

## PROTOCOL INSTITUCIONAL DE TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL PACIENT AMB COVID-19 (Protocol abreujat).

### CANVIS d'aquesta versió:

S'han modificat en aquesta versió les recomanacions sobre la utilització de remdesivir, glucocorticoides, baricitinib, anticoagulants i tractament de la síndrome inflamatòria multisistèmica associada a la COVID-19 en nens.

Tots els canvis d'aquesta nova edició estan marcats en groc.

### CONSIDERACIONS GENERALS

Les recomanacions realitzades en aquest protocol es basen en les dades existents fins al moment actual. El protocol s'anirà modificant en funció de l'evidència disponible respecte al tractament de la malaltia per SARS-CoV-2 (COVID-19). L'evidència de les teràpies front la COVID-19 és encara limitada i poc conclouent en alguns casos, per tant es recomana valorar la inclusió dels pacients en assajos clínics acadèmics. Les dades d'efectivitat i seguretat en pediatria són encara menors.

### TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS

La majoria dels tractaments són actualment d'ús compassiu, per la qual cosa es requereix el consentiment informat del pacient. Sempre que sigui possible, s'haurà d'obtenir un consentiment escrit, que habitualment serà signat per un familiar o acompanyant del pacient (ja que no es pot entrar el full de consentiment al box d'aïllament). En cas que no sigui possible, s'obindrà el consentiment verbal. Sempre ha de constar en el curs clínic que s'ha obtingut el corresponent consentiment.

L'annex 1 recull la posologia, efectes adversos i precaucions de cada fàrmac recomanat al protocol tant pel pacient pediàtric com adult.

### TRACTAMENT ANTIVÍRIC

Existeix actualment poca evidència procedent d'assaigs clínics controlats per recomanar un tractament específic pel SARS-CoV-2 en pacients amb sospita o confirmació de COVID-19. No obstant això, amb els coneixements actuals es poden fer certes recomanacions de tractament que es detallen en aquest document.

El tractament antivíric específic es realitzarà en funció de la presentació i gravetat clínica.

## Remdesivir:

**Medicament autoritzat i comercialitzat a Espanya, pel tractament de la infecció per SARS-COV-2 en adults i adolescents ( $\geq 12$  anys i d'almenys 40 kg de pes)** que presentin pneumònia greu amb més del 50% del parènquima pulmonar afectat, saturació aire ambient  $\leq 94\%$ , FR $\geq 24$  rpm, PaFiO<sub>2</sub><300 o SaFiO<sub>2</sub><350 mmHg que requereixin oxigen suplementari però **no** ventilació mecànica invasiva o ECMO. La durada de tractament serà de 5 dies.

**L'accés al medicament serà a través del circuit habitual.**

En **embarassades i nens menors de 12 anys** està aprovat com a ús compassiu.

### **Criteris de contraindicació /retirada:**

- Ventilació mecànica o ECMO
- filtrat glomerular <30ml/min/1,73m<sup>2</sup> o malalt en teràpia renal substitutiva
- AST/ALT > 5 vegades el límit superior de la normalitat

## **TRACTAMENT IMMUNOMODULADOR**

### **Glucocorticoides sistèmics**

El tractament amb glucocorticoides a dosis baixes (**dexametasona base 6 mg/dia – equivalen a 7,2 mg de dexametasona fosfat** o altres corticoides a dosis equivalents) via oral o IV **durant 10 dies o fins a l'alta hospitalària**, es recomana en pacients amb oxigen suplementari, ventilació mecànica o ECMO i més de 7 dies d'evolució clínica, tenint en compte les característiques clíniques de cada pacient.

No s'ha d'utilitzar la dexametasona ni altres corticoides sistèmics per al tractament de la COVID-19 en pacients que no requereixen oxigenoteràpia ni durant els primers 7 dies des de l'inici de la simptomatologia.

Es pot valorar de manera individual i cautelosa, en:

- a) Els pacients que tinguin indicacions de rebre'ls per altres motius (broncospasme, ús crònic per patologia pre existent i/o xoc sèptic amb requeriment de noradrenalina a dosis altes)
- b) Pacients que desenvolupin una SDRA greu:
  - Refractarietat al pron
  - No millora radiològica
  - PaFiO<sub>2</sub> <100
  - PCR persistentment elevada (30 mg/dl), hiperferritinèmia, D-dímer elevat i limfopènia profunda.

