

# MANEJO FARMACOLÓGICO DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR SARS-COVID-2 (COVID-19)

Unidad autonómica de Uso Racional del Medicamento y Productos  
sanitarios

Actualización 4 mayo 2020

4 mayo 2020

## ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Consideraciones generales	4
3. Tratamientos recomendados	6
4. Manejo farmacológico de los pacientes	15
5. ANEXO I. Tabla resumen manejo farmacológico COVID-19	16
6. ANEXO II. Información sobre los fármacos empleados específicamente para COVID-19 y pautas de dosificación	17
7. ANEXO III. Otros tratamientos en investigación para los que no existe ninguna evidencia por el momento	40
8. ANEXO IV. Tabla resumen fármacos empleados en COVID-19 y embarazo y lactancia	45
9. ANEXO V. Tabla resumen interacciones fármacos empleados en COVID-19	48
10. Bibliografía	56

## AUTORES

María Bestué Cardiel. Facultativo especialista de área Neurología. Unidad Coordinación Autónoma Uso Racional Medicamento y productos sanitarios de Aragón. Dirección General de Asistencia Sanitaria

Ana Cristina Bandrés Liso. Facultativo especialista de área Farmacia Hospitalaria. Unidad Coordinación Autónoma Uso Racional Medicamento y productos sanitarios de Aragón. Dirección General de Asistencia Sanitaria

Adriana Álvarez Nonay. Facultativo especialista de área Farmacia Hospitalaria. Unidad Coordinación Autónoma Uso Racional Medicamento y productos sanitarios de Aragón. Dirección General de Asistencia Sanitaria

Cristina Trigo Vicente. Facultativo especialista de área Farmacia Hospitalaria. Unidad Coordinación Autónoma Uso Racional Medicamento y productos sanitarios de Aragón. Dirección General de Asistencia Sanitaria

## REVISORES

Piedad Arazo Garcés. Facultativo especialista de área Medicina Interna- Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Miguel Servet

Luis Sáez Comet. Facultativo especialista de área Medicina Interna- Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario Miguel Servet

Rosa M<sup>a</sup> Martínez Álvarez. Facultativo especialista de área Medicina Interna- Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Miguel Servet

Reyes Abad Sazatornil. Facultativo especialista de área Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet

Rafael Huarte Lacunza. Facultativo especialista de área Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet

Tránsito Salvador Gómez. Facultativo especialista de área Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Mercedes Arenere Mendoza. Facultativo especialista de área Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

María Galindo Allueva. Facultativo especialista de área Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

José Ramón Paño Pardo. Medicina Interna- Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Nuria Guiral Fernández. Facultativo especialista de área Medicina Interna. Hospital de Barbastro  
Luis Borderías Clau. Facultativo especialista de área de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital San Jorge de Huesca

Esther Del Corral Beamonte. Facultativo especialista de área Medicina Interna- Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Royo Villanova

Daniel Rubio Castro. Facultativo especialista de área Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco  
Pilar Hernández Machín. Facultativo especialista de área Medicina Interna- Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Alcañiz

José Arnoldo Grajeda. Facultativo especialista de área Medicina Interna. Hospital Ernest Lluch  
Moisés Uriarte Pino. Facultativo especialista de área Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Ernest Lluch

Juana Jiménez Sáenz. Facultativo especialista de área Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora de Gracia.

## MANEJO FARMACOLÓGICO DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR COVID-19

### 1. Introducción

No existe una molécula autorizada para el tratamiento de las infecciones por COVID-19, ya que 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. Sin embargo, existen ensayos en curso sobre el uso de algunos antivirales que han demostrado eficacia en COVID-19, tanto en modelos *in vitro* como en animales, así como en ensayos anecdóticos. A pesar de ello, la emergencia que enfrenta la comunidad científica al abordar la epidemia de COVID-19 proporciona el fundamento para el uso de antivirales, así como de otros fármacos utilizados en la práctica clínica en otras indicaciones, aunque la evidencia científica sea preliminar. Basado en los datos disponibles hasta ahora en la literatura, se observa la necesidad de desarrollar un protocolo terapéutico para esta infección.

Los tratamientos con medicamentos en investigación deberían ser administrados solo en el contexto de ensayos clínicos aprobados o en el marco del uso de medicamentos en situaciones especiales, con estricta monitorización clínica. Además, la inclusión en ensayos clínicos en curso para el tratamiento de la infección por COVID-19, debería considerarse como una posible opción de tratamiento para pacientes candidatos a tratamiento antiviral.

Las indicaciones recogidas en este documento deben interpretarse de forma individualizada para cada paciente, y debe prevalecer el juicio clínico.

Estas recomendaciones pueden variar según evolucione nuestro conocimiento acerca de la enfermedad y la situación epidemiológica en España, y solo atañen a los casos confirmados de COVID-19, sin considerarse en estas recomendaciones el manejo clínico de los contactos.

El presente documento trata de servir de ayuda sobre el uso de estos fármacos con recomendaciones sobre eficacia, en base a las limitadas evidencias existentes, así como sobre seguridad, en base al conocimiento de su uso en otras patologías, y todo ello enmarcado en la situación actual de limitación del número de envases disponibles. *El uso racional de estos fármacos, debe evitar poner en riesgo, en la medida de lo posible, la disponibilidad de los mismos, y el desabastecimiento para aquellos pacientes que puedan obtener el mayor beneficio, así como aquellos que los utilizan de forma habitual, como tratamientos de base de sus patologías crónicas.*

En este documento se recoge el manejo clínico de los pacientes infectados con COVID-19 en base a la evidencia disponible. La disponibilidad de todos los tratamientos está limitada a los stocks recibidos de forma centralizada, los cuales varían constantemente. En esta Comunidad, todos los hospitales de manera semanal comparten los stocks disponibles de los tratamientos utilizados para COVID-19, pudiéndose consultar en el gestor documental <http://gestordocumental.salud.aragon.es/share/page/site-index> la posible disponibilidad de medicación en otros centros que no la requieran, así como la disponibilidad de la Agencia Española de Medicamentos.

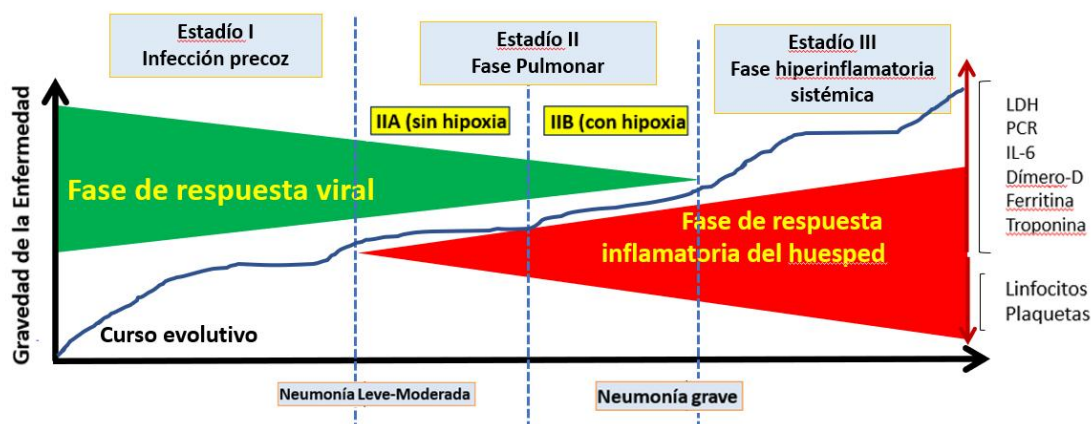
## 2. Consideraciones Generales

El tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 está condicionado por los siguientes factores:

1. La gravedad de la infección es variable, desde formas asintomáticas, infecciones de vías respiratorias altas y neumonías graves con síndrome de distrés respiratorio (SDRA), shock séptico y fallo multiorgánico
2. *El 80% de las personas cursan con sintomatología leve que se resuelve con tratamiento sintomático, y alrededor de un 2-3% fallecen*
3. Los datos preliminares hacen estimar que el 10-15% de las infecciones pueden cursar de forma grave, planteándose en éstos pacientes ventanas de oportunidad de tratamiento
4. Parece que existen dos fases etiopatogénicas distintas y superpuestas en la enfermedad. La primera desencadena por el virus y la segunda por la respuesta del huésped (Figura 1)
5. No se conoce un tratamiento eficaz y seguro
6. Existen varios ensayos clínicos en marcha, pero aún no se dispone de resultados debido a que unos acaban de empezar y otros se encuentran en fase de diseño, por lo que estas recomendaciones pueden cambiar próximamente.
7. Es esencial en los enfoques terapéuticos, fenotipar clínicamente a los pacientes de cara a diferenciar las fases de la enfermedad en las que se encuentra el paciente, y ajustar los tratamientos en base a los posibles mecanismos etiopatogénicos del momento evolutivo de la enfermedad para obtener el máximo beneficio, buscando ventanas de oportunidad. Los marcadores analíticos son herramientas de ayuda claves en el estadiaje (Figura 1) (1)
8. Los fármacos actualmente recomendados para el tratamiento de los pacientes COVID-19, no están autorizados para esta indicación y su disponibilidad se puede ver afectada si aumenta la demanda
9. Dada la posibilidad de interacciones farmacológicas se recomienda revisar bien las combinaciones terapéuticas antes de iniciar cualquier tratamiento (<https://www.covid19-druginteractions.org/>, resumen en tabla en Farmasalud <https://farmasalud.salud.aragon.es> última actualización 9/4/2020).
10. No se conocen con precisión los factores pronósticos, pero se sabe que la mortalidad aumenta con la edad, especialmente a partir de los 60 años y en pacientes con comorbilidades (HTA, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, cáncer e inmunosupresión)
11. *La aparición de insuficiencia respiratoria parece producirse en torno al 8º día de inicio de los síntomas*

Todos los tratamientos farmacológicos descritos en este procedimiento son usos fuera de indicación, por lo que se deberá disponer del consentimiento informado (CI). Ante la limitación de obtener en formato papel el CI, se hará constar que se ha realizado de “forma oral ante testigo” y se registrará en su historia clínica (Figura 2)

Figura 1. Propuesta de Fases de la enfermedad



Hasan K. Siddiqi MD, MSCR, Mandeep R. Mehra MD, MSc, COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, Journal of Heart and Lung Transplantation (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

Figura 2. Recomendaciones para obtener el consentimiento oral ante testigo

*Ante la limitación para la obtención del Consentimiento informado escrito por el paciente en formato papel (en especial para disminuir riesgo de contagio), "se recomienda el consentimiento oral ante testigo":*

Recomendaciones

1. El paciente podría dar su Consentimiento oral en presencia de un testigo imparcial (podría ser cualquier trabajador del centro ajeno al equipo, pero no un familiar)
2. Se le entregará una copia del CI para que pueda ser leída por el paciente sobre el tratamiento que va a recibir
3. A continuación, se procederá a aclarar posibles dudas u otras cuestiones respecto al documento escrito y, tras la aceptación verbal por parte del paciente/tutor legal, el testigo y el profesional firmarán y fecharán el documento de Consentimiento informado lejos del contacto con el paciente y sin riesgo de contagio microbiológico (limpios)
4. El profesional deberá documentar en la historia clínica del paciente la obtención del Consentimiento de forma oral ante testigo. Esta copia del documento de Consentimiento firmado deberá archivar en su historia clínica
5. Si es posible, se tratará de obtener un consentimiento del paciente por escrito (firmando el consentimiento directamente) una vez haya finalizado el riesgo de contagio

### 3. Tratamientos recomendados

Desde el inicio de la pandemia, se han planteado distintos enfoques terapéuticos. Las principales líneas de tratamiento son: tratamientos antivirales que inhiben los sistemas enzimáticos con el objetivo de disminuir la replicación viral, aquellos que inhiben la entrada de SARS-CoV-2 en la célula, e inmunomoduladores que tratan de reducir la tormenta de citoquinas y el daño pulmonar asociado, entre otros (Figura 3). La elección dependerá de la fase de la enfermedad y del perfil de riesgo del paciente, debiéndose individualizar.

La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y la fase temprana de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, incluye un período de incubación asociado con síntomas leves (malestar general, fiebre y tos seca). Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece en el huésped, principalmente en el sistema respiratorio. El SARS-CoV-2 se introduce en la célula objetivo mediante endocitosis utilizando la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor clave. Estos receptores se encuentran de forma importante en la superficie de las células epiteliales alveolares AT2 del pulmón, el intestino delgado, así como en el endotelio vascular. El tratamiento en esta etapa está dirigido principalmente al alivio sintomático. La mayoría de los pacientes tienen un pronóstico bueno con recuperación completa. En pacientes seleccionados (pacientes con comorbilidad), se podría valorar introducir algún tratamiento antiviral con el objetivo de disminuir síntomas, contagios y prevenir la progresión de la enfermedad.

La segunda fase (fase de enfermedad pulmonar), es aquella en la que se produce la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre e hipoxia (definido como un  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de  $<300$  mmHg). Las analíticas objetivan un aumento de la linfopenia y de las transaminasas, y los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no de forma importante. La mayoría de los pacientes necesitan ser hospitalizados para observación y tratamiento. El tratamiento consiste en medidas de apoyo y terapias antivirales.

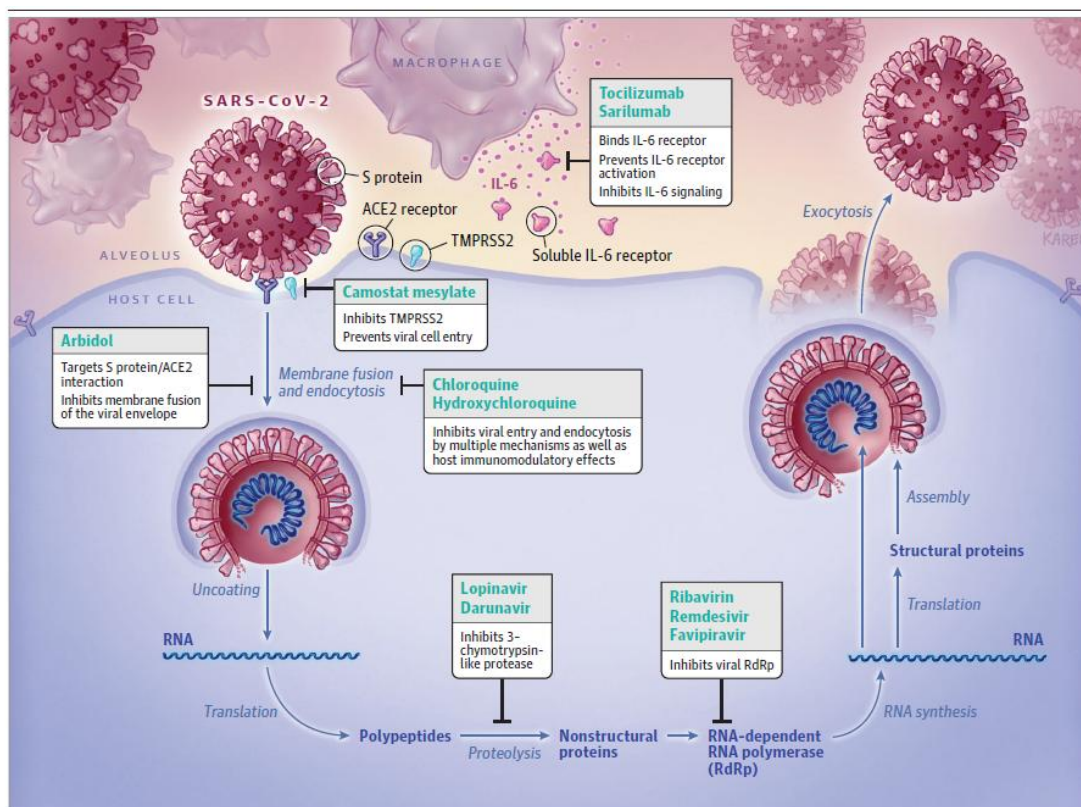
La enfermedad en estadio II se subdivide en etapa IIa (sin hipoxia significativa) y etapa IIb (con hipoxia). En la fase IIa (sin hipoxia significativa: 93-96%), el uso de corticosteroides en los pacientes con COVID-19 debe evitarse. Hacia el 8<sup>a</sup> día, muchos pacientes progresan hacia una fase IIb, en la que se produce hipoxia significativa ( $<93\%$ ), con empeoramiento de su situación. En esta subetapa, el uso de terapia antiinflamatoria y corticosteroides es recomendado.

Etapa III (Hiperinflamación sistémica). Es una etapa grave que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. La infección por COVID-19 produce una disminución de las células T auxiliares, supresoras y reguladoras. Las citoquinas inflamatorias y los biomarcadores como la interleucina (IL-1, IL-6, IL-7), factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , PCR, la ferritina y el dímero D están significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave.

La troponina y el péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP) también pueden estar elevados. En esta fase avanzada de enfermedad puede ocurrir una forma similar a la linfocitosis hemofagocítica (SHLH). Se produce un Síndrome de Distrés Respiratoria Aguda (SDRA), sepsis y

fracaso multiorgánico. También puede ocurrir miocarditis en esta fase. Por ello, se plantean tratamientos inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que se produzca un fallo multiorgánico. En esta fase, pueden utilizarse corticosteroides con inhibidores de citoquinas como tocilizumab (inhibidor de IL-6) o anakinra (antagonista del receptor de IL-1) o inhibidores de JAK-2, entre otros. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el reconocimiento rápido y el despliegue de dicha terapia podría ofertar la oportunidad de mejorar el pronóstico.

Figura 3. Representación simplificada síndrome respiratorio agudo del SARS-CoV-2. Ciclo de vida viral y posibles dianas terapéuticas (2). Tomado de Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 Apr



Schematic represents virus-induced host immune system response and viral processing within target cells. Proposed targets of select repurposed and investigational products are noted. ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; S protein, spike protein; and TMPRSS2, type 2 transmembrane serine protease.

Acorde a estas fases se recomiendan los siguientes grupos terapéuticos:

### 1. Tratamiento con antimalárico

Los estudios in vitro han mostrado eficacia en disminución de la carga viral de COVID-19 con hidroxiclороquina. Aunque no hay estudios publicados en humanos de hidroxiclороquina o cloroquina para el tratamiento de la neumonía por nuevo coronavirus COVID-19, un consenso de expertos de China, y tras analizar su uso en 99 pacientes, apoya su uso (3). Hay varios estudios en curso.

Se considera que actúa *Inhibiendo la entrada del SARS-CoV-2*. El posible efecto antiviral en general se debe a un aumento en el valor del pH endosómico, que interrumpe la fusión de virus y células. La glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV-2 también se ve alterada. En



la infección por SARS-CoV-2, la cloroquina también puede inhibir los pasos posteriores a la entrada. Además del efecto antiviral, los efectos antiinflamatorios también podrían ser beneficiosos en la neumonía por COVID-19.

## 2. Corticoides

En general, el tratamiento con esteroides no parece aportar ningún beneficio de resultado clínico en el tratamiento de la infección por COVID-19. Al contrario, puede retrasar la eliminación del virus (4,5). Sin embargo, en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) confirmado, pero sin infecciones COVID-19, dosis bajas de dexametasona y durante un período de tiempo limitado (10 días) ha mostrado de forma indirecta una reducción significativa de la mortalidad (6). Por otro lado, también se ha observado que el uso de corticoides en dosis bajas, podría reducir la mortalidad y disminuir la estancia hospitalaria (7).

El tratamiento con esteroides se debe prescribir solo a aquellos pacientes en los que:

- La fase de alta carga viral se puede considerar terminada (por ejemplo, afebril desde >72h y/o al menos 7 días después del inicio de los síntomas)
- Se puede descartar clínicamente que se esté produciendo una sobreinfección bacteriana
- Se produce un empeoramiento de los intercambios respiratorios y/o un empeoramiento significativo de la Rx tórax (mayor densidad y extensión de los infiltrados)

En el caso concreto de la neumonía por COVID-19, el consenso de expertos del sistema de salud de China ha establecido unas recomendaciones (8):

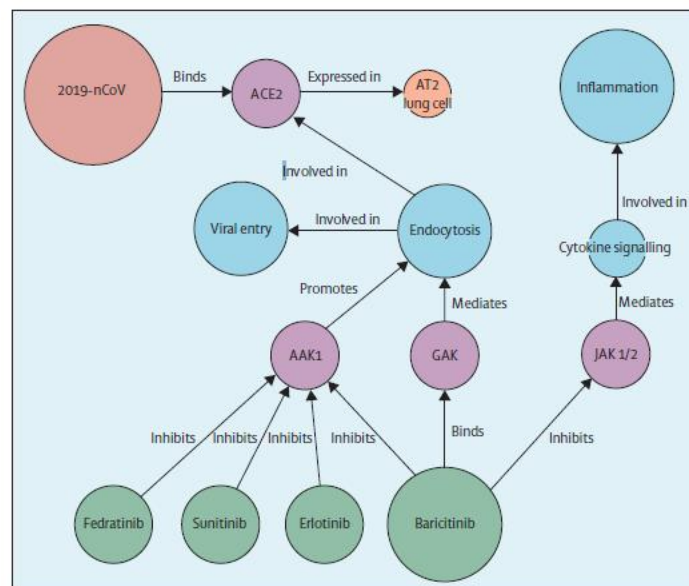
- ✓ Indicaciones (se deben cumplir todos):
  - Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con PCR+ para COVID-19 o anticuerpos séricos
  - Síntomas activos, incluyendo fiebre, tos u otros relacionados
  - En 10 días desde el inicio de los síntomas, Rx tórax con neumonía y progresión rápida
  - Saturación de  $O_2 \leq 93\%$  en sangre o frecuencia respiratoria  $\geq 30$  latidos/min
- ✓ Usar con precaución en:
  - Pacientes diabéticos; hipertensión refractaria; epilepsia o delirio; glaucoma; hemorragia gastrointestinal activa conocida en los 3 últimos meses; hipocalcemia; infección por otros patógenos; inmunosupresión; linfopenia grave ( $< 300/\mu L$  en sangre periférica)
- ✓ Pauta y dosificación: (*dosis bajas:  $\leq 0,5-1$  mg/kg metilprednisolona o equivalente*), *periodo lo más corto posible ( $\leq 7$  días)*
  - Peso corporal  $< 80$  Kg:
    - 1<sup>er</sup> día: 20 mg metilprednisolona IV 2 veces al día
    - 2<sup>o</sup> a 6<sup>o</sup> día:
      - Si  $T < 38^\circ C$ : 20 mg metilprednisolona IV 2 veces al día
      - Si  $T > 38^\circ C$  en cualquiera de los días 2<sup>o</sup> a 6<sup>o</sup>: se puede  $\uparrow$  a 40 mg IV 2 veces/día
  - Peso corporal  $\geq 80$  Kg:
    - 1<sup>er</sup> día: 40 mg metilprednisolona IV 2 veces al día
    - 2<sup>o</sup> a 6<sup>o</sup> día:
      - Si  $T < 38^\circ C$ : 40 mg metilprednisolona IV 2 veces al día
      - Si  $T > 38^\circ C$  en cualquiera de los días 2<sup>o</sup> a 6<sup>o</sup>: se puede  $\uparrow$  a 60-80 mg IV 2 veces/día
  - Pasar gradualmente a vía oral cuando sea posible

### 3. Tratamiento antiviral

Los antivirales pueden actuar:

- *Inhibiendo la síntesis del ARN viral:*
  - Lopinavir: Inhibe la proteasa del VIH, y también la proteasa tipo 3-quimotripsina de los coronavirus. Se administra por vía oral. Su eficacia en COVID-19 no está claramente establecida, por lo que se precisan estudios adicionales para evaluar la eficacia de lopinavir en combinación con ritonavir en COVID-19 de forma precoz.
  - Remdesivir: tiene una amplia actividad anti-CoV19 al inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN en cultivos de células epiteliales de las vías respiratorias. Remdesivir se está probando actualmente en dos grandes estudios aleatorizados de fase III (NCT04292899) y (NCT04292730) en alrededor de 1.000 pacientes con enfermedad COVID-19 leve a moderada y grave.
  
- *Inhibiendo la entrada del SARS-CoV-2*
  - Baricitinib (Figura 4): Es un inhibidor de la quinasa asociada a Janus (JAK) aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Utilizando algoritmos de detección virtuales, se identificó el baricitinib como una sustancia que podría inhibir la endocitosis mediada por ACE2. La inhibición de la señalización también puede reducir los efectos del aumento de los niveles de citocinas. Existe alguna evidencia de que el baricitinib podría ser el agente óptimo en este grupo.

Figura 4. Mecanismos de inhibición de entrada de Covid-19 y posible efecto sobre inflamación de baricitinib. Tomada de Richardson P, Griffin I, Tucker C et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. The Lancet 2020;395-10223;30-31



(AAK1=AP2-associated protein kinase 1. GAK=cyclin G-associated kinase. JAK1/2=janus kinase ½)

Los estudios *in vitro* han demostrado que el inicio más temprano posible de la terapia antiviral (tanto con LPV/r como con remdesivir) reduce las complicaciones graves de la enfermedad (especialmente la insuficiencia respiratoria aguda) (9).

El tratamiento antiviral está indicado en pacientes con:

- ✓ Diagnóstico virológico conocido de infección por COVID-19:
  - con síntomas leves, pero con la presencia de comorbilidad o mayor riesgo de mortalidad
  - con manifestaciones clínicas de enfermedad moderada o grave
  
- ✓ En caso de retraso en el informe del resultado del test para COVID-19 pero con cuadro clínico sugestivo (neumonía intersticial), es razonable comenzar el tratamiento antiviral

#### 4. Tratamiento con interferón

Estudios *in vitro* han mostrado que interferón (INF)  $\beta$ 1b en combinación con lopinavir/ritonavir (LPV/r) reduce la carga viral en ratones infectados por *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS). Este es otro tipo de coronavirus, con semejanzas al COVID-19. Se encuentra en curso un ensayo clínico (MIRACLE) para MERS en el que se está estudiando la combinación de LPV/r con INF- $\beta$  1 b (9).

En el momento actual, la combinación de LPV/r con INF  $\alpha$ 2b nebulizado es la recomendada por las autoridades sanitarias de China (10).

#### 5. Tratamiento con anticuerpos anti-IL6

La neumonía grave por COVID-19 produce una liberación de mediadores de la inflamación, entre las que destaca la interleucina-6 (IL-6). Por ello, y a semejanza del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por el receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) de células T, se ha sugerido el empleo de tocilizumab. Este fármaco tiene indicación autorizada para el uso de SLC tras tratamiento con CART.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor de IL-6. Se usa para la artritis reumatoide y tiene un perfil de seguridad bueno. Se ha publicado un estudio retrospectivo, no controlado, en 21 pacientes con COVID-19 grave y niveles elevados de IL-6, que objetivó reducción rápida de la fiebre y de la necesidad de oxígeno tras su introducción. Se están realizando ensayos controlados para este fármaco y también para sarilumab, otro antagonista del receptor de IL-6. Se recomiendan en pacientes con enfermedad grave que han fallado a otras terapias y presentan niveles elevados de IL6.

#### 6. Tratamiento antibiótico

La elección de añadir tratamiento antibiótico (empírico o dirigido) debe realizarse solo si hay evidencia razonable de sobreinfección bacteriana y de acuerdo con las indicaciones clínicas y protocolos de uso. En función de la evolución de los parámetros clínicos, analíticos y microbiológicos se debe desescalar el tratamiento antibiótico iniciado.

Respecto a los posibles beneficios del uso de un régimen combinado de hidroxicloroquina y azitromicina en pacientes con COVID-19, se necesitan datos adicionales para establecer recomendaciones. Si se considera el uso de ambos medicamentos debe tenerse en cuenta que ambos fármacos están asociados con riesgo de prolongación del intervalo QT.

## 7. Tratamiento/profilaxis antitrombótica

Junto con el síndrome de activación macrofágica que se produce, especialmente, en los pacientes más graves, tiene lugar una activación patológica de la trombina, que se manifiesta desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar, hasta coagulación intravascular diseminada. El parámetro de laboratorio más adecuado en estos casos es el dímero D elevado (11,12). Es por ello, que se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en los pacientes con resultado confirmado por PCR de infección por COVID-19. La HBPM aumenta la actividad de la antitrombina III, bloqueando la activación patológica de la trombina y, por tanto, evita o disminuye los efectos trombóticos desencadenados.

La dosis se establecerá en función de si el paciente no presenta riesgo de trombosis (profilaxis), si tiene alto riesgo de trombosis<sup>1,3</sup> o sospecha clínica de TEP/TVP<sup>2</sup> (13), individualizando en cada caso y de acuerdo a los protocolos de hematología de cada hospital. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones manejo profilaxis/tratamiento antitrombótico en COVID-19

TODO PACIENTE	ALTO RIESGO TROMBOSIS <sup>1</sup>	SOSPECHA CLÍNICA <sup>2</sup> / CONFIRMACIÓN DE TEP/TVP	PACIENTE CRÍTICO UCI
Dosis profiláctica	Dosis intermedia	Dosis terapéutica	Dosis intermedia
Si FG 15-30 mL/min: ↓ dosis 50% Si FG <15 mL/min: 20 mg/24 h			Si alto riesgo de trombosis <sup>3</sup> : Dosis terapéutica
Valorar escala de sangrado (HAS BLEED) <i>Contraindicaciones absolutas:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemorragia activa</li> <li>Plaquetas &lt;30.000</li> </ul>	Cuando mejoría clínica, desescalar a dosis profilácticas		

<sup>1</sup> Infección COVID-19 severa: PCR>150, D dímero>1,5 y ferritina >1000 (todos); D dímero≥3; CID score≥5; AP de ETEV conocida; AP: arteriopatía isquémica, ictus, cardiopatía isquémica (Si antiagregado, mantener); cáncer activo

<sup>2</sup> Mantenimiento o desarrollo brusco de la hipoxemia y/o taquicardia (110 lpm) y/o hipotensión; clínica de TVP; mejoría de los parámetros de inflamación, con empeoramiento del D dímero

<sup>3</sup> D dímero>2, PCR>200, IL6>40, ferritina>1500 (todos); IMC≥30; SIS score ISTH≥4; AP ETEV conocida; trombofilia conocida; AP arteriopatía isquémica, ictus, cardiopatía isquémica

### CID score

Parámetro	Valor	Puntuación
Recuento plaquetario	50.000- 100.000	1
	<50.000	2
Dímero D	1-3	1
	>3	3
Prolongación INR	1,2- 1,4	1
	>1,4	2
Fibrinógeno	<100	1

### SIS score ISTH

Parámetro	Rango	Puntuación
Recuento plaquetario	100.000- 150.000	1
	<100.000	2
Prolongación INR	1,2- 1,4	1
	>1,4	2
SOFA score	1	1
	≥2	2
Puntuación total		≥4

#### 4. Manejo farmacológico de los pacientes

Tratamiento farmacológico según perfil en [pacientes SIN ingreso hospitalario](#):

*El 80% de los pacientes con sintomatología leve se resuelven sin ningún tratamiento específico. De forma general, estos pacientes no precisan ingreso hospitalario y realizarán aislamiento domiciliario en seguimiento por atención primaria. Únicamente precisan tratamiento sintomático.*

*Algunos pacientes con sintomatología respiratoria leve y comorbilidad, podrían tener riesgo de progresión hacia formas graves, por lo que tras ser evaluados en urgencias (Rx de tórax y parámetros analíticos), si se estima que pueden tener un seguimiento controlado en su domicilio, puede valorarse desde los servicios de urgencias indicar tratamiento antiviral que será dispensado desde el centro hospitalario. Son los perfiles A y B de pacientes que a continuación se indican:*

- Perfil Paciente A: Paciente <60 años y comorbilidad<sup>1</sup>, con sintomatología de infección respiratoria del tracto superior o inferior, con radiografía de tórax normal
- Perfil Paciente B: Paciente >60 años y/o comorbilidad<sup>1</sup>, con sintomatología de infección respiratoria del tracto superior o inferior, con radiografía de tórax normal

Se puede plantear la posibilidad de tratamiento con LPV/r en monoterapia, con el fin de reducir la carga viral en los perfiles A y B anteriormente indicados

Fármacos	Duración
• Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	durante 7 días

LPV/r: 2 comp/12 h (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) durante 7 días

Seguridad: LPV/R presenta interacciones con muchos medicamentos de uso habitual incrementado el intervalo QT. Está contraindicado con el uso de quetiapina y debe evitarse su uso combinado con antibióticos (macrólidos, quinolonas y azatioprina) y determinados antidepresivos, ya que alargan el intervalo QT y requieren monitorización periódica ECG

Actualización 26/03/2020: De forma excepcional, si en el servicio de farmacia no se dispone de LPV/r, se puede plantear el uso de hidroxiclороquina durante al menos 5 días. Si se dispone de LPV/r, se utilizará éste, ya que este grupo de pacientes no ha sido priorizado por la AEMPs.

Recordad nota del 23/3/2020 en la que se indica la limitada disposición de cloroquina de cara a priorizar pacientes con mayor gravedad:

*"Hasta nueva orden, los tratamientos con hidroxiclороquina serán priorizados para:*

- *Tratamiento de los pacientes crónicos*
- *Ensayos clínicos de todo tipo que incluyan hidroxiclороquina o cloroquina entre sus tratamientos*
- *Tratamiento de pacientes ingresados con neumonía. No se aconseja iniciar tratamientos en otro tipo de situaciones clínicas fuera del contexto de ensayos clínicos autorizados*

<sup>1</sup>Comorbilidad: enfermedad cardiovascular, DM, enfermedad crónica hepática, renal o pulmonar, inmunodepresión u otras situaciones que supongan riesgo para el paciente y se considere clínicamente su ingreso hospitalario (Tabla 4: Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. 19 marzo 2020). [https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/20200319\\_Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_tto\\_COVID-19.pdf](https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/20200319_Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf)

Tratamiento farmacológico según perfil en *pacientes CON ingreso hospitalario*:

- **Perfil Paciente C-IA:** Paciente con neumonía leve-moderada con criterio clínico y/o radiológico (CURB65 $\leq$ 2) sin hipoxia o hipoxia no significativa (SatO<sub>2</sub> $\geq$ 93%)

Fármacos	Duración
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina (o cloroquina)</li> <li>+ • Lopinavir/ritonavir (LPV/r)</li> </ul>	5 días para hidroxicloroquina, 7 para LPV/r <sup>2</sup> (máximo 10 días hidroxicloroquina y 14 para LPV/r)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina (o cloroquina) En pacientes con riesgo alto de efectos adversos graves (ancianos, fragilidad, etc.)</li> </ul>	5 días <sup>2</sup> (duración máxima 10 días)

Hidroxicloroquina: 400 mg (2 comp)/12 h día 1, 200 mg (1 comp)/12 h días 2 a 5  
LPV/r: 2 comp/12 h (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) durante 7 días

Seguridad: Ambos fármacos incrementan el intervalo QT, por lo que se debe realizar una monitorización estrecha del ECG

*En aquellos pacientes con este perfil (C-IA), que requieran ingreso, pero por la saturación del sistema deben de ser aislados en centros residenciales Covid, recibirán el tratamiento al darse el alta del servicio de urgencias, si existe disponibilidad y puede garantizarse que el centro realizará los controles de monitorización establecidos.*

Si el 8º día desde el inicio de los síntomas, la evolución del paciente es buena (parámetros analíticos y radiológicos), y el paciente está clínicamente estable, se podría trasladar a domicilio/centro sanitario habilitado para el seguimiento y finalización del tratamiento. Esta decisión dependerá de las capacidades asistenciales del centro en cada momento y que puede garantizarse, tanto en el domicilio/centro sanitario habilitado, los controles de monitorización establecidos.

De forma excepcional, en caso de limitación de stock de LPV/r en el servicio de farmacia e imposibilidad de obtenerlo en tiempo adecuado, se priorizará el uso de LPV/r para los pacientes que tengan una neumonía intersticial, se podría valorar en el resto introducir en vez de LPV/r, azitromicina durante 5 días. Respecto a los posibles beneficios del uso de un régimen combinado de hidroxicloroquina y azitromicina en pacientes con COVID-19, se necesitan datos adicionales para establecer recomendaciones. Si se considera el uso de ambos medicamentos debe tenerse en cuenta que ambos fármacos están asociados con riesgo de prolongación del intervalo QT. Por otro lado, el uso de esta combinación podría considerarse si además existe sospecha de sobreinfección en neumonías atípicas.

Además de los fármacos descritos para este perfil de pacientes (C-IA), existen otras alternativas antivirales (tenofovir, atazanavir, remdesivir, etc. Ver Anexo III), que podrían ser empleadas en caso de no disponibilidad de los medicamentos propuestos para este perfil, y que podrían modificar las recomendaciones descritas en este protocolo, según se vayan generando nuevas evidencias.

<sup>2</sup>Si hay mejoría clínica: Ausencia de fiebre durante 3 días consecutivos y negativización del test en dos muestras separadas al menos 1 día, y ausencia de neumonía tras Rx de tórax.

En caso de progresión y mala evolución<sup>3</sup> con empeoramiento clínico rápido, si el paciente evoluciona hacia una fase C-IB o de mayor gravedad (D o E), se valorará introducir las alternativas siguientes, valorando de forma individual según perfil del paciente y disponibilidad del fármaco.

- Perfil Paciente C-IB: Paciente con neumonía leve-moderada con criterio clínico o radiológico (CURB65≤2) CON hipoxia (SatO<sub>2</sub>≥90-<93%)
- Perfil Paciente D: Paciente con neumonía grave con criterio clínico o radiológico CURB65>2 o SatO<sub>2</sub> <90%
- Perfil Paciente E: Paciente con neumonía grave, SDRA o insuficiencia respiratoria general, descompensación hemodinámica, necesidad de ventilación mecánica invasiva (o no invasiva)

El tratamiento recomendado en los pacientes que progresen hacia un Perfil C-IB, D o E es:

Fármacos usados en Perfil C-IA	Fármacos recomendados en Perfil C-IB y Perfil D y E
Hidroxicloroquina (o cloroquina) + Lopinavir/ritonavir (LPV/r) <sup>4</sup>	Continuar con antiviral iniciado hasta finalización de la pauta + Tocilizumab <sup>5</sup> , sarilumab <sup>6</sup> , o siltuximab <sup>7</sup>
Hidroxicloroquina (o cloroquina)	Continuar con antiviral iniciado hasta finalización de la pauta + Ruxolitinib <sup>7</sup> o baricitinib <sup>8</sup>
	Finalizar antiviral iniciado, y comenzar remdesivir <sup>6</sup>

- LPV/r: Continuar con 2 comp/12 h (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) hasta máximo 14 días
- Hidroxicloroquina: Continuar con 200 mg/12 h, hasta máximo 14-20 días

En caso de ser necesario hidroxicloroquina y LPV/r pueden administrarse por SNG. NO ADMINISTRAR la suspensión oral de LPV/r con sondas de poliuretano. Usar sondas de silicona o polivinilo.

- Tocilizumab: Dosis única. Peso ≥75 kg: 600 mg; Peso <75 Kg: 400 mg. Excepcionalmente se puede dar una 2ª dosis a las 12 h (Ver Anexo II)
- Remdesivir: 200 mg IV día 1, seguido de 100 mg IV día 2 a 10 (Disponibilidad: [Ver Anexo II](#))
- Sarilumab: Dosis única 200 mg o 400 mg IV (Disponibilidad: [Ver Anexo II](#))
- Siltuximab: 11 mg/Kg, pudiendo repetir en función de los niveles de PCR ([Ver Anexo II](#))
- Ruxolitinib: 5 mg/12 h durante 14 días
- Baricitinib: 4 mg/24 h durante 10 días ([Ver Anexo II](#))

**Seguridad:** Tocilizumab, hidroxicloroquina, ruxolitinib y baricitinib tienen efectos inmunosupresores

<sup>3</sup>Factores que indican mala evolución: persistencia de la fiebre y de la hipoxemia, ↓SatO<sub>2</sub>, incremento de la frecuencia respiratoria y progresión radiológica, junto con marcadores de mal pronóstico dímero D>1 µ/L, linfopenia 38 mg/L, elevación PCR; IL6, LDH, ferritina y troponina (principalmente)

<sup>4</sup> Si no disponibilidad de los fármacos recomendados para el perfil de paciente C-IA, se podrían emplear otros antivirales (tenofovir, atazanavir, remdesivir, etc. Ver Anexo III)

<sup>5</sup> Tocilizumab presenta potencial interacción con hidroxicloroquina (vigilar intervalo QT)

<sup>6</sup> El uso de remdesivir y sarilumab dependerá de su disponibilidad, actualmente en ensayo clínico. Remdesivir en uso expandido para embarazadas y <18 años graves (Ver Anexo II)

<sup>7</sup> Siltuximab y ruxolitinib presentan potencial interacción con LPV/r (necesario ajustar dosis)

<sup>8</sup> Se considera el uso de baricitinib si no hubiera disponibilidad de remdesivir ni ruxolitinib

En estos tres últimos perfiles (C-IB, D y E), se debe considerar el uso de corticoides a dosis bajas

- ✓ A las 24 h tras diagnóstico de SDRA:
  - Dexametasona 20 mg/ día durante 5 días, seguido de 10 mg/día durante 5 días
- ✓ El uso de corticoides, antes de SDRA y tras 8-10 días tras el inicio de los síntomas, se podría considerar si:
  - Aumento progresivo de los requerimientos de O<sub>2</sub>,
  - Empeoramiento radiológico o afectación bilateral extensa

**+**

  - Biomarcadores de inflamación (PCR>100, LDH>300, dímero D>1000 ng/ml, ferritina>1000, IL-6> 40 pg/ml)
- ✓ Alternativas propuestas:
  - Metilprednisolona
    - Peso <80Kg: 20 mg IV/12 h día 1. Si T<38°C, mantener misma pauta hasta día 6. Si T>38°C, se puede aumentar a 40 mg IV/12 h
    - Peso ≥80Kg: 40 mg IV/12 h día 1. Si T<38°C, mantener misma pauta hasta día 6. Si T>38°C, se puede aumentar a 60-80 mg IV/12 h
  - Dexametasona:
    - Peso <80Kg: 8 mg IV/24 h día 1. Si T<38°C, mantener misma pauta hasta día 6. Si T>38°C, se puede aumentar a 16 mg IV/24 h
    - Peso ≥80Kg: 16 mg IV/24 h día 1. Si T<38°C, mantener misma pauta hasta día 6. Si T>38°C, se puede aumentar a 20-28 mg IV/12h



5. ANEXO I. Tabla resumen manejo farmacológico COVID-19

	Progresión y mala evolución*		Progresión y mala evolución*	
Perfil paciente	<p><b>A:</b> Paciente &lt;60 años y comorbilidad, con sintomatología de infección respiratoria del tracto superior o inferior, <u>con radiografía de tórax normal</u></p> <p><b>B:</b> Paciente &gt;60 años y/o comorbilidad<sup>1</sup>, con sintomatología de infección respiratoria del tracto superior o inferior, <u>con radiografía de tórax normal</u></p>	<p><b>C-IA:</b> Paciente con <u>neumonía</u> leve-moderada con criterio clínico y radiológico (CURB65≤2) sin hipoxia o hipoxia no significativa (SatO<sub>2</sub>≥93%)</p>	<p><b>C-IB:</b> Paciente con <u>neumonía</u> leve-moderada con criterio clínico o radiológico (CURB65≤2) CON hipoxia (SatO<sub>2</sub>≥90-93%)</p> <p><b>D:</b> Paciente con <u>neumonía</u> grave con criterio clínico o radiológico CURB65&gt;2 o SatO<sub>2</sub> &lt;90%</p> <p><b>E:</b> Paciente con <u>neumonía</u> grave, SDRA o insuficiencia respiratoria general, descompensación hemodinámica, necesidad de ventilación mecánica invasiva (o no invasiva)</p>	
Tratamiento recomendado	<p>Tratamiento sintomático y vigilancia</p> <p>Valorar de forma individual LPV/r durante 7 días<sup>2</sup> (máximo 14 días)</p> <p>(Excepción. Si no se dispone de LPV/r, valorar <u>hidroxicloroquina</u> 5 días, según criterios priorización AEMPS)</p>	<p><u>Hidroxicloroquina (o cloroquina)</u> + LPV/r</p> <p>Durante 5 días para <u>hidroxicloroquina</u>, 7 para LPV/r<sup>2,3,4</sup> (máxima 10 días para <u>hidroxicloroquina</u> y 14 días para LPV/r)</p> <p><u>Hidroxicloroquina (o cloroquina)</u> durante 5 días<sup>2</sup> (máximo 10 días)</p> <p>En pacientes con riesgo alto de efectos adversos graves (ancianos, fragilidad, etc.)</p>	<p>Continuar con antiviral iniciado hasta finalización de la pauta + <u>tocilizumab</u> dosis única (excepcionalmente 2ª dosis), <u>sarilumab</u><sup>5</sup> dosis única o <u>siltuximab</u><sup>6</sup> 11mg/Kg</p> <p>Finalizar con antiviral iniciado y comenzar <u>remdesivir</u><sup>5</sup> 200 mg día 1, 100 mg días 2-10</p> <p>Continuar con antiviral iniciado hasta finalización de la pauta + <u>ruxolitinib</u><sup>6</sup> 5 mg/12 h durante 14 días o <u>baricitinib</u><sup>7</sup> 4 mg/24 h durante 10 días</p> <p>Continuar con antiviral iniciado hasta finalización de la pauta + <u>corticoides</u> a dosis bajas</p>	<p>+ corticoides a dosis bajas</p>

<sup>1</sup>Comorbilidad: enfermedad cardiovascular, DM, enfermedad crónica hepática, renal o pulmonar, inmunodepresión u otras situaciones que supongan riesgo para el paciente y se considere clínicamente su ingreso hospitalario (Tabla 4: Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. 19 marzo 2020). [https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/20200319\\_Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_tto\\_COVID-19.pdf](https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/20200319_Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf)

<sup>2</sup>Si mejoría clínica: ausencia de fiebre durante 3 días consecutivos y negativización del test en dos muestras separadas al menos 1 día, y ausencia de neumonía tras Rx tórax, se puede valorar suspensión del tratamiento a partir del 5º- 7º día a criterio clínico

<sup>3</sup>En caso de ser necesario hidroxicloroquina y LPV/r pueden administrarse por SNG. NO ADMINISTRAR la suspensión oral de LPV/r con sondas de poliuretano. Usar sondas de silicona o polivinilo

<sup>4</sup> Si no disponibilidad de los fármacos recomendados para el perfil de paciente C-IA, se podrían emplear otros antivirales (tenofovir, atazanavir, remdesivir, etc. Ver Anexo III)

<sup>5</sup>Tocilizumab presenta potencial interacción con hidroxicloroquina (vigilar intervalo QT)

<sup>6</sup>Disponibilidad: Ver Anexo II. Actualmente, en ensayo clínico. Remdesivir en uso expandido para embarazadas y <18 años graves

<sup>7</sup>Siltuximab y ruxolitinib presentan potencial interacción con LPV/r (necesario ajustar dosis)

<sup>8</sup>Se considera el uso de baricitinib si no hubiera disponibilidad de remdesivir ni ruxolitinib

\* Factores que indican mala evolución: persistencia de la fiebre y de la hipoxemia, ↓SatO<sub>2</sub>, incremento de la frecuencia respiratoria y progresión radiológica, junto con marcadores de mal pronóstico dímero D>1 μ/L, linfopenia 38 mg/L, elevación PCR; IL6, LDH, ferritina y troponina (principalmente)

6. ANEXO II. Información sobre los fármacos empleados específicamente para COVID-19 y pautas de dosificación

HIDROXICLOROQUINA (Dolquine®, Hidroxicloroquina Ratiopharm®, Xanban®)

<p><b><u>INFORMACIÓN GENERAL</u></b> Comprimidos 200 mg Antimalárico, amplia experiencia de uso en Reumatología con buen perfil de seguridad Indicación CoVID19 como uso compasivo</p>
<p><b><u>POSOLOGIA</u></b> <b>Adultos:</b> dosis inicial 400 mg (2 comp)/12 h, luego 200 mg (1 comp)/12 h durante 5 días, máximo 10 días <b>Pediatría:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt;6 años: 6,5mg/kg/día administrado cada 12 horas (máx 400 mg/día) durante 5 días. Si se mantiene más días, hasta un máx de 14 días, reducir la dosis a la mitad</li> <li>○ &gt;6 años: 10mg/kg/día administrado cada 12 horas (máx 400 mg/día) durante 5 días. Si se mantiene más días, hasta un máx de 14 días, reducir la dosis a la mitad</li> </ul> <p>Existe formulación magistral de hidroxicloroquina 25mg/mL suspensión oral que prepara el Servicio de Farmacia</p>
<p><b><u>CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal o hepática alteradas</li> <li>• Embarazo y lactancia: hay algunos datos en mujeres embarazadas que indican que no produce malformaciones ni toxicidad fetal-neonatal. Atraviesa la barrera placentaria y se acumula en feto. Se excreta en leche materna</li> </ul>
<p><b><u>EFFECTOS ADVERSOS</u></b></p> <p><i>Frecuentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal</li> <li>• Trastorno agudeza visual (reversible), retinopatía (a largo plazo, no relevante en este contexto), cefalea, extrapiramidalismo</li> </ul> <p><i>Raros (relevantes):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuromuscular: ataxia, mareo, labilidad emocional, irritabilidad, nerviosismo, psicosis, crisis, vértigo, tinnitus, miopatía</li> <li>• Reacciones dermatológicas y anafilaxia</li> <li>• Hematológicos: afectación de series medulares, púrpura</li> <li>• Hepático: fallo hepático</li> <li>• Respiratorio: broncoespasmo</li> <li>• Cardiológico: cardiomiopatía</li> </ul>
<p><b><u>CONTRAINDICACIÓN</u></b> No administrar en hipersensibilidad conocida al fármaco, epilepsia, déficit de 6-P-deshidrogenasa, porfirias, insuficiencia cardíaca aguda, infarto de miocardio reciente</p> <p>Contraindicado en tratamiento concomitante con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natalizumab (esclerosis múltiple): incremento de toxicidad (riesgo de infección)</li> <li>• Agalsidasa a o <math>\beta</math> (enfermedad de Fabry): inhibe la actividad galactosidasa a y <math>\beta</math></li> <li>• Ajuste posológico de hipoglucemiantes, digoxina, <math>\beta</math>-bloqueantes y antipsicóticos (clorpromazina, levomepromazina): potencia su efecto</li> </ul>

- Precaución en miastenia gravis, daño hepático, insuficiencia renal

Otros efectos a considerar en el uso concomitante:

- Prolongación del intervalo QT: fármacos concomitantes que lo prolonguen por potenciación de este efecto
- Antiácidos: pueden reducir la absorción → espaciar al menos 4 h
- Moxifloxacino: puede incrementar el riesgo de arritmia
- Aminoglucósidos: riesgo de bloqueo neuromuscular
- Trastuzumab (oncología): mayor riesgo de neutropenia
- Dapsona: riesgo de hemólisis
- Puede antagonizar el efecto de neostigmina y piridostigmina
- Puede potenciar el efecto de tacrólimus sobre la prolongación del intervalo QT

#### OTRA INFORMACIÓN PRÁCTICA

Requiere monitorización de hemograma e intervalo QT inicial y QT cada 24 - 48h

Su distribución se realizará de manera controlada a través de Medicamentos en situaciones especiales:

Nota emitida por la AEMPS el 23/03/2020: Hasta nueva orden, los tratamientos serán priorizados para:

- Tratamiento de los pacientes crónicos
- Ensayos clínicos de todo tipo que incluyan hidroxiclороquina o cloroquina entre sus tratamientos
- Tratamiento de pacientes ingresados con neumonía. No se aconseja iniciar tratamientos en otro tipo de situaciones clínicas fuera del contexto de ensayos clínicos autorizados

#### EVIDENCIA (14,15)

Ha mostrado mejores resultados *in vitro* que cloroquina y con un mejor perfil de seguridad. Su eficacia antiviral es debida a que modifica el pH en la superficie de la membrana celular y, por lo tanto, inhibe la fusión del virus a la membrana celular. También puede inhibir la replicación de ácidos nucleicos, la glucosilación de proteínas virales, el ensamblaje de virus, el transporte de partículas virales, la liberación de virus y otros procesos para lograr sus efectos antivirales.

Hasta el momento, solo se dispone de datos *in vitro*. Se ha realizado un ensayo clínico en pacientes con COVID-19 en el que la hidroxiclороquina se ha mostrado eficaz, pero estos datos no han sido publicados. Según la evidencia disponible, el tiempo de intubación podría retrasar el alcanzar concentraciones eficaces del fármaco en los pulmones (16,17). Un consenso de expertos de la sanidad China, acuerda el uso de cloroquina (hidroxiclороquina) en neumonía leve, moderada y grave por infección por COVID-19 (3).

En algunos pacientes la respuesta inmune al SARS-CoV-2 ha supuesto un aumento de las citocinas IL-6 e IL-10 (18, 19). Esto puede progresar a una tormenta de citoquinas, seguida de fallo multiorgánico y potencialmente muerte. Tanto la hidroxiclороquina y la cloroquina tienen efectos inmunomoduladores y pueden suprimir el aumento de estas citocinas

No hay evidencia clara respecto a la duración del tratamiento, puesto que, según la bibliografía disponible, esta dista de 5 a 14 días. En el consenso de expertos de China, se indica que el tratamiento debe durar al menos, 10 días, con un mínimo de 5 días de tratamiento (3).

En otro documento, basado en la experiencia clínica, indica que la duración del tratamiento con hidroxiclороquina no debe ser superior a 7 días (20).

CLOROQUINA (Resochin®)

INFORMACIÓN GENERAL

Comprimidos 250 mg de difosfato de cloroquina (155 mg cloroquina base)

Antimalárico, amplia experiencia de uso en Reumatología con buen perfil de seguridad

Indicación CoVID19 como uso compasivo

POSOLOGIA

Adultos: 620 mg de cloroquina base (4 comp)/ 12 h día 1. Días 2 a 5 310 mg (2 comp)/12 h. Máximo 10 días de tratamiento (al menos 5 días)

Niños: Día 1: hidroxicloroquina sulfato 6,5 mg/kg/dosis cada 12 h (máximo 400 mg/dosis); hidroxicloroquina sulfato 6,5 mg/kg/día cada 12 h (máximo 400 mg/dosis).

- NOTA: 200 mg hidroxicloroquina sulfato equivalen a 155 mg hidroxicloroquina base

CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS

• Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: no recomendado en FG<10 ml/min. Puede ser necesario el ajuste dosis en pacientes con función hepática alterada

• Embarazo y lactancia: Contraindicado

EFFECTOS ADVERSOS

*Frecuentes:*

- Náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal
- Retinopatía (a largo plazo), cefalea, extrapiramidalismo

*Raros (relevantes):*

- Neuromuscular: cefalea, confusión, mareo, hipotonía, insomnio, