

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

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).

TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS

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 evidència procedent d'assaigs clínics controlats per recomanar un tractament específic pel SARS-CoV-2 en pacients amb sospita o confirmació de COVID-19.

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

Remdesivir (Veklury®):

Antiviral anàleg de nucleòtid que bloqueja l'RNA polimerasa, d'administració endovenosa.

INDICACIONS

1. Tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en adults i adolescents (≥ 12 anys i d'almenys 40 kg de pes) que presentin **pneumònia greu** i que requereixin oxigen suplementari, en els **primers 7 dies** de malaltia.

La durada de tractament serà de 5 dies. Es pot plantejar individualment la possibilitat d'allargar el tractament fins a 10 dies en el pacient immunodeprimit greu.

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

Criteris de contraindicació /retirada:

- Ventilació mecànica o ECMO.
- Filtrat glomerular $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ o malalt en teràpia renal substitutiva.

- AST/ALT > 5 vegades el límit superior de la normalitat.

2. Tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en adults amb **malaltia lleu o moderada** que no requereixin oxigen suplementari i que presentin un **risc més gran d'evolució a malaltia greu** (Grups 1-4 de l'AEMPS, veure annex), en els **primers 7 dies** de malaltia.

La durada de tractament és de tres dies. La posologia recomanada és de 200 mg el dia 1 i 100 mg els dies 2 i 3. L'accés al medicament serà mitjançant el circuit habitual.

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

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®):

Agent antiviral dirigit a inhibir l'enzim cisteïna proteasa del SARS-CoV-2 inhibint la replicació viral. Fàrmac d'administració oral potenciat amb ritonavir.

Indicat pel tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en adults amb **malaltia lleu o moderada** que no requereixin aportació d'oxigen suplementari i que tinguin un **risc alt de progressar a malaltia greu** (Grups 1-4 de l'AEMPS, veure annex 2) (tractament ambulatori), en els **primers 5 dies** de malaltia.

La posologia és de 300 mg de nirmaltrevir i 100 mg de ritonavir cada 12 hores via oral durant 5 dies. Cal tenir especial precaució amb el **risc d'interaccions medicamentoses (veure annex 3)**.

Circuit de sol·licitud

S'ha establert un circuit de prescripció en recepta electrònica (SIRE) amb validació sanitària, associant el diagnòstic de COVID-19.

La validació es realitza pel Servei de Farmàcia en el termini de 24 hores com a màxim. Els dies laborals en horari de 8-17h (circuit habitual) i els festius de 8-15h (avisar al S. de Farmàcia a l'extensió 29372).

La dispensació es fa des de la farmàcia comunitària. No hi ha estoc a l'oficina de farmàcia, un cop sol·licitat es dispensarà en 12-18 hores.

En el pacient ingressat l'accés al medicament és a través del circuit habitual de l'hospital.

Molnupiravir (Lagevrio®)

Agent antiviral que actua com un substrat alternatiu competitiu per a les ARN polimerases, produint errors de còpia i generant virus no viables. Antiviral d'administració oral.

L'Agència Europea del Medicament n'ha emès recomanacions sobre l'ús pel **tractament de la infecció per SARS-CoV-2** en adults amb **malaltia lleu o moderada** que no requereixin aportació d'oxigen suplementari i que tinguin un risc alt de progressar a malaltia greu (Grups 1-5 de l'AEMPS; veure annex) (tractament ambulatori), en els **primers 5 dies** de malaltia.

La posologia és de 800 mg (4 càpsules de 200 mg) cada 12 hores via oral durant 5 dies
Medicament no autoritzat i no comercialitzat a Espanya.

Circuit de sol·licitud

1. Enviar informe mèdic en castellà a Farmàcia (emilio.iniesta@vallhebron.cat) per tramitar la sol·licitud a l'AEMPS.
2. Un cop aprovat, es procedirà a la importació del tractament.

ANTICOSSOS MONOCLONALS ANTIVÍRICS

Són anticossos IgG1 humans neutralitzants dirigits cap al domini d'unió al receptor de la proteïna de l'espícula del SARS-CoV-2 i actuen evitant l'entrada del virus a les cèl·lules humanes.

El principal problema amb els anticossos monoclonals es la ràpida aparició de resistències en les noves variants del virus. Per aquest motiu la utilització dels anticossos monoclonals s'ha d'individualitzar en funció de la soca de virus que circuli en un moment determinat i la sensibilitat d'aquesta soca als anticossos monoclonals. **Cap dels anticossos monoclonals actualment disponible és actiu front les soques que circulen actualment.** Es recomana consultar la darrera informació disponible sobre aquest aspecte a: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>
<https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>

Actualment, estan autoritzats: _.

Sotrovimab (Xeyudy®)

La **indicació** autoritzada és el tractament **de la infecció per SARS-CoV-2** en adults i adolescents (≥ 12 anys amb un pes corporal d'almenys 40 kg) amb **malaltia lleu o moderada** que no requereixin suplement d'oxigen i que tinguin un risc major de progressar a COVID-19 greu.

Des de l'AEMPS s'ha prioritzat l'ús dels anticossos monoclonals davant d'altres alternatives terapèutiques en pacients que tinguin **immunosupressió greu** (Grups 1 de l'AEMPS, veure annex) **i serologia negativa per SARS-CoV-2 o amb baix nivell de protecció** (< 260 BAU/mL segons unitats estàndards de l'OMS):

- Pacients amb **malaltia lleu-moderada**. L'inici de l'anticòs monoclonal ha de ser dins dels primers 5 dies d'evolució
- Pacients amb **malaltia greu o crític**. En aquest cas, atesa la gravetat dels pacients no cal considerar una finestra d'inici del tractament, encara que es considera que l'eficàcia del tractament tindria més plausibilitat durant la primera setmana des de la infecció.

La dosi autoritzada es 500 mg en dosi única administrats com a perfusió intravenosa.

La durada de l'administració és de 30 minuts. La velocitat d'infusió es pot reduir, interrompre o suspendre si el pacient presenta esdeveniments adversos relacionats amb la infusió o d'altres. Per prevenir les reaccions infusionals cal prescriure dexclorfeniramina 5 mg IV i paracetamol 1 g IV com a premedicació. S'ha de mantenir el pacient en observació 1 hora després de finalitzar la infusió.

La interpretació de la serologia ha de tenir en compte les característiques del pacient en quan al grau d'immunosupressió i els risc individual d'infecció.

Circuit de sol·licitud

1. Enviar informe mèdic a Farmàcia (emilio.iniesta@vallhebron.cat) per tramitar la sol·licitud a l'AEMPS.
2. Un cop aprovat es prepararà a Farmàcia i es dispensarà amb etiqueta identificativa del pacient en horari de 8 a 20h.

Cilgavimab /tixagevimab (Evusheld®)

La **indicació** autoritzada és la **prevenció de la malaltia per COVID-19** en pacients adults i adolescents (\geq 12 anys amb un pes corporal d'almenys 40 kg), en persones amb **resposta inadequada a la vacunació** (serologia negativa per SARS-CoV-2 o amb baix nivell de protecció ($<$ 260 BAU/mL segons unitats estàndards de l'OMS) o contraindicació de la vacunació i **criteris d'immunodepressió greu** (Grup 1 de l'AEMPS, veure annex).

L'evidència actual suggereix que amb la dosi actualment aprovada per profilaxi preexposició podria no ser suficient per protegir front determinades variants. Estudis recents indiquen que una dosi més alta de 600 mg (300 mg tixagevimab/ 300 mg cilgavimab) podria reduir la possibilitat de resistència front algunes variants d'omicron. Per aquest motiu i, alineat amb les recomanacions de països del nostre entorn, el Consejo Interterritorial de Salud ha revisat la posologia d'administració d'Evusheld.

La dosi autoritzada és de 300mg/300mg (Cilgavimab /tixagevimab) intramuscular.

TRACTAMENT IMMUNOMODULADOR

Glucocorticoides sistèmics

Indicat pel tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en adults i adolescents (≥ 12 anys i d'almenys 40 kg de pes) que presentin **pneumònia greu** i que requereixin oxigen suplementari, ventilació mecànica o ECMO i **mes de 7 dies d'evolució** clínica.

La posologia és de corticoides a dosis baixes (dexametasona base 6 mg/dia o altres corticoides a dosis equivalents) via oral o IV durant 10 dies o fins a l'alta hospitalària

Es pot valorar de manera individual i cautelosa en pacients amb durada de la clínica inferior a 7 dies, en:

- a) Els pacients que tinguin indicacions de rebre'ls per altres motius (broncospasme, ús crònic per patologia preexistent i/o xoc sèptic amb requeriment de noradrenalina a dosis altes).
- b) Pacients que desenvolupin una COVID greu amb dades analítiques que suggereixin una reacció inflamatòria associada (PCR elevada, IL-6 elevada, hiperferritinèmia).

En **embarassades** el tractament amb corticoides es realitzarà en funció de les setmanes d'embaràs:

- c) Entre 23-34 setmanes d'embaràs: dexametasona (10 mg/12h durant dos dies) i després dels dos primers dies en que es considera que la maduració pulmonar del fetus està complerta, se seguirà amb pauta de metilprednisolona 40 mg/24h fins a completar el tractament de la COVID, per tal disminuir el pas transplacentari.
- d) En <23 setmanes i >34 setmanes: metilprednisolona 40mg/24h per tal de disminuir el pas transplacentari.