## Tocilizumab

El tocilizumab és un anticòs monoclonal humanitzat amb capacitat per unir-se tant al receptor soluble com al transmembrana de la IL-6, bloquejant la seva acció.

Actualment quatre assaigs clínics mostren resultats negatius en la variable principal (millora clínica, ingrés a UCI, necessitat d'intubació o mort). En un altre assaig (EMPACTA) s'observen resultats estadísticament significatius en la variable combinada de percentatge de pacients que requereixen ventilació mecànica o que havien mort en 28 dies, però sense diferències en la mortalitat entre els grups. En una metanàlisi de 5 assaigs clínics, tocilizumab redueix la necessitat de ventilació mecànica però no la mortalitat. **Les dades preliminars de l'assaig RECOVERY suggereixen eficàcia de tocilizumab associat a corticoides.**

Amb l'evidència disponible actualment, es recomana reservar la utilització de tocilizumab només en el context de l'assaig clínic acadèmic institucional **Inmuno-COVID 19**. En cas d'empitjorament és podria emprar anakinra **o baricitinib**.

Altres alternatives com el sarilumab (anticòs monoclonal davant del receptor d'IL6), el siltuximab (anticòs monoclonal davant de les formes solubles d'IL6), i el ruxolitinib es recomana emprar-les només en el context d'un assaig clínic.

## TRACTAMENT AMB PLASMA DE DONANTS CONVALESCENTS

El plasma ric amb anticossos contra el SARS-CoV-2 s'obté de persones que han patit anteriorment la COVID-19 i ja s'han curat. Les primeres dades disponibles suggerien un possible benefici clínic en el tractament de la COVID-19 però, actualment, els assaigs clínics que comparen l'ús de plasma de convalsents amb el tractament estàndard no mostren diferències estadísticament significatives en la variable principal de milloria clínica o mortalitat. Per tant, amb la informació disponible actualment, i ateses les incerteses en l'eficàcia i el balanç benefici-risc del tractament, es recomana reservar la utilització de plasma de donants convalsents al context dels assaigs clínics.

## TRACTAMENT ANTICOAGULANT

Existeixen dades que suggereixen que els pacients afectats de COVID-19 presenten un estat procoagulant amb risc de fenòmens tromboembòlics així com, en casos greus, trombosi microvascular

multiorgànica. Malgrat que actualment no es disposa d'assaigs clínics que permetin fer una recomanació clara, hi ha consens entre les diferents societats científiques en la recomanació de realitzar profilaxi antitrombòtica amb heparines de baix pes molecular (HBPM) en tots els pacients ingressats, sempre que no hi hagi contraindicació. S'ha de valorar la funció renal i el pes dels pacients i ajustar les dosis d'HBPM en cas necessari (Taula 1)

- Es recomana heparina a dosis profilàctiques estàndard a tot pacient que ingressi a l'hospital, ajustat a funció renal
- Es pot considerar utilitzar dosi intermèdia (1mg/ kg/ dia) en els pacients amb factors de major risc trombòtic definit com:

- Formes COVID-19 greus (pneumònia greu i/o elevació important de reactants de fase aguda

(D-dímer > 3000 ng/ml, ferritina > 1000 ng/ml)

- Factors de risc trombòtic: antecedents de malaltia tromboembòlia, trombofília coneguda, gestació, obesitat, immobilitat prolongada o teràpia hormonal substitutiva

En els pacients tractats amb dosis intermèdies, es recomana valorar reduir a la dosi profilàctica d'HBPM quan es redueixi el risc trombòtic.

Es recomana retirar la profilaxi antitrombòtica a l'alta. En pacients amb factors de major risc trombòtic (i que han rebut dosis intermèdia), es pot mantenir la profilaxi a dosis profilàctiques estàndard durant els 10 dies posteriors a l'alta, sempre després de fer una valoració acurada del balanç benefici-risc.

Taula de dosis profilàctiques d'enoxaparina

Dosi profilàctiques	Funció renal	
	FG ≥ 30 ml/min	FG < 30 ml/min
Estàndard	< 80 kg: 40 mg / 24 h s.c. 80–100 kg: 60 mg /24 h s.c. > 100 kg: 40 mg / 12 h s.c.	< 80 kg: 20 mg / 24 h s.c. > 80 kg: 40 mg / 24 h s.c.
Intermèdia	1 mg / kg / 24 h s.c.	0,5 mg / kg / 24 h s.c.

