	•	•	•	
Glimepiride	•		•	•	•	•	•	•	
Glipizide	•		•	•	•	•	•	•	
Insulin	•	•	•	•	•	•	•	•	
Linagliptin	•	•	•	•	•	•	•	•	
Liraglutide	•	•	•	•	•	•	•	•	
Metformin		•	•	•	•	•	•	•	
Nateglinide			•	•	•	•	•	•	
Pioglitazone			•		•	•	•	•	
Repaglinide			•		•	•	•	•	
Rosiglitazone	•	Δ	•		•	•	•	•	
Saxagliptin			•	•	•	•	•	•	
Sitagliptin	•	•	•	•	•	•	•	•	
Tolbutamide	•		•	•	•	•	•	•	
Vildagliptin	•	•	•	•	•	•	•	•	
Antipsychotics/Neuroleptics									
Amisulpride	•	•	•	•	•	•	•	•	
Aripiprazole			•	•	•	•	•	•	
Asenapine			•	•	•	•	•	•	
Chlorpromazine			•	•			•	•	
Clozapine			•	•			•		
Fluphenazine			•	•			•	•	
Haloperidol			•	•			•	•	
lloperidone			•	•			•	•	
Levomepromazine	_		•	•			•	•	
Olanzapine	•		•	•	•	•	•	•	
Paliperidone		_	•	•	•	•	•	•	
Perazine			•	•	•	•	•	•	
Periciazine	_		•	•	•	•	•	•	
Perphenazine	_		•	•			•	•	
Pimozide	•	•	•	•			•	•	
Pipotiazine	_		•	•			•	•	
Quetiapine	•	•	•	•			•	•	
Risperidone			•	•			•	•	
Sulpiride	•		•	•			•	•	
Thioridazine	_		•	•			•	•	
Tiapride	•	Ŧ	•	•	\equiv	_	•	•	
Ziprasidone	Ė	<u> </u>	•	•	-	-	•	•	
Zotepine		Ť	÷	•	Ť	Ť	÷	•	
Zuclopenthixol		Ť	•	•	Ŧ	_	÷	•	
Antivirals	t	Ť	Ť	Ė	Ť		Ť		
Darunavir/cobicistat		•	•	•		Δ	•	•	
Lopinavir/ritonavir	•		•	•	Î	Ť	•	•	
Remdesivir	•	•		•	•	-	÷	•	
Favipiravir	•	÷	•		•	Ť	÷	•	
Chloroquine	<u> </u>	Ť	•	•		Ť	÷	•	
Hydroxychloroquine		÷	÷	•	•		÷	•	
Nitazoxanide	•	•	•	Ť	•	•		•	
Ribavirin	•	Ť	*	Ť	Ť	•	•	_	
Oseltamivir	•	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	•	•	
Oscilaniivii	_ ~		•		•	•	•		

Key to abbreviations

DRV/c	Darunavir/cobicistat	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITA	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin

Key to symbols

- These drugs should not be coadministered

 Potential interaction may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration

 Potential interaction likely to be a fundal interaction.
- Potential interaction likely to be of weak intensity.

 Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
- ◆ No clinically significant interaction expected



Page 3 of 4

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 16 March 2020

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

	DRV/c	LPV/r	>	>	Ø	HCLQ	⋖	>
	R	Ē	RDV	FAVI	CLQ	오	NITA	RBV
Anxiolytics/Hypnotics/Sedatives								
Alprazolam			•	•	•	•	•	•
Bromazepam			•	•	•	•	•	•
Buspirone			•	•	•	•	•	•
Chlordiazepoxide			•	•	•	•	•	•
Clobazam			•	•	•	•	•	•
Clorazepate	_		•	•	•	•	•	•
Diazepam	_	_	•	•	•	•	•	•
Estazolam	_	_	•	•	•	<u> </u>	•	•
Flunitrazepam	-	_	•	•	•	•	•	•
Flurazepam	-	4	*	•	•	*	*	•
Hydroxyzine	-		•	•	•	•	*	•
Lorazepam	•	•	<u> </u>	•	•	<u> </u>	•	•
Lormetazepam	•	<u>*</u>	<u> </u>	*	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	•
Midazolam (oral)	•	•	$\stackrel{\bullet}{\longrightarrow}$	*	•	$\stackrel{\bullet}{\longrightarrow}$	<u> </u>	•
Midazolam (parenteral)	•	-	*	<u> </u>	*	<u> </u>	*	*
Oxazepam	•	•		<u> </u>	*	*	•	•
Temazepam		•	*	•	*	<u>*</u>	•	•
Triazolam	^		<u> </u>	*	*	*	*	•
Zaleplon Zolpidem		$\frac{\Delta}{\Box}$	Ť	*	*	Ť	Ť	*
Zopiclone		-	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	÷
Beta Blockers	-	-	<u> </u>	•	•	<u> </u>	•	_
Atenolol			•	•	•	•	•	•
Bisoprolol	_		•	•	•	•	•	•
Carvedilol	_		•	•	•	•	•	•
Metoprolol	_		•	•	_	_	•	•
Nebivolol	_		•	•	_	_	•	•
Oxprenolol	•		•	•	•	•	•	•
Pindolol	_		•	•	•	•	•	•
Propranolol			•	•			•	•
Timolol			•	•			•	•
Bronchodilators								
Aclidinium bromide	•	•	•	•	•	•	•	•
Aminophylline	•		•	•	•	•	•	•
Formoterol	•		•	•	•	•	•	•
Glycopyrronium bromide	•	<u> </u>	*	•	•	•	<u> </u>	•
Indacaterol	•	•	•	•	•	<u>*</u>	•	•
Ipratropium bromide	•	*	<u> </u>	•	•	<u>*</u>	<u> </u>	•
Montelukast	<u> </u>		<u> </u>		<u> </u>	$\stackrel{\bullet}{\longrightarrow}$	<u> </u>	•
Olodaterol			<u> </u>	<u> </u>	$\stackrel{\bullet}{\longrightarrow}$	$\stackrel{\bullet}{\longrightarrow}$	<u> </u>	<u> </u>
Roflumilast Salbutamol	<u> </u>	<u>▲</u>	*	<u> </u>	*	<u>*</u>	<u>*</u>	*
Salmeterol		Ť	•		$\stackrel{\bullet}{\blacksquare}$	Ť		*
Theophylline	•	÷	•	<u> </u>	•	-	<u>*</u>	*
Tiotropium bromide	*	-	$\stackrel{\bullet}{\bullet}$	$\stackrel{\bullet}{\bullet}$	*	Ť	Ť	*
Umeclidinium bromide	<u> </u>		*	*			Ť	*
Vilanterol			Ť	*	<u> </u>	<u> </u>	Ť	*
Calcium Channel Blockers			Ť	•	*	Ť	_	Ť
Amlodipine			•	•	•	•	•	•
Diltiazem	Ħ	Ŧ	÷	•	•	÷	÷	Ť
Felodipine	Ħ	Ŧ	÷	•	•	÷	÷	•
Nicardipine		Ŧ	•	•	•	•	•	•
Nifedipine	Ť		•	•	•	•	•	•
			•	•	•	•	•	•
Nisoldipine Nitrendipine			*	<u>*</u>	*	*	*	*

sk-benefit assessment for any individual								
	DRV/c	>	>	5	ø	HCLQ	⋖	>
	R	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	오	NITA	RBV
Contraceptives/HRT								
Desogestrel (COC)			•		•	•	•	•
Desogestrel (POP)			•		•	•	•	•
Drospirenone (COC)			•	_	•	•	•	•
Drospirenone (HRT)			•	•	•	•	•	•
Dydrogesterone (HRT)			•	_	•	•	•	•
Estradiol			•	_	•	•	•	•
Ethinylestradiol			•		•	•	•	•
Etonogestrel (implant)	_	_	•	_	•	•	•	•
Etonogestrel (vaginal ring)			•	_	•	•	•	•
Gestodene (COC)			•	_	•	•	•	•
Levonorgestrel (COC)			•		•	•	•	•
Levonorgestrel (emergency contrac.)	_	_	•		•	•	•	•
Levonorgestrel (HRT)			•	$\overline{\Delta}$	•	•	•	•
Levonorgestrel (implant)	_	_	*		÷	<u>*</u>	Ť	Ť
	•	-	Ť	-	Ť	Ť	Ť	Ť
Levonorgestrel (IUD)								•
Levonorgestrel (POP)	•	•	*	<u> </u>	<u>*</u>	<u>*</u>	<u>*</u>	•
Medroxyprogesterone (depot inj.)		Ť						
Medroxyprogesterone (oral)	-	-	•		•	*	•	•
Norelgestromin (patch)	_	_	•		•	•	•	•
Norethisterone (COC)			•		•	•	•	•
Norethisterone (HRT)			•		•	•	•	•
Norethisterone (IM depot)	•	•	•		•	•	•	•
Norethisterone(POP)			•		•	•	•	•
Norgestimate (COC)			•		•	•	•	•
Norgestrel (COC)			•		•	•	•	•
Norgestrel (HRT)			•		•	•	•	•
Ulipristal	<u> </u>		•		•	•	•	•
Gastrointestinal Agents								
Alosetron	•		•	•	•	•	•	•
Antacids	•	•	•	•			•	•
Bisacodyl	•	•	•	•	•	•	•	•
Cimetidine	•	•	•	•	•	•	•	•
Cisapride	•	•	•	•			•	•
Esomeprazole	•	•	•	•	•	•	•	•
Famotidine	•	•	•	•	•	•	•	•
Lactulose	•	•	•	•	•	•	•	•
Lansoprazole	•	•	•	•	•	•	•	•
Loperamide			•	•	•	•	•	•
Mesalazine	•	•	•	•	•	•	•	•
Omeprazole	•	•	•	•	•	•	•	•
Pantoprazole	•	÷	•	•	•	•	•	÷
Prucalopride	•	÷	Ť	<u> </u>	•	<u> </u>	÷	÷
Rabeprazole	•	Ť	•	Ť	Ť	<u>*</u>	÷	÷
	•	Ť	*	$\stackrel{\bullet}{\longrightarrow}$	Ť	Ť	Ť	Ť
Ranitidine	•	Ť	Ť	*	Ť	Ť	Ť	Ť
Senna Gastrointestinal Agents (anti-em			_	_	_	*	_	_
Apropitant	elics	·)	•	•	•	•	•	•
Aprepitant	•	÷		$\stackrel{\bullet}{\longrightarrow}$	Ť	Ť	Ť	
Dolasetron			<u>*</u>					*
Domperidone	•	•	•	<u> </u>		<u> </u>	•	•
Dronabinol			•	•	_	<u> </u>	•	•
Granisetron	-		•	•			•	•
NA - t -	•	•	•	•	•	•	•	•
Metoclopramide						_		
Ondansetron Prochlorperazine	<u> </u>	İ	*	*	Ŧ	Ŧ	*	*

Key to abbreviations

DRV/c	Darunavir/cobicistat	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITA	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin

Key to symbols

- These drugs should not be coadministered
- Potential interaction may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
- Potential interaction likely to be of weak intensity.

 Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
- No clinically significant interaction expected



Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 16 March 2020 Page 4 of 4

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made.

Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	нсга	ATIN	RBV
Hypertension / Heart Failure Age								
Aliskiren	•	•	•	•	•	•	•	•
Ambrisentan			•	•	•	•	•	•
Amiloride	•	•	•	•	•	•	•	•
Benazepril	•	•	•	•	•	•	•	•
Bendroflumethiazide	•	•	•	•	•	•	•	•
Bosentan				•	•	•	•	•
Candesartan	•	•	•	•	•	•	•	•
Captopril	•	•	•	•	•	•	•	•
Chlortalidone	•	•	•	•	•	•	•	•
Cilazapril	•	•	•	•	•	•	•	•
Clonidine	•	•	•	•	•	•	•	•
Digoxin			•	•			•	•
Dopamine	•	•	•	•	•	•	•	•
Doxazosin			•	•	•	•	•	•
Enalapril	•	•	•	•	•	•	•	•
Eplerenone	•	•	•	•	•	•	•	•
Epoprostenol	•	•	•	•	•	•	•	•
Eprosartan	•	•	•	•	•	•	•	•
Fosinopril	•		•	•	•	•	•	•
Furosemide	•	-	•	•	•	•	•	•
Hydralazine	•	•	•	•	•	•	•	•
Hydrochlorothiazide	•	•	•	•	•	•	•	•
lloprost	•	•	•	•	•	•	•	•
Indapamide	Ť	Ť	÷	÷	÷	÷	<u> </u>	•
Irbesartan	•	_	÷	•	÷	•	÷	÷
Isosorbide dinitrate	Ť		÷	Ť	Ť	÷	÷	Ť
Ivabradine		=	Ť	Ť	Ť	Ť	÷	Ť
Labetalol	•	Ť	Ť	Ť	-	-	Ť	Ť
Lacidipine	Ť	Ŧ	Ť	Ť	Ť	÷	Ť	Ť
Lercanidipine		-	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Lisinopril	•	•	Ť	Ť	Ť	*	Ť	Ť
Losartan	•	$\stackrel{\bullet}{\overline{\triangle}}$	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Macitentan	Ť		Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
	•	-	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Methyldopa Metolazone	*	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
	•	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Moxonidine	•	Ť	Ť	-	Ť	Ť	Ť	Ť
Olmesartan	•	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť	Ť
Perindopril	_	<u> </u>	Ť	×	*	*	*	
Prazosin	-	-	-	$\stackrel{\bullet}{\longrightarrow}$	*	<u>*</u>	*	*
Quinapril	*	×	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	*	Ť	×
Ramipril	•	•	*	<u> </u>	<u> </u>	Ť		*
Ranolazine	•	-	•	<u> </u>			<u> </u>	<u> </u>
Riociguat		÷	<u> </u>	<u>*</u>	<u>*</u>	<u> </u>	<u>*</u>	<u> </u>
Sacubitril	_		•	•	•	*	•	•
Selexipag	•	•	<u>*</u>	<u> </u>	<u>*</u>	*	<u>*</u>	*
Sildenafil (PAH)	•	•	<u>*</u>	<u> </u>	<u> </u>	<u>*</u>	*	•
Sodium nitroprusside	•	•	•	•	<u> </u>	<u> </u>	•	•
Spironolactone	•	<u> </u>	•	<u> </u>	•	<u> </u>	<u> </u>	•
Tadalafil (PAH)	_	_	•	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	•
Telmisartan	•	•	•	•	<u> </u>	•	•	•
Terazosin	_		•	•	•	*	*	•
Torasemide	•		•	•	•	•	•	•
Trandolapril	•	•	•	_	<u> </u>	•	•	•
Treprostinil	•	•	•		<u> </u>	•	•	•
Valsartan			•	•	•	•	•	•
Xipamide	•	•	•	•	•	•	•	•

