

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN CASO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA POR SARS-CoV2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS DE ALTO RIESGO Y EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

21 de marzo de 2020

Colaboradores: Ana Méndez Echevarría, Cristina Calvo, Teresa del Rosal, Fernando Baquero Artigao, Olaf Neth, Cristina Epalza, Carlos Rodrigo, Victoria Fumadó, Javier Pérez-Lescure, Antonio Pérez Martínez, José Tomás Ramos. Esmeralda Nuñez, María Luisa Navarro, Cinta Moraleda, Milagros García López-Hortelano, Luis Escosa, Talía Sainz, Laura Espinosa, María Isabel Barrio, David Aguilera, María José Mellado.

Jose Luis Vázquez, Juan Carlos de Carlos, Javier Pilar (SECIP).

FACTORES DE RIESGO A VALORAR PARA CONSIDERAR TRATAMIENTO DE SARS-CoV2.

TABLA 1: FACTORES RIESGO CON INDICACIÓN TEST DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE INGRESO SI RESULTADO POSITIVO	
INMUNODEPRIMIDOS	-Inmunodeficiencias primarias (1) -Trasplante órgano sólido y trasplante progenitores hematopoyéticos -Tratamiento con quimioterapia, inmunosupresores o fármacos biológicos -VIH mal controlado (CV detectable, disminución CD4 o inversión cociente CD4/CD8)
CARDIOPATÍAS	-Con repercusión hemodinámica -Precisan tratamiento médico -Hipertensión pulmonar -En lista de espera de trasplante -Postoperatorio reciente de cirugía o cateterismo
PATOLOGÍA RESPIRATORIA CRÓNICA (neumopatías crónicas)	-Fibrosis quística -Displasia broncopulmonar -Asma grave -Portadores de traqueostomía, oxigenoterapia o VM domiciliaria
OTROS	-Diálisis -Drepanocitosis -DM tipo 1 con mal control metabólico -Malnutrición severa, intestino corto, epidermolisis bullosa, encefalopatías graves, miopatías, errores congénitos del metabolismo...

(1) Excluido déficit de IgA

CRITERIOS DE INGRESO EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN:

- Edad menor de 1 mes con fiebre (descartar otras posibles causas)
- Edad 1- 3 meses: se valorará cuidadosamente a este grupo de edad. No obstante si la situación clínica es buena, podrán ser enviados a domicilio con llamadas telefónicas diarias y normas claras de actuación por escrito
- Cualquier factor de riesgo de la tabla 1 (comentar con su especialista y con infecciosas). Este ingreso podría ser breve e incluso valorable según la situación clínica del paciente. Posible alta si no hay neumonía con tratamiento.
- Hipoxemia (satO2 < 92%) o dificultad respiratoria moderada/grave que no mejora tras tratamiento broncodilatador
- Mal estado general, letargia.
- Rechazo alimentación.
- Pausas de apnea

Se recomienda realización de **Analítica** (hemograma, coagulación, gasometría venosa, bioquímica con LDH, PCR y PCT) y **radiografía de tórax (portátil)** en aquellos pacientes que precisen ingreso. Considerar la utilidad de la ecografía torácica si está disponible y hay personal entrenado.

Un único familiar u otro acompañante autorizado por los padres deberá permanecer en todo el momento junto con el paciente cumpliendo con las medidas de aislamiento recomendadas (mascarilla quirúrgica, bata y lavado de manos frecuente). Se recomienda que el acompañante sea siempre el mismo.

CRITERIOS DE VALORACIÓN POR UCIP:

- Polipnea/dificultad respiratoria severa mantenida a pesar de optimizar tratamiento.
- SatO2 < 92% con FiO2 $\geq$ 0,5 (con mascarilla con reservorio).
- Acidosis respiratoria aguda (hipercapnia >55 mmHg y/o pH<7,30). La hipercapnia es rara. Es más frecuente la hipoxemia.
- Apneas recurrentes
- Aspecto séptico, signos de shock, fallo multiorgánico
- Alteración del nivel de conciencia y/o Sospecha de fallo de centro respiratorio (hipoventilación central)

En pacientes graves se recomienda realizar además, CPK, troponinas y BNP, fibrinógeno, dímero D, ferritina y otros datos de HLH (linfocitosis hemofagocítica) Se valorará punción lumbar si clínica neurológica. Otras pruebas complementarias se valorarán según el caso.

TRATAMIENTO DE CASO CONFIRMADO DE INFECCION POR EL NUEVO CORONAVIRUS SARS-CoV-2 (COVID-19) EN PEDIATRIA:

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. No obstante, esto podría cambiar rápidamente debido a los resultados de varios ensayos clínicos en marcha. En los resultados obtenidos en adultos en un ensayo con Lopinavir/ritonavir se demuestra escasa o nula eficacia administrado tardíamente (12 días de evolución), por lo que si se plantea, se debería considerar solo precozmente.