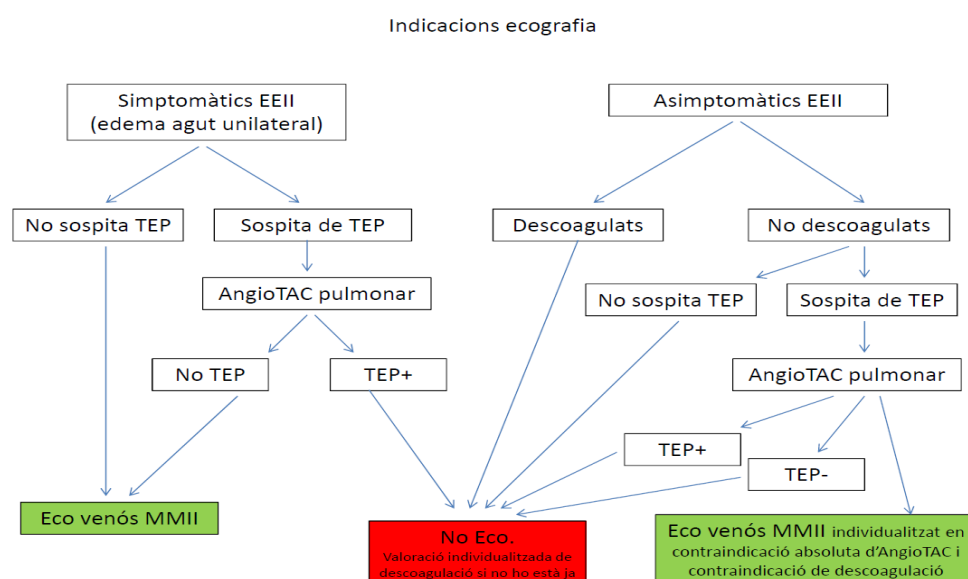
### **Embaràs i puerperi**

Es recomana profilaxi antitrombòtica amb HBPM en dones embarassades i en el període de puerperi, amb diagnòstic de COVID-19, per presentar un major risc trombòtic que la població general.

Embaràs		
Asimptomàtiques o malaltia lleu tractada a domicili	Malaltia moderada tractada a domicili	Pneumònia/ingrés hospitalari
HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual durant 2 setmanes	HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual durant dues setmanes i fins a 7 dies després de la resolució del quadre	HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual. A l'alta, continuar la profilaxi 1 mes. En el tercer trimestre, valorar continuar fins al part i 6 setmanes post-part.
Puerperi		
Asimptomàtiques o malaltia lleu tractada a domicili	Malaltia moderada tractada a domicili	Pneumònia/ingrés hospitalari
Si no hi ha un altre factor de risc: HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual durant 2 setmanes.  Si hi ha altres factors de risc: Considerar prolongar la profilaxi fins a 6 setmanes	HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual durant dues setmanes i fins a 7 dies després de la resolució del quadre	HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual durant 6 setmanes

A continuació s'estableix l'estratègia diagnòstica del TEP en pacients COVID amb i sense simptomatologia a EEII:

### ESTRATÈGIA DIAGNÒSTICA DEL TEP EN PACIENTS COVID



## TRACTAMENT SEGONS SITUACIÓ CLÍNICA DEL PACIENT

a) **Síntomes lleus, sense pneumònia associada**

Tractament simptomàtic

b) **Pneumònia**

Tractament simptomàtic

+

Enoxaparina profilàctica

c) **Pneumònia amb criteris de gravetat** (segons l'anteriorment especificat).

Tractament simptomàtic

+

Enoxaparina profilàctica

+

Tractament específic:

**Si durada malaltia < 7 dies:** **remdesivir**, en adults i adolescents, i com a ús compassiu en dones embarassades i nens

**Si durada malaltia > 7 dies:** dexametasona a dosis baixes

Si el malalt és refractari als tractaments de primera línia, es pot considerar tocilizumab només en el context de l'assaig clínic acadèmic institucional Inmuno-COVID 19 (ciclosporina vs tocilizumab vs tractament estàndard). En cas d'empitjorament es podria emprar anakinra **o baricitinib**.