)/C	<u> </u>		_	~	q	4	
	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Immunosuppressants								
Adalimumab	•	•	•	•			•	
Anti-thymocyte globulin	•	•	•	•	•	•	•	•
Azathioprine	•	•	•	•			•	
Basiliximab	•	•	•	•	•	•	•	•
Belatacept	•	•	•	•	•	•	•	•
Ciclosporin			•	•			•	•
Mycophenolate	•		•	•	•	•	•	•
Sirolimus	•	•	•	•			•	•
Tacrolimus			•	•			•	•
Inotropes & Vasopressors								
Adrenaline (Epinephrine)	•	•	•	•	•	•	•	•
Dobutamine	•	•	•	•	•	•	•	•
Noradrenaline	•	•	•	•	•	•	•	•
Vasopressin	•	•	•	•	•	•	•	•
Lipid Lowering Agents				•				
Atorvastatin			•	•	•	•	•	•
Bezafibrate	•	•	•	•	•	•	•	•
Clofibrate	•	•	•	•	•	•	•	•
Evolocumab	•	•	•	•	•	•	•	•
Ezetimibe		÷	•	•	•	•	•	÷
Fenofibrate	•	÷	÷	*	•	<u> </u>	÷	÷
Fish oils	•	÷	•	•	÷	•	÷	÷
Fluvastatin	T A	Ť	Ť	Ť	÷	÷	Ť	Ť
Gemfibrozil	•	$\stackrel{\bullet}{\overline{\triangle}}$	Ť	Ť	÷	÷	Ť	Ť
Lovastatin	+		Ť	*	Ť	Ť	Ť	Ť
	—	$\overrightarrow{\bullet}$	Ť	*	Ť	Ť	Ť	Ť
Prayactatin	+=	Ť	Ť		*			Ť
Pravastatin	+=		<u> </u>	*		<u> </u>	<u> </u>	
Rosuvastatin	-	<u> </u>	•	•	•	<u> </u>	•	•
Simvastatin	•	_	•	•	•	•	•	•
Steroids		_	•		_		_	
Beclometasone	+-	•	Ť	*	*	<u> </u>	<u> </u>	•
Betamethasone	-	-	-	•	<u> </u>	•	•	•
Budesonide	-	_	•	•	•	•	•	•
Ciclesonide		_	•	•	•	•	•	•
Clobetasol		_	•	•	•	•	•	•
Dexamethasone		_		•	•	•	•	•
Fludrocortisone		_	•	•	•	•	•	•
Flunisolide			•	•	•	•	•	•
Fluocinolone			•	•	•	•	•	•
Fluticasone	•	•	•	•	•	•	•	•
Hydrocortisone (oral)			•	•	•	•	•	•
Hydrocortisone (topical)	•	•	•	•	•	•	•	•
Megestrol acetate	•	•	•	•	•	•	•	•
Methylprednisolone			•	•	•	•	•	•
Mometasone	•	•	•	•	•	•	•	•
Nandrolone	•	•	•	•	•	•	•	•
Oxandrolone	•	•	•	•	•	•	•	•
Prednisolone			•	•	•	•	•	•
Prednisone			•	•	•	•	•	•
Stanazolol			•	•	•	•	•	•
Testosterone		Ī	•	•	•	•	•	•
Triamcinolone	-	-	•	•	•	•	•	•
Hamonone		_	•	_	•	-	<u> </u>	

Key to abbreviations

DRV/c	Darunavir/cobicistat	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITA	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin

Key to symbols

These drugs should not be coadministered
 Potential interaction - may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
 Potential interaction likely to be of weak intensity.
 Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
 No clinically significant interaction expected



RECOMENDACIONES DE TROMBOPROFILAXIS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN PACIENTES CON COVID-19

1. Consideraciones generales

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen un mayor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), en especial aquellos ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI). En este contexto, muchos pacientes pueden precisar profilaxis o tratamiento antitrombótico. Sin embargo, actualmente no hay un esquema validado sobre dosis y momento de uso de los fármacos antitrombóticos.

La instauración del tratamiento debe ser de forma precoz desde el servicio de urgencias en todo paciente hospitalizado y valorando según factores de riesgo trombótico y hemorrágico al paciente ambulatorio que no requiere ingreso.

2. Profilaxis de enfermedad tromboembólica

Para indicar la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en los pacientes con COVID-19 se considerará si presentan algún factor adicional de mayor riesgo de trombosis.

Se considerarán factores de mayor riesgo trombótico en los pacientes con COVID-19 los siguientes:

- Formas de COVID-19 grave con las siguientes alteraciones:
 - Proteína C Reactiva (PCR) >150 mg/L
 - Dímero D >1500 ng/mL
 - Ferritina >1000 ng/mL
 - Linfocitopenia <800x10^6/L
 - IL-6 >40 pg/mL
- Dímero-D >3000 ng/ml.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial
- Trombofilia biológica conocida
- Cirugía reciente
- Gestación
- Terapia hormonal sustitutiva



2.a. profilaxis en pacientes sin factores de mayor riesgo de trombosis

Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 sin factores de mayor riesgo de trombosis deben recibir dosis profiláctica de HBPM (ver tabla 1) de forma precoz, a menos que haya contraindicación.

Tabla 1. Dosis profilácticas de HBPM.

	Función renal					
Dosis Profilácticas	Aclaramiento de creatinina >30 mL/min	Aclaramiento de creatinina <30 mL/min				
Enoxaparina	< 80 Kg: 40 mg / 24h s.c.					
	80 – 100 Kg: 60 mg/2 4h s.c.	, ,				
	> 100 Kg: 40 mg / 12h s.c.					
Tinzaparina	< 60 Kg: 3500 UI/ 24h s.c.	< 60 Kg: 3500 UI / 24h s.c.				
	> 60 Kg: 4500 UI / 24h s.c.	> 60 Kg: 4500 U I/ 24h s.c.				
Bemiparina	3500 UI/24h s.c.	2.500 UI/24h s.c.				

En caso de alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, emplear fondaparinux a dosis de:

2,5 mg / 24h s.c. si el aclaramiento de creatinina es >50 mL/min 1,5 mg / 24h s.c. si el aclaramiento de creatinina es <50 y >20 mL/min Contraindicado si el aclaramiento de creatinina es <20 mL/min

El tratamiento profiláctico con HBPM se mantendrá hasta el alta del paciente.

2.b. profilaxis en pacientes con factores de mayor riesgo de trombosis

Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 y presencia de al menos uno de los factores de mayor riesgo de trombosis deben recibir HBPM a dosis profiláctica ajustada al peso (o para pacientes de mayor riesgo trombótico) (ver tabla 2) de forma precoz, a menos que haya contraindicación.



Tabla 2. Dosis profilácticas de HBPM para pacientes de mayor riesgo.

Dosis	Función renal				
profilácticas para pacientes de mayor riesgo	Aclaramiento de creatinina >30 mL/min	Aclaramiento de creatinina <30 mL/min			
Enoxaparina	1 mg / Kg / 24h s.c.	0.5 mg / Kg / 24h s.c.			
Tinzaparina	75 UI / Kg / 24h s.c.	75 UI / Kg / 24h s.c.			
Bemiparina	5000 UI / 24h s.c.	3500 UI / 24h s.c.			

En caso de alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, emplear fondaparinux a dosis de:

5 mg / 24h s.c. si el aclaramiento de creatinina es >50 mL/min 2,5 mg / 24h s.c. si el aclaramiento de creatinina es <50 y >20 mL/min Contraindicado si el aclaramiento de creatinina es <20 mL/min

El tratamiento profiláctico con HBPM se mantendrá hasta el alta del paciente.

Después del alta se mantendrá HBPM a la dosis habitual de profilaxis (tabla 1) en los pacientes que tengan que permanecer encamados o con restricción de la deambulación o con persistencia de factores de mayor riesgo de trombosis, por lo menos una semana o hasta que se consiga una adecuada movilidad.

3. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica

Se considerarán pacientes con sospecha clínica enfermedad tromboembólica a los pacientes que presenten alguna de las siguientes situaciones clínicas:

- Aparición brusca de hipoxemia con PO2<90%, que no se justifica por la lesión radiológica, o taquicardia >100 ppm o hipotensión con TAS <100 mmHg) o clínica TVP
- Marcadores de sobrecarga ventricular elevados (NT-proBNP, troponina).
- Signos de sobrecarga ventricular derecha (relación VD/VE >1) o de hipertensión pulmonar (velocidad de regurgitación tricúspidea >2,8 m/s) en ecocardiograma.
- Dímero D persistentemente elevado (>3000 ng/mL) que aumenta con disociación de la evolución de los restantes reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, ferritina).

Ante la sospecha de TEP se ha de realizar una angioTC pulmonar urgente per confirmar el diagnóstico. Si se confirma el diagnóstico de TEP o de TVP debe iniciarse HBPM a dosis terapéuticas (tabla 3).



Tabla 3. Dosis terapéuticas de HBPM.