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.

Tocilizumab està **autoritzat** per al **tractament de la COVID-19 greu** en adults amb **corticoides associats**, que requereixen suplement d'oxigen o ventilació mecànica.

La dosi autoritzada (dosi única) és:

Adults i adolescents:

>90Kg: 800 mg ; ≤90 i >65 Kg: 600 mg; ≤65 i >40 Kg: 400 mg; ≤40 kg: 8mg/kg

Pediatría:

< 30 kg: 12 mg/kg i ≥ 30 Kg: 8 mg/kg (dosi màxima 600mg)

L'ús de tocilizumab en **dones embarassades**, requerirà de la valoració individualitzada del tractament.

Altres fàrmacs

En cas d'empitjorament és podria emprar **baricitinib (només com a alternativa a tocilizumab)**. Altres alternatives com el sarilumab (anticòs monoclonal davant del receptor d'IL6), el siltuximab (anticòs monoclonal davant de les formes solubles d'IL6), el ruxolitinib, anakinra o la ciclosporina es recomanen emprar-les només en el context d'un assaig clínic. Aquests medicaments no tenen indicació en fitxa tècnica i per tant requereixen consentiment informat.

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. Actualment, els assaigs clínics que comparen l'ús de plasma de donants convalsents amb el tractament estàndard no mostren diferències estadísticament significatives en la variable principal de milloria clínica o mortalitat. Per tant, amb 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 o en malalts molt seleccionats.

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, ajustant la dosi a la 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 1 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		
Asintomàtiques o malaltia lleu tractada a domicili	Malaltia moderada tractada a domicili	Pneumònia/ingrés hospitalari
Sense factors de risc: no cal HBPM Si factors de risc*: HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual durant 2 setmanes <ul style="list-style-type: none"> - No vacunades - Vacunades 	HBPM dosi profilàctica ajustada als 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.

<ul style="list-style-type: none"> ○ Si ≥1 factor de risc major ○ Si < setmana 28 i 3 factors de risc menors ○ Si ≥ setmana 28 i 2 factors de risc menors ○ ≤ 1 factor de risc: no cal HBPM 		
--	--	--

***Factors de risc majors:** ingrés hospitalari; càncer; malaltia cardíaca o pulmonar; lupus eritematós sistèmic; malalties inflamàtores (intestinal o poliartropatia); síndrome nefròtica; diabetis *mellitus* tipus I amb nefropatia; drepanocitosi; ús de drogues per via parenteral; procediment quirúrgic intercurrent; síndrome d'hiperestimulació ovàric greu (1er trimestre). **Factors de risc menors:** IMC > 30kg/m² a l'inici de la gestació; > 35anys; paritat ≥ 3; fumadora > 10cigarrets/dia; síndrome varicosa greu; preeclàmpsia actual; immobilització ≥ 3dies; antecedent familiar de malaltia tromboembòlica per factor de risc no identificable o en relació amb estrògens en familiar de primer grau; gestació múltiple; tècniques de reproducció assistida (FIV); deshidratació/hiperèmesi gravídica; infecció sistèmica; viatges de llarga durada (≥ 4hores).

Puerperi		
Asintomàtiques 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 als 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

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-CoV-2. 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) adaptats a definició del CDC (desembre 2022):

- Pacient pediàtric que presenta febre axil·lar ($> 38^{\circ}\text{C}$)
- Malaltia clínicament greu que necessiti hospitalització.
- Inflamació en les analítiques sanguínies augment de PCR $> 3\text{mg/dL}$.
- Manifestacions de nova aparició en com a mínim, dues de les següents categories:
 - Afectació cardíaca (indicada per una fracció d' ejecció del ventricle esquerre $<55\%$; dilatació, aneurisma o ectasia de les artèries coronàries; o troponina elevada per sobre de la normalitat).
 - Afectació mucocutània (definida com a erupció cutània, inflamació de la mucosa oral (per exemple, eritema o inflamació de la mucosa, llavis fisurats) o conjuntivitis o injecció conjuntival o eritema i/o edema de mans i/o peus.
 - Xoc
 - Afectació gastrointestinal (dolor abdominal, vòmits o diarrea).
 - Afectació hematològica (plaquetes $<150,000\text{ cells}/\mu\text{L}$ o limfòcits totals $<1,000\text{ cells}/\mu\text{L}$).
- 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 8 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.

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.