## **DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DE LA SÍNDROME INFLAMATÒRIA MULTISISTÈMICA ASSOCIADA A LA COVID-19 EN NENS (MIS-C SIGLES O PIMS-TS EN ANGLÈS).**

Es tracta d'una síndrome inflamatòria que ha suposat la forma de presentació més greu -tot i que infreqüent- en els pacients pediàtrics. La primeres notificacions d'aquestes formes de Covid-19, van ser al març del 2020 al Regne Unit, seguits després per la notificació de casos similars a Europa, els Estats Units i altres països arreu del món. Aquesta síndrome es descriu en nens i adolescents en associació amb la infecció per SARS-CoV-2 i s'associa a un estat inflamatori i l'afectació de diversos òrgans. La disfunció miocàrdica pot incloure anomalies de la funció ventricular, regurgitació valvular, vessament pericàrdic i dilatació de les artèries coronàries, entre d'altres. Els nens amb aquesta síndrome poden complir criteris clínics complets o parcials per a la malaltia Kawasaki i sovint poden no presentar cap infecció vírica activa, però la majoria tenen una infecció recent per SARS-Cov2. Tot i això, la base fisiopatològica i resposta immune d'aquesta entitat són diferents a la síndrome de Kawasaki clàssica.

### Criteris diagnòstics de la PIMS-TS / MIS-C (s'han de complir tots):

- Pacient pediàtric que presenta febre
  - Inflamació en les analítiques sanguínies (augment de PCR, procalcitonina, dímer D, ferritina, LDH o IL-6; neutrofilia, limfopènia o albúmina baixa). No existeix actualment consens en punt de tall d'aquests paràmetres i es recomana consultar-ho amb l'equip d'infeccioses pediàtric referent
  - Malaltia clínicament greu que necessiti hospitalització
  - Disfunció d'almenys un òrgan (exceptuant pulmó) o criteris complets/parcials per a la malaltia de Kawasaki
- +
- Absència de diagnòstics plausibles alternatius (no infecció greu concomitant o malaltia autoinflamatòria de base)
- +
- Evidència microbiològica/epidemiològica d'infecció per SARS-CoV-2 actual o recent (PCR, serologia, evidència o exposició 4 setmanes abans dels símptomes)

Per aquest motiu en tot pacient pediàtric amb sospita de Covid-19 que requereixi ingrés hospitalari (o amb pneumònia encara que no requereixi ingrés) es recomana la realització d'una analítica que inclogui d'hemograma, bioquímica incloent: funció renal, natrèmia, albúmina, proteïna C reactiva, IL-6,

troponina I, pro-BNP, ferritina, LDH i triglicèrids i coagulació: fibrinogen, dímer, gasometria amb lactat (si sospita de disfunció orgànica) i hemocultiu (si sospita de sèpsia o infecció bacteriana greu).

En cas de sospita de PIMS-TS/ MIS-C, s'afegirà la realització d'un electrocardiograma de 12 derivacions, una ecocardiografia i una radiografia de tòrax.

Es valorarà individualment la necessitat d'ingrés a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques.

### **Gradació de la gravetat de la PIMS-TS / MIS-C**

Lleu: no requereix suport vasoactiu, escàs suport respiratori i amb dany orgànic lleu.

Moderat: suport vasoactiu, necessitat d'oxigenoteràpia significativa (CNAF), VMNI i/o afectació orgànica moderada.

Greu: suport vasoactiu agressiu, VMI, disfunció miocàrdica o dany orgànic greu.

### **TRACTAMENT DE LA PIMS-TS / MIS-C**

S'haurà d'iniciar de la manera més precoç possible.

- Tractament de suport adequat a la gravetat del quadre.
  
- **Tractament antibiòtic:**
  - Antibioticoteràpia d'ampli espectre segons guies de sèpsia si escau. Atesa la baixa incidència de coinfecció bacteriana amb la COVID-19 fins a l'actualitat, se suspendrà l'antibioticoteràpia de manera precoç si aquesta no es confirma.
  - Tractament antiviral: únicament s'indicarà remdesivir si PCR positiva i clínica < 7 dies (se sol·licitarà ús compassiu).
  
- **Tractament immunomodulador:**
  - Immunoglobulina inespecífica endovenosa (2 g/Kg en dosi única) i valorar repetir dosis a les 48h si no hi ha millora clínica.
  - Metilprednisolona endovenosa (2 mg/kg/dia) mínim 5 dies i disminuir de manera gradual segons evolució clínica durant 2-3 setmanes. En casos seleccionats es valorarà l'administració de megabolus de corticoides el primer dia de 10-30 mg/kg/dia (màx 1g/dia), passant a 2mg/kg/dia a partir del segon dia.
  - Com a tractament de rescat, es valorarà la utilització d'anakinra, tocilizumab o baricitinib veure quadre per dosis pediàtriques).