La indicación y elección del tratamiento antivírico se consensuará a ser posible con el equipo de Infectología pediátrica.

CUADRO CLÍNICO	RX TÓRAX	TRATAMIENTO	ACTITUD
LEVE: No hipoxemia, no dificultad respiratoria o leve	No indicada salvo grupos de riesgo.	Sintomático (1) (2)	Alta a domicilio salvo grupos de riesgo
MODERADO: Hipoxemia y/o dificultad respiratoria moderada	Normal	Sintomático (1) (2)	Ingreso sin tratamiento antiviral
	Cualquier infiltrado	Hidroxiclороquina ± Lopinavir/ritonavir (2)	Ingreso valorando tratamiento antiviral
GRAVE (UCIP): Hipoxemia severa, dificultad respiratoria grave, mal aspecto	Cualquier infiltrado	Hidroxiclороquina +Lopinavir/ritonavir (valorar) Valorar añadir IFN B1b s.c. (2) (3)	Ingreso con tratamiento antiviral combinado. Valorar solicitar uso compasivo Remdesivir. Valorar Tocilizumab.

(1) Valorar administrar hidroxiclороquina ± lopinavir/ritonavir si factores de riesgo o empeoramiento clínico. Lopinavir/ritonavir solo valorar de forma precóz.

(2) Antibioterapia empírica si se sospecha coinfección o sobreinfección bacteriana

(3) En casos graves, realizar la solicitud de uso compasivo de remdesivir y comenzar lopinavir/ritonavir + hidroxiclороquina +/- interferón B1b s.c. Una vez recibida la aprobación del uso de remdesivir, continuar tratamiento antiviral con remdesivir + hidroxiclороquina exclusivamente. Valorar según evolución Tocilizumab (ver abajo si precisa UCIP). Para usar remdesivir hay que suspender lopinavir/ritonavir 24 horas antes.

Rx tórax compatible con COVID-19:

- Infiltrados bilaterales con patrón intersticial o en vidrio deslustrado o infiltrados pulmonares bilaterales alveolares compatibles con SDRA.
- Infiltrado unilateral multilobar compatible con infección viral

Si se realiza ecografía: Patrón B, patrón coalescente, irregularidad pleural. Patrón C: derrame pleural bilateral (mínimo) asociado a derrame pericárdico no significativo.

1) Tratamiento antiviral:

- **Lopinavir/Ritonavir: duración 7 días (máximo 14 días).**

Solo valorar actualmente de forma precóz.

Pautas de dosificación pediátrica basadas en peso corporal (> 6 meses -18 años)		
Peso corporal (Kg)	Dosis en mg/kg c/12 horas	Volumen de la solución oral administrada con comida cada 12 horas (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir por ml). Se puede administrar SNG.
7 a 15 kg 7 a 10 kg > 10 kg < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
15-40 kg 15-20 kg >20 -25 kg >25 -30 kg >30 – 35 kg > 35-40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4 ml 4,75 ml
> 40 kg	Dosis de adulto	400 mg/100 mg c/12 horas

El volumen de ml de la solución oral corresponde a la media del peso. Las dosis basadas en peso corporal se basan en estudios limitados.

Pauta posológica de 2 semanas a 6 meses		
Basada en peso (mg/kg)	Basada en ASC (mg/m²)	Frecuencia
16/4 mg/kg (corresponde a 0,2ml/kg)	300/75 mg/m ² (corresponde a 3,75 ml/m ²).	Dos veces al día con comida.

El área de la superficie corporal (ASC) se puede calcular según: $\sqrt{\text{Altura (cm)} \times \text{peso (kg)} / 3600}$

La diarrea es muy frecuente como efecto secundario. La experiencia de adultos con COVID-19 refleja la elevada incidencia observada podría ser debida a la afectación intestinal del COVID-19. Se debe valorar tratamiento con Loperamida.

No se puede administrar si la edad postmenstrual es <42 semanas y la edad postnatal es <14 días, por el riesgo de toxicidad.

Comprobar interacciones en <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

<http://www.covid19-druginteractions.org/>

Como alternativa al Kaletra, se ha planteado la opción de administrar Darunavir potenciado con ritonavir o en mayores de 12 años coformulado con cobicistat como potenciador (Rezolsta: darunavir 800mg/cobicistat 150mg) en pauta una vez al día. No obstante, el laboratorio fabricante (Janssen) ha emitido un comunicado en el que afirma que no hay evidencia de actividad de darunavir frente a COVID-19

<https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>

- **Hidroxicloroquina:**

Se podrá plantear en los supuestos recogidos anteriormente. En este momento es el fármaco accesible con mejores expectativas de eficacia. 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 (max 400 mg/día)
- >6 años: hidroxicloroquina sulfato 10 mg/kg/día dividido cada 12 horas (max 400 mg/día)

Para ajustar la dosis, se puede solicitar a farmacia como Fórmula Magistral (suspensión).

** NOTA: 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina equivalen a 155 mg de hidroxicloroquina base.

Vigilar hipoglucemia, toxicidad hematológica, musculoesquelética y ocular. Vigilar ECG si combinación con otros fármacos que produzcan prolongación QT (macrólidos, tacrólimus, ondansetrón, etc).

En menores de 30 kg por la complejidad de posología se puede valorar cloroquina, si bien parece menos eficaz y la primera elección sería hidroxicloroquina. El fosfato de cloroquina (Resochín) está disponible en comprimidos de 250 mg.

- **Remdesivir:**

Podría ser una opción terapéutica en pacientes pediátricos graves en ventilación mecánica sin necesidad de inotrópicos. Las dosis propuestas para la población pediátrica son:

- < 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 al día desde el día 2 al día 9.
- ≥ 40 kg de peso: igual que adultos: dosis de carga el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 10.

Requiere uso compasivo y contactar con AEMPS (ver página web del Ministerio). Los criterios propuestos para aprobar el tratamiento con Remdesivir son los siguientes (en algún caso pediátrico se ha aceptado sin necesidad de ventilación mecánica):

Criterios de inclusion:

- Hospitalización
- Confirmado SARS-CoV-2 por PCR
- Ventilación mecánica invasiva

Criterios de exclusión:

- Evidencia de fallo multiorgánico
- Inotrópicos para mantener presión arterial
- ALT > 5 X ULN
- Cr Clearance <30 mL/min o diálisis o hemofiltración veno-venosa continua

Remdesivir no puede ser empleado con otros fármacos experimentales para la infección COVID-19 (e.j., lopinavir/ritonavir). Si el paciente recibe lopinavir/ritonavir debe suspenderse al menos 12 horas antes (preferible 24 horas antes).

- **Interferón B1b:**

- **<12 años:** No hay información en menores de 12 años
- **12-16 años:** 250 mcg (8,0 millones de U) de Interferón beta 1B sc /48h durante 14 días.

En ficha técnica se recomienda comenzar con 62,5 microgramos (0,25 ml) sc/48h e ir aumentando 62,5 microgramos (0,25 mL) cada vez hasta alcanzar la dosis de 250 microgramos (1,0 ml) sc/48h

2) Antiinflamatorios:

- **Tocilizumab:**

Está en investigación y se ha planteado como posible tratamiento en pacientes graves. **No hay datos en menores de 2 años.** Requiere determinación de IL-6 pre y tras 24 horas de la última administración.

Se planteará **en pacientes graves ingresados en UCIP y con elevación de IL-6 por encima de los valores del laboratorio de referencia (en general >40 pg/mL) y/o dímero D (>400 ng/mL o en progresivo aumento).** Las dosis empleadas en síndrome de liberación de citoquinas por CAR T-CELLS son:

- <30 kg 12 mg/kg/iv (diluir hasta 50 cc con SSF y administrar en 1 hora)
- ≥30 kg: 8 mg/kg/iv (diluir hasta 100 cc con SSF y administrar en 1 hora). Dosis máximo 800mg por infusión.

Máximo 3 infusiones con intervalo de 12 horas.

En el único paciente pediátrico tratado hasta la fecha se ha pautado a 8 mg/kg/iv a pesar de pesar menos de 30 kg.

Máximo 3 infusiones: la segunda infusión 8-12 horas después de la primera. Si respuesta parcial o incompleta, administrar tercera infusión a las 16-24 horas de la segunda.

- **Corticoides sistémicos:**

No están recomendados de forma general (valorar muy cuidadosamente). Se puede valorar en casos de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias. En caso de indicarse se recomienda: **Metilprednisolona intravenosa (1-2 mg/kg/día) durante 3 a 5 días.**

- **Inmunoglobulinas intravenosas:**

Se han empleado en casos graves pero su indicación y eficacia debe ser evaluada. Las dosis recomendadas son: 1 g/kg/día, 2 días, o 400 mg/kg/día, 5

días. Valorar cuidadosamente por el riesgo de sobrecarga de volumen. Tratamiento muy cuestionado, no hay evidencias para su uso.

3) Antibioterapia empírica:

Si se sospecha sobreinfección bacteriana (leucocitosis, aumento de PCR o PCT), se iniciará antibioterapia empírica según guía local (con **amoxicilina/clavulánico iv a 100 mg/kg/día**). **Valorar ceftriaxona por su administración cada 24 horas**. Se debe recoger **estudio microbiológico** siempre que **sea** posible antes del inicio y no olvidar suspender o desescalar según los resultados.

En caso de sospecha de sepsis y shock séptico, se empleará antibioterapia intravenosa empírica según programa guía local, teniendo en cuenta la clínica, edad y características del paciente (comorbilidades, colonizaciones previas, antecedente de VM, etc).