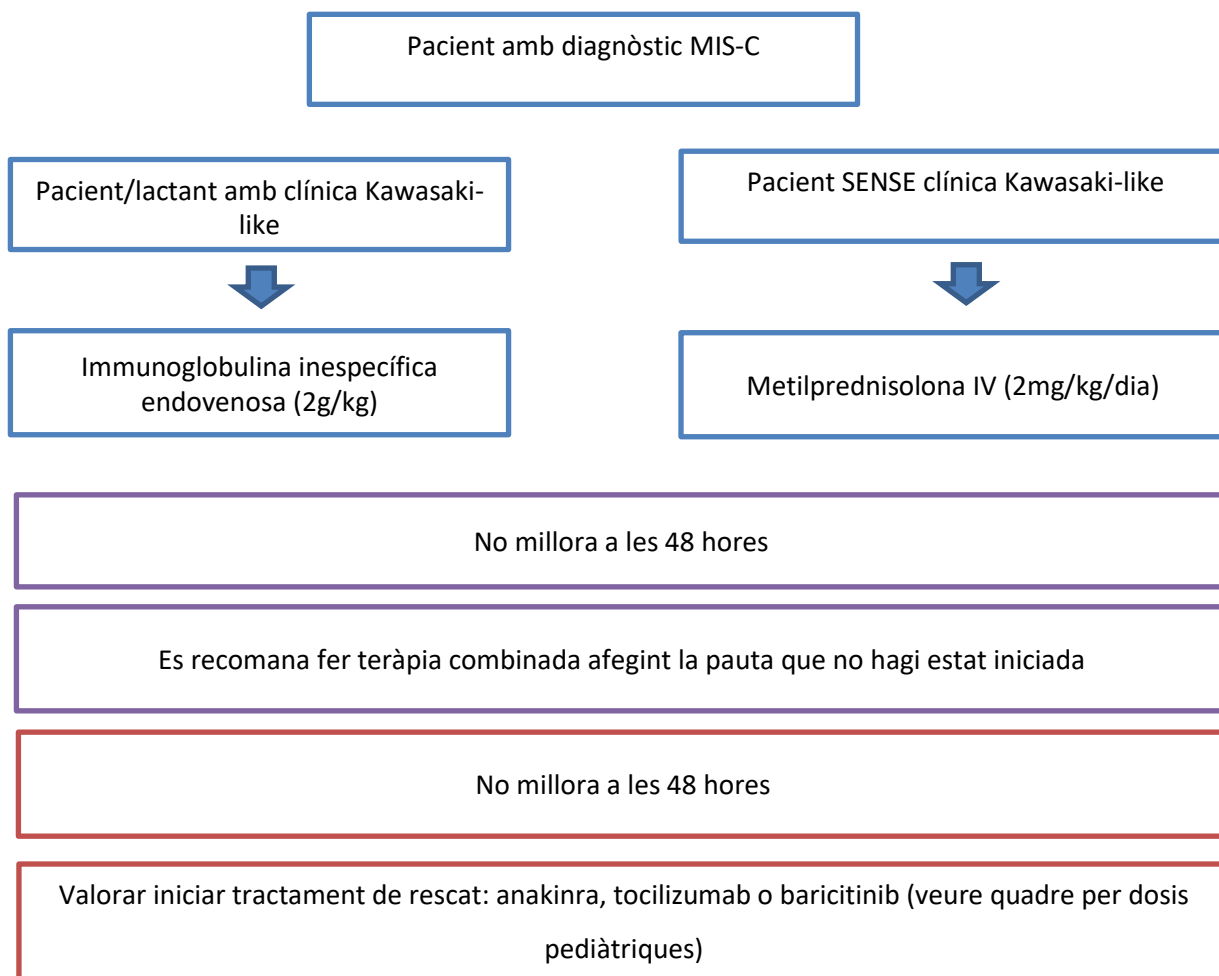
- **Tractament antibiòtic:**

- 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:**

- Pacient (lactant/infant), especialment si presenta unes manifestacions clíniques Kawasaki-like (veure protocol específic <https://www.vasculitisfoundation.org/wp-content/uploads/2022/03/Guideline-Management-Kawasaki-Disease.pdf>) Es recomana iniciar tractament amb immunoglobulina inespecífica endovenosa (2 g/Kg en dosi única) i valorar a les 48 hores iniciar tractament combinat amb corticoides si no hi ha millora clínica.
- Pacient (infant gran/adolescent) sense clínica Kawasaki-like: es recomana iniciar tractament amb metilprednisolona endovenosa (2 mg/kg/dia) mínim 5 dies i disminuir de manera gradual segons evolució clínica durant 2-3 setmanes. Valorar a les 48 hores realitzar tractament combinat amb immunoglobulines si no existeix millora clínica.
- Com a tractament de rescat, es valorarà la utilització d'anakinra, tocilizumab o baricitinib segons el cas.

Figura: Algoritme de tractament de pacient pediàtric amb diagnòstic de MIS-C



- **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/mm³, 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 antitrombòtica, 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.

SINTESI DE LES RECOMANACIONS DE TRACTAMENT I PREVENCIÓ SEGONS GRUP DE RISC

PREVENCIÓ:

a) Pacient immunocompetent: vacunació

b) Pacient immunocompetent amb risc de progressió: vacunació

c) Pacients amb immunosupressió (grup 1 de l'AEMPS, annex 2) i resposta inadequada a la vacuna:
Tixagenvinab/cilgavimab (Evusheld©) 300mg/300mg im dosi única (**veure apartat corresponent al text*)

TRACTAMENT:

a) Pacient immunocompetent.

- **Covid lleu o moderat:** tractament simptomàtic

- **Covid greu (amb requeriments d'oxigen suplementari) o crític:**

≤ 7 dies d'evolució: Remdesivir, pauta de 5 dies

> 7 dies d'evolució: Dexametasona (**veure apartat corresponent al text*)

Tocilizumab (en cas d'empitjorament tot i la dexametasona)

b) Pacient immunocompetent amb risc de progressió (Grups 2, 3 i 4 de l'AEMPS, annex 2; persones > 80 a no vacunats o > 65 amb comorbiditats).

- **Covid lleu o moderat**

1. Elecció: Nirmaltrevir/ritonavir vo (Paxlovid©) si < 5 dies d'evolució: (pauta de 5 dies, fàrmac preferent donat l'administració oral i facilitat d'adquisició. Alt risc d'interaccions (*annex 3*))

2. Alternativa: Remdesivir ev (si < 7 dies d'evolució, pauta 3 dies)
3. Molnupiravir vo (pauta de 5 dies) si < 5 dies d'evolució. En cas de no poder administrar cap dels 2 anteriors

- Covid greu (amb requeriments d'oxigen suplementari) o crític:

≤ 7 dies d'evolució: Remdesivir ev, pauta de 5 dies

> 7 dies d'evolució: Dexametasona vo/ev (**veure apartat corresponent al text*)

Tocilizumab ev (en cas d'empitjorament tot i la dexametasona)

c) Pacients amb immunosupressió (Grup 1 de l'AEMPS, annex 2)

- Covid lleu o moderat

D'acord amb el metge responsable del pacient, en trasplantament d'òrgan sòlid sempre caldrà valorar reduir la immunosupressió.

En pacients amb alt risc de progressió, amb clínica > 5-7 dies i persistència de replicació viral es podrà valorar administrar tractament antiviral o anticossos monoclonals segons els criteris prèviament indicats.

1. Elecció: Nirmaltrevir/ritonavir vo (Paxlovid®) si < 5 dies d'evolució: (pauta de 5 dies, fàrmac preferent donat l'administració oral i facilitat d'adquisició. Alt risc d'interaccions. (*veure annex 3*)
2. Alternativa: Remdesivir ev (si < 7 dies d'evolució, pauta 3 dies)
3. Molnupiravir vo (pauta de 5 dies). En cas de no poder administrar cap dels 2 anteriors
4. En cas de contraindicació mèdica absoluta dels tres antivirals es podrà valorar l'ús d'anticossos monoclonals en funció de la variant circulant. (**veure apartat corresponent al text*)

- Covid greu (amb requeriments d'oxigen suplementari) o crític:

≤ 7 dies: Remdesivir ev, pauta de 5 dies (**veure apartat corresponent al text*)

> 7 dies: Dexametasona +/- Tocilizumab (**veure apartat corresponent al text*)

En aquests casos i de forma individualitzada cal considerar:

Afegir anticossos monoclonals* o plasma de donats convalescents. (**veure apartats corresponents al text*)

*Es considera que la plausibilitat d'eficàcia del tractament és superior en els primers 7 dies, tot i que no es restringeix el tractament a un marc temporal.

Profilaxi antitrombòtica:

- No indicada en pacients ambulatoris
- En pacients hospitalitzats, indicar heparina de baix pes molecular a dosis profilàctica, excepte contraindicació. Valorar HBPM a dosi intermèdia, si alt risc trombòtic (Malaltia crítica o altre factor protrombòtic)

Infecció persistent per SARS-CoV-2

Els pacients amb hemopaties malignes amb depleció limfoide B o els pacients en tractament amb immunomoduladors biològics (ex: anti-CD20, anti CD-19, anti-CD52 o anticossos biespecífics entre d'altres) presenten un risc incrementat de replicació viral persistent.

Definició d'infecció persistent per SARS-CoV-2: replicació viral per SARS-CoV-2 mantinguda > 4 setmanes des de la primoinfecció associat a símptomes respiratoris +/- sistèmics oscil·lants-recurrents que freqüentment requereixen ingrés hospitalari.