- **Tractament antitrombòtic:**

- Tractament antiagregant: aspirina 5mg/kg/dia (no a dosis antiinflamatòries ja que reben corticoteràpia), **en tots els pacients** sempre que no hi hagi contraindicacions (i.e plaquetopènia < 80.000/mm<sup>3</sup>, sagnat actiu, neurocirurgia recent, infecció per varicel·la o grip...) durant 6 setmanes fins control ecogràfic. L'administració serà per via oral, considerant la via e.v. en els casos en que no sigui viable l'administració per via enteral.
- Profilaxi antitrombòtica: els criteris d'administració de profilaxi antitrombòtica seran els habituals del centre. També es tindran en compte les contraindicacions habituals. En el cas que el/la pacient presenti valors de dímers-D > 1500 ng/ml en com a mínim dues determinacions i no complís els criteris habituals de profilaxi anti-trombòtica, es consideraria el valor de dímers-D una indicació per si mateixa per a la utilització d'enoxaparina a dosis profilàctiques.
- Tractament anticoagulant: les indicacions de tractament anticoagulant seran les habituals del centre, igual que el criteri per a determinar el fàrmac més adient i el nivell d'anticoagulació. En el cas que el/la pacient presenti valors de dímers-D > 1500 ng/ml en com a mínim dues determinacions caldrà estar atent a la possibilitat que el pacient presenti una TVP o TEP (menys freqüentment que el pacient adult però més habitual en el pacient pediàtric si presenta una PIMS-TS / MIS-C) i dur a terme les mesures diagnòstiques i terapèutiques corresponents.

## Annex 1. Taula de fàrmacs

FÀRMAC	NOM COMERCIAL	DOSI	DURADA	ADMINISTRACIÓ	PRECAUCIONS/ CONTRAINDICACIONS	EFFECTES ADVERSOS/ INTERACCIONS												
<b>Enoxaparina</b>	Clexane®	<p>Pacients sense factors de risc:</p> <table border="1"> <tr> <td>FG ≥ 30ml/min</td> <td>FG &lt; 30ml/min</td> </tr> <tr> <td>&lt;80kg: 40mg/24h</td> <td>&lt;80kg: 20mg/24h</td> </tr> <tr> <td>80-100 kg: 60mg/24h</td> <td>&gt;80kg: 40mg/24h</td> </tr> <tr> <td>&gt;100kg: 40mg/12h</td> <td></td> </tr> </table> <p>Pacients major risc trombòtic:</p> <table border="1"> <tr> <td>FG ≥ 30ml/min</td> <td>FG &lt; 30ml/min</td> </tr> <tr> <td>1mg/kg/24h</td> <td>0,5mg/kg/24h</td> </tr> </table> <p><b>Pediatría:</b> 0'5- 1mg/kg segons indicació profilàctica/terapèutica en nens. Dosi màxima la de l'adult</p>	FG ≥ 30ml/min	FG < 30ml/min	<80kg: 40mg/24h	<80kg: 20mg/24h	80-100 kg: 60mg/24h	>80kg: 40mg/24h	>100kg: 40mg/12h		FG ≥ 30ml/min	FG < 30ml/min	1mg/kg/24h	0,5mg/kg/24h	Fins alta hospitalària	Via SC	No anticoagular de forma sistemàtica	Hemorràgia, trombocitopènia, augment enzims hepàtics, hematomes punt injecció
FG ≥ 30ml/min	FG < 30ml/min																	
<80kg: 40mg/24h	<80kg: 20mg/24h																	
80-100 kg: 60mg/24h	>80kg: 40mg/24h																	
>100kg: 40mg/12h																		
FG ≥ 30ml/min	FG < 30ml/min																	
1mg/kg/24h	0,5mg/kg/24h																	
<b>Remdesivir</b> Ús compassiu en embarassades i nens (<12 anys i <40 kg de pes)	Veklury® 100 mg vial	<p>Dosi de càrrega: 200mg IV dia 1</p> <p>Dosi manteniment: 100 mg/dia IV fins a 5 dies</p> <p><b>Pediatría:</b></p> <p>≥40kg pes: igual que adults</p> <p>&lt;40 kg pes: dosi de càrrega 1er dia 5 mg/kg</p> <p>Dosi de manteniment: 2,5mg/kg/dia fins a 5 dies</p>	5 dies	<p>Reconstituir amb 19 ml d'aigua per injecció i diluir en 100-250 ml de sèrum fisiològic i administrar en 30-120 minuts.</p> <p>Estabilitat sol. preparada 4h a tº ambient o 24 h en nevera</p>	<b>Contraindicacions:</b> filtrat glomerular <30ml/min/1,73m <sup>2</sup> o ALT ≥ 5 cops el límit superior normalitat	Hipotensió infusional, cefalea, efectes adversos gastrointestinals (Nàusees, vòmits, diarrea, restrenyiment), reaccions hipersensibilitat												
<b>Glucocorticoides:</b> <b>Dexametasona o altres corticoides a dosis equivalents</b>  <b>Pacients amb oxigen suplementari o ventilació mecànica i</b>	<p>Fortecortin 4 mg® ampolla i comprimits</p> <p>Dexametasona Kern 4 mg® ampolla i</p>	<p>6mg/dia dexametasona base (equivalent a 7,2 mg de dexametasona fosfat; 1,8 ml de dexametasona ampolla 4mg/mL ) o 32 mg de metilprednisolona o 40 mg de prednisona</p> <p><b>Pediatría:</b></p> <p>0,3 mg/kg/dia. Dosi màxima 6 mg/dia</p>	10 dies o fins a l'alta	Via oral o IV	<p>No utilitzar en malalts que no requereixin oxigenoteràpia ni durant els primers 7 dies des de l'inici de la simptomatologia.</p> <p>En embarassades o mares</p>	Trastorns vasculars i del metabolisme com a més freqüents. Increment del risc d'infeccions greus												