	Función renal			
Dosis Terapéuticas	Aclaramiento de creatinina >30 mL/min	Aclaramiento de creatinina <30 mL/min		
Enoxaparina	1 mg / Kg / 12h s.c. (en la fase aguda)	1 mg / Kg / 24h s.c.		
	1,5 mg / Kg / 24h s.c.			
Tinzaparina	175 UI / Kg / 24h s.c.	175 UI / Kg / 24h s.c.		
Bemiparina	115 UI / Kg / 24h s.c.	85 UI / Kg / 24h s.c.		

En caso de inestabilidad hemodinámica o previsión de procedimientos invasivos inmediatos, se empleará heparina no fraccionada (heparina sódica) e.v. en perfusión continua ajustando la dosis con el TTPA.

En los pacientes alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, emplear fondaparinux a dosis de:

5 mg / 24h s.c. si <50 Kg y aclaramiento de creatinina >50 mL/min 7,5 mg / 24h s.c. si 50-100 Kg y aclaramiento de creatinina >50 mL/min 10 mg / 24h s.c. si >100 Kg y aclaramiento de creatinina >50 mL/min 5 mg / 24h s.c. si el aclaramiento de creatinina es <50 y >20 mL/min Contraindicado si el aclaramiento de creatinina es <20 mL/min

En los pacientes diagnosticados de TEP o TVP se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante un mínimo de 3 a 6 meses. El tratamiento de elección tras el alta será HBPM a dosis anticoagulante cada 24 h (tabla 3) sin iniciar cumarínicos, para evitar desplazamientos para control de INR.

4. Paciente que no precisa ingreso hospitalario

Se debe realizar una valoración individualizada de la necesidad de profilaxis antitrombótica criterios clínicos, factores de riesgo y antecedentes trombóticos personales y familiares. De requerirse, se empleará HBPM a la dosis habitual de profilaxis (tabla 1)



En cualquier caso, se deber dar al paciente las siguientes recomendaciones generales:

Fomentar la deambulación

Evitar permanecer de forma prolongada de pie o sentado y evitar cruzar las piernas

Cambiar de posición cada 30-60 min

Realizar ejercicios con las extremidades inferiores (movimientos de flexoextensión y movimientos circulares de los pies).

Evitar la deshidratación

5. Paciente embarazada

Este apartado 5 aparece también como un documento SETH en la página web de la Sociedad https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-sobre-profilaxis-ETV-en-embarazo-y-puerperio-COVID-19.pdf

La paciente embarazada constituye un grupo de riesgo incrementado de ETEV que en el caso de infección por COVID-19 requiere una valoración adecuada tanto en el embarazo (tabla 4) como en el puerperio (tabla 5)



Tabla 4. Gestación.

Situación SARS Cov-2		Clínica				
SARS COV-2	Asintomática / Leve En domicilio	Moderada (encamamiento)	Ingreso hospitalario			
Positivo	HBPM a dosis profiláctica (tabla 1) por dos semanas.	HBPM a dosis profiláctica (tabla 1) por dos semanas. y hasta 7 días tras resolución del cuadro.	HBPM a dosis profiláctica (tabla 1). En domicilio tras la hospitalización continuar con profilaxis un mes. Valorar en el tercer trimestre prolongar hasta el parto y 6 semanas postparto.			
En investigación por clínica sugestiva	Actuar como si fuese positivo. Si está pendiente de resultado de test, se puede esperar al resultado, salvo ingreso en cuyo caso se deberá iniciar HBPM.					
Sospechoso por contacto con positivo, pero sin síntomas	Hacer el test de SARS Cov-2 y actuar según resultado.					
Negativo	Hidratación adecuada y promover la movilización Evaluar factores de riesgo de trombosis en embarazo http://www.anticoagulacionyembarazo.com/ https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-sobre-profilaxis-ETV-en-embarazo-y-puerperio-COVID-19.pdf					



Tabla 5. Puerperio.

Situación	Clínica					
SARS Cov-2	Asintomática / Leve En domicilio	Moderada (encamamiento)	Ingreso hospitalario			
Positivo	Si no hay otro factor de riesgo HBPM a dosis profiláctica (tabla 1) por dos semanas. Si añade más factores de riesgo prolongar la HBPM a dosis profiláctica (tabla 1) hasta 6 semanas.	HBPM a dosis profiláctica (tabla 1) por dos semanas y hasta 7 días tras resolución del cuadro e inicio de la movilización.	HBPM a dosis profiláctica (tabla 1) por 6 semanas.			
En investigación por clínica sugestiva	Actuar como si fuese positivo. Si está pendiente de resultado de test, se puede esperar al resultado, salvo ingreso en cuyo caso se deberá iniciar HBPM.					
Sospechoso por contacto con positivo, pero sin síntomas	Hacer el test de SARS Cov-2 y actuar según resultado. Reevaluar cada 48-72h. por si aparecen síntomas. Informar sobre síntomas y dar recomendaciones de aislamiento en domicilio. Indicar a la paciente que, en caso de aparición de síntomas, contacte con su centro de salud, su obstetra o el equipo de guardia de obstetricia.					
Negativo	Evaluar los factores de riesgo de trombosis en el puerperio http://www.anticoagulacionyembarazo.com/ Si <2 factores de riesgo: Hidratación y movilización precoz Si ≥2: factores de riesgo: HBPM dosis profiláctica (tabla 1) por dos semanas.					



6. Pacientes previamente en tratamiento antitrombótico

Una ampliación de este apartado 6 se recoge en la página Web de la SETH https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-anticoagulacion-Covid-19.pdf

En pacientes que estén recibiendo previamente tratamiento con un anticoagulante oral directo: dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) o edoxaban (Lixiana®) o con un antagonista de la vitamina K como warfarina (Aldocumar®) o acenocumarol (Sintrom®) y requieran tratamiento para COVID-19, considerar sustituirlo por HBPM.

En pacientes con tratamiento anticoagulante previo que sean dados de alta con tratamiento antiviral se recomienda no reiniciar el tratamiento oral y continuar con HBPM a dosis terapéuticas mientras continúe éste.

El tratamiento con antiagregantes no contraindica el uso profiláctico de heparina.

En caso de terapia con clopidogrel o ticagrelor, en pacientes que requieran tratamiento antiviral se recomienda su sustitución dadas las interacciones medicamentosas.

En mujeres que tomen anticonceptivos hormonales combinados, se recomienda valorar su suspensión temporal salvo prescripción ginecológica.





RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DE ANTICOAGULACIÓN EN LA SITUACION ACTUAL DE EPIDEMIA POR CORONAVIRUS

24 de marzo de 2020

- 1. Toda actuación en la consulta de anticoagulación se hará con la intención de que no se generen visitas sucesivas en los siguientes 2 meses, para lo cual se propone que los pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con fármacos antivitamina K que puedan requerir visitas cercanas por incertidumbre en la dosis (lo que incluye los inicios) y que no tengan contraindicación, se valorará pasarlos a anticoagulantes orales de acción directa. Para ello se precisa que las inspecciones médicas autoricen el uso financiado del fármaco con una posterior revisión a los 4-6 meses, cuando lo permita la situación de alto riesgo por la movilidad de pacientes y sanitarios.
- Los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa tratados con fármacos antivitamina K y que se considere que pueden requerir visitas cercanas por incertidumbre en la dosis (lo que incluye los inicios) y que no tengan contraindicación, se valorará pasarlos a heparina de bajo peso molecular (indicación actualmente financiada).
- 3. Se intentará prolongar lo más posible el control de los fármacos antivitamina K en los pacientes bien controlados, llegando a controles cada 6-8 semanas si el hematólogo o su médico de atención primaria lo valora indicado. Se intentará, en la medida de lo posible, ampliar las horas en que se realizan las determinaciones analíticas de INR para evitar las aglomeraciones.
- 4. Hay que considerar las posibles interacciones de los anticoagulantes de acción directa y de los cumarínicos con los fármacos que se están empezando a usar para el coronavirus, como antirretrovirales o cloroquina. The Liverpool Drug Interaction Group publica un documento en el que se actualizan estas interacciones (http://www.covid19-druginteractions.org/). En los casos en que no pueda resolverse la interacción cambiando de fármaco, considerar la heparina de bajo peso molecular, si estuviese indicada.