En aquests casos, i de forma individualitzada, es pot valorar l'administració d'un tractament combinat amb antivirals (en l'ordre de preferència prèviament explicat) i immunització passiva (anticossos monoclonals segons variant circulant o plasma de donant convallescent) en cas de pacient simptomàtic o en pacient asimptomàtic si requereix negativització de la càrrega viral per a continuar tractament hematoespecífic/immunoteràpia. Es recomana consultar al Servei de Malalties Infeccioses pels pacients adults i a la Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria pels pediàtrics en aquestes situacions.

Annex 1. Taula de fàrmacs

FÀRMAC	NOM COMERCIAL	DOSI	DURADA	ADMINISTRACIÓ	PRECAUCIONS/ CONTRAINDICACIONS	EFACTES ADVERSOS/ INTERACCIONS												
Enoxaparina	Clexane®	<p>Pacients sense factors de risc:</p> <table border="1"> <tr> <td>FG ≥ 30ml/min</td> <td>FG < 30ml/min</td> </tr> <tr> <td><80kg: 40mg/24h</td> <td><80kg: 20mg/24h</td> </tr> <tr> <td>80-100 kg: 60mg/24h</td> <td>>80kg: 40mg/24h</td> </tr> <tr> <td>>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 < 30ml/min</td> </tr> <tr> <td>1mg/kg/24h</td> <td>0,5mg/kg/24h</td> </tr> </table> <p>Pediatria: 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																	
Remdesivir 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 Dosi manteniment: 100 mg/dia IV fins a 5 dies</p> <p>Pediatria: ≥40kg pes: igual que adults <40 kg pes: dosi de càrrega 1er dia 5 mg/kg Dosi de manteniment: 2,5mg/kg/dia fins a 5 dies</p> <p>*Pauta de prevenció en pacients d'alt risc: Dosi de càrrega: 200mg IV dia 1 Dosi manteniment: 100 mg/dia IV dies 2 i 3</p>	5 dies 3 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 t^º ambient o 24 h en nevera</p>	Contraindicacions: filtrat glomerular <30ml/min/1,73m ² o ALT ≥ 5 cops el límit superior normalitat	Hipotensió infusional, cefalea, efectes adversos gastrointestinals (Nàusees, vòmits, diarrea, restrenyiment), reaccions hipersensibilitat												
Nirmaltrevir/ritonavir	Paxlovid® 600 mg/600 mg	300 mg de nirmaltrevir i 100 mg de ritonavir cada 12 hores	5 dies	Via oral, amb aliments o sense	Contraindicacions: – Malaltia renal greu (TFGe < 30 ml/min)	Disgèusia, cefalea, diarrea, vòmits												

FÀRMAC	NOM COMERCIAL	DOSI	DURADA	ADMINISTRACIÓ	PRECAUCIONS/ CONTRAINDICACIONS	EFFECTES ADVERSOS/ INTERACCIONS
					<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh classe C). - Embaràs i lactància - Intolerància hereditària a la galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa. - Ús concomitant de medicaments amb interaccions clínicament rellevants amb nirmatrelvir/ritonavir (consulteu la fitxa tècnica) 	
Molnupiravir	Lagevrio®800 mg càpsules	800 mg cada 12 hores	5 dies	Via oral, amb aliments o sense	Precaucions: cap experiència en insuficiència renal greu i experiència limitada en qualsevol grau d'insuficiència hepàtica	Mareig, cefalea, diarrea, nàusees
Anticossos monoclonals antivírics: Sotrovimab Pacients d'alt risc	Xevudy® 500 mg vial	Sotrovimab: 500 mg	Dosi única	Preparat a Farmàcia Estabilitat preparat: 4 hores a temperatura ambient i 24 hores en nevera Perfusió IV	Contraindicacions: Anafilaxi prèvia amb anticossos monoclonals	Reaccions d'hipersensibilitat, diarrea
Anticossos monoclonals antivírics: Tixagevimab/cilgavimab Pacients d'alt risc	Evusheld® 150mg/150mg vials	Profilaxi: 300 mg tixagevimab/ 300 mg cilgavimab	Dosi única	IM quatre injeccions	Contraindicacions: Anafilaxi prèvia amb anticossos monoclonals Precaucions: Esdeveniments cardiovasculars i/o tromboembòlics, trastorna hemorràgics	Reaccions d'hipersensibilitat, reaccions a la zona d'injecció
Glucocorticoides:	Fortecortin 4 mg® ampolla i comprimits	6mg/dia dexametasona base (equivalent a 7,2 mg de dexametasona fosfat; 1,8 ml de	10 dies o fins a l'alta	Via oral o IV	No utilitzar en malalts que no requereixin oxigenoteràpia ni durant els primers 7 dies des	Trastorns vasculars i del metabolisme com a més freqüents.

FÀRMAC	NOM COMERCIAL	DOSI	DURADA	ADMINISTRACIÓ	PRECAUCIONS/ CONTRAINDICACIONS	EFFECTES ADVERSOS/ INTERACCIONS
Dexametasona o altres corticoides a dosis equivalents Pacients amb oxigen suplementari o ventilació mecànica i >7 dies d'evolució clínica	Dexametasona Kern 4 mg® ampolla i comprimits	dexametasona ampolla 4mg/mL) o 32 mg de metilprednisolona o 40 mg de prednisona Pediatría: 0,3 mg/kg/dia. Dosi màxima 6 mg/dia Embarassades: Veure apartat del protocol			de l'inici de la simptomatologia. En embarassades o mares lactants valorar l'ús d'altres corticoides com metilprednisolona o hidrocortisona	Increment del risc d'infeccions greus
Tocilizumab	RoActemra® Vial 80mg Vial 200mg Vial 400 mg	Adults i adolescents: Dosi única >90Kg: 800 mg ≤90 i >65 Kg: 600 mg ≤65 i >40 Kg: 400 mg ≤40 kg 8mg/kg Pediatría: < 30 kg: 12 mg/kg ≥ 30 Kg: 8 mg/kg (dosi màxima 600mg)	1 dosi Si durant les 12-24 hores després de la primera dosi no s'observa millora clínica, es pot valorar l'administració d'una segona infusió	Administració IV: Diluir en 100 ml i administrar en 60 minuts Pediatría: Diluir la dosi en 50 ml SF (volum final) (si pes <30 kg) o en 100 ml SF (volum final) (si pes ≥ 30 kg).	Precaucions: En general, no se'n recomana l'ús en cas de: elevació AST / ALT > 5 valor màxim normal, sèpsia bacteriana, neutropènia <500 cel/mmc, plaquetopènia <50.000 cel/mmc, diverticulitis complicada o perforació intestinal, teràpia immunosupressora anti-rebuig, infecció cutània en curs. Valorar el balanç benefici-risc del tractament en aquestes situacions.	Cefalea, hipertensió Lleuger augment infeccions respiratòries i reactivacions virals. Elevació transaminases, neutropènia i plaquetopènia No es recomana profilaxi antifúngica universal Valorar interaccions amb altres fàrmacs
Baricitinib	Olumiant® Comp 2 i 4 mg	Adults: 4mg/24h vo 2mg/24h vo>75a, pacients amb infeccions cròniques o recurrents, si FG 30-60ml/min/1,73m ² , 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	Infeccions tracte respiratori superior, hipercolesterolèmia, herpes zòster/simple, gastroenteritis, infeccions urinàries, pneumònia, trombocitosi.

FÀRMAC	NOM COMERCIAL	DOSI	DURADA	ADMINISTRACIÓ	PRECAUCIONS/ CONTRAINDICACIONS	EFFECTES ADVERSOS/ INTERACCIONS
					Embaràs: No es recomana Lactància: NO	Administrar profilaxi del TV amb anticoagulants en malalts amb factors de risc

Annex 2. Situacions de risc prioritzades per l'ús dels antivirals i dels anticossos monoclonals antivírics

Actualment, les **situacions d'alt risc prioritzades** són:

Grup 1. Persones immunocompromeses i amb altres condicions d'alt risc, independentment de l'estat de vacunació:

- Receptors de trasplantament de progenitors hematopoètics o CAR-T fa < 2 anys , en tractament immunosupressor, o amb malaltia de l'empelt contra l'hoste independentment del temps des del TPH.
- Receptors de trasplantament d'òrgan sòlid fa < 2 anys o amb tractament immunosupressor per a esdeveniments de rebuig.
- Tractament substitutiu renal (hemodiàlisi i diàlisi peritoneal).
- Immunodeficiències primàries: combinades i de cèl·lules B en què s'hagi demostrat absència de resposta vacunal.
- Tractament immunosupressor amb corticoides orals a altes dosis o durant temps perllongat i determinats immunomoduladors no biològics:
 - o Tractament amb corticoides orals a altes dosis de manera continuada (equivalent a ≥ 20 mg/dia de prednisolona durant 10 dies o més consecutius en els trenta dies previs).
 - o Tractament perllongat amb corticoides orals a dosis moderades (equivalent a ≥ 10 mg/dia de prednisolona durant més de quatre setmanes consecutives en els trenta dies previs).
 - o Altes dosis de corticoides orals (equivalent a > 40 mg/dia de prednisolona durant més d'una setmana) per qualsevol motiu durant els trenta dies previs.
 - o Tractament en els tres mesos anteriors amb fàrmacs immunomoduladors no biològics, com metotrexat (> 20 mg/setmana o > 15 mg/m²/set, oral o subcutani), 6 mercaptopurina ($> 1,5$ mg/kg/dia) o azatioprina (> 3 mg/kg/dia), ciclosporina, micofenolat, tacrolimus i sirolimus en els tres mesos previs.
- Tractament immunosupressor amb immunomoduladors biològics: Persones que han rebut en els tres mesos anteriors (sis mesos en cas d'antiCD20) teràpia específica amb algun dels fàrmacs dels grups següents:
 - o Anticossos monoclonals anti CD20: rituximab, ocrelizumab, obinituzumab, ibritumomab tiuxetan.
 - o Inhibidors de la proliferació de cèl·lules B: ibrutinib.
 - o Proteïnes de fusió supressores de limfòcits T: abatacept.
 - o Inhibidors de la interleucina 1 (IL-1): anakinra, canakimumab.

- Anticossos monoclonals anti-CD52: alentuzumab.
- Moduladors del receptor de l'esfingosina-1-fosfat: fingolimod, siponimod.
- Inhibidors de la proteincinasa: afatinib, axitinib, crizotinib, dafrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimús, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, vandetinib, etc.).
- Inhibidors de la família janus cinasa (JAK): tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib.
- LLC/MM/SLP quiescent amb hipogammaglobulinemia
- Fibrosi quística.
- Síndrome de Down amb 40 anys o més (persones nascudes el 1981 o abans).
- Tractament actiu amb quimioteràpia mielotòxica per a malalties oncològiques o hematològiques. Se n'exclou l'ús d'hormonoteràpia, inhibidors de checkpoint o altres tractaments que no condicionen augment en el risc d'infecció (per exemple, anticossos monoclonals anti-CD20 o mielotòxics).
- Pacients amb tractaments oncohematològics no citotòxics amb neutropènia (< 500 neutròfils/ μ L) o limfopènia (< 1000) limfòcits/ μ L en el moment de la infecció.
- Infecció per VIH amb ≤ 200 cel/ml (analítica en els darrers 6 mesos).

Grup 2. Persones no vacunades* amb >80 anys.

Grup 3. Persones no vacunades* amb >65 anys i amb almenys un factor de risc per a progressió.**

Grup 4. Persones no vacunades* amb >65 anys i amb almenys un factor de risc per a progressió.**

* Es consideren persones no vacunades les persones que no han rebut la pauta de vacunació completa (incloses les dosis de record) i no han patit la malaltia en els 3 darrers mesos.

** Es consideren factors de risc de progressió:

- Malaltia renal crònica: Pacients amb estadis de malaltia renal crònica 4 o 5 (taxa de filtració glomerular inferior a 30 ml/min).
- Malaltia hepàtica crònica: pacients amb una classificació a l'escala de Child-Pugh per a gravetat de la malaltia hepàtica de classe B o C (malaltia hepàtica descompensada).
- Malaltia neurològica crònica (esclerosi múltiple, esclerosi lateral amiotròfica, miastènia gravis o malaltia de Huntington).
- Malalties cardiovasculars, definides com a antecedents de qualsevol dels següents: infart de miocardi, accident cerebrovascular (ACV), accident isquèmic transitori (AIR), insuficiència cardíaca, angina de pit amb nitroglicerina prescrita, empelts de revascularització coronària, intervenció i derivació aòrtica.

- Malaltia pulmonar crònica (MPOC d'alt risc (FEV1 postbroncodilatació < 50% o dispnea (mMRC) de 2-4 o 2 o més exacerbacions en el darrer any o 1 ingrés); asma amb requeriment de tractament diari).
- Diabetis amb afectació d'òrgan diana.
- Obesitat (IMC \geq 35).

Annex 3. Interaccions nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Contraindicados	Vigilar efecto	Permitidos
Venetoclax Ibrutinib, acalabrutinib	Fentanilo, buprenorfina	Aciclovir
Amiodarona, flecainida, digoxina	Morfina, metadona	Septim (Cotrimoxazol)
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Loratadina	IECAs
Quetiapina, Clozapina	Amlodipino, diltiazem	AAS
Símvastatina, Lovastatina	Etinilestradiol	Omeprazol
Voriconazol, ketoconazol	Inmunosupresores (CsA, everolimus, tacrolimus, rapamicina)	
Diazepam, Midazolam	Zolpidem	
Anticoagulantes: AVK, apixaban, rivaroxaban	Dexametasona, prednisona	
Clopidogrel		
Nilotinib, dasatinib		