FÀRMAC	NOM COMERCIAL	DOSI	DURADA	ADMINISTRACIÓ	PRECAUCIONS/ CONTRAINDICACIONS	EFFECTES ADVERSOS/ INTERACCIONS
>7 dies d'evolució clínica	comprimits				lactants valorar l'ús d'altres corticoides com metilprednisolona o hidrocortisona	
<b>Anakinra</b>  <b>Indicacions:</b> <b>teràpia de rescat.</b> <b>Veure criteris en el protocol</b>	Kineret® Inject. 100mg/0,67ml	<b>Adults:</b> 100 mg c/6h durant 2-4 dies i disminuir en funció de la resposta un 50% cada 48 hores.  En IR greu 50% de la dosi (dosi c/48h)  <b>Pediatría:</b> 4mg/kg cada 12 hores, valorant resposta a les 24-48 hores. Si no hi ha resposta es podria incrementar a 4mg/kg cada 6 hores.	Variable segons evolució clínica i paràmetres inflamatoris. Màxim 15 dies	Administració IV: Diluir en 100 ml de SF i administrar el 60 minuts.  També via SC alternant el lloc d'injecció. No cal agitar xeringa.	Augment transitori d'enzims hepàtics. Major incidència infeccions greus. No iniciar en pacients amb infeccions actives Síndrome d'activació macrofàgica <b>Embaràs:</b> No es recomana <b>Lactància:</b> NO	Cefalea, neutropènia, trombocitopènia, reacció lloc injecció, infeccions greus, hepatitis no infecciosa, augments colesterol.  L'administració amb substrats del CYP450 que tenen un marge terapèutic estret caldrà un ajust de dosi d'aquests.
<b>Baricitinib</b>  <b>Indicacions:</b> Teràpia de rescat	Olumiant® Comp 2 i 4 mg	<b>Adults:</b> 4mg/24h vo 2mg/24h vo>75a, pacients amb infeccions cròniques o recurrents, si FG 30-60ml/min/1,73m <sup>2</sup> , o en ús concomitant d'inhibidors OAT3 potents	7-14 dies segons judici clínic	Amb o sense menjar i a qualsevol hora del dia	No es recomana en pacients amb FG<30ml/min; limfòcits<200; neutròfils<500; plaquetes < 50.000; Hb<8 o proves hepàtiques alterades >5 LSN  <b>Embaràs:</b> No es recomana <b>Lactància:</b> NO	Infeccions tracte respiratori superior, hipercolesterolèmia, herpes zòster/simple, gastroenteritis, infeccions urinàries, pneumònia, trombocitosi.  Administrar profilaxi del TV amb anticoagulants en malalts amb factors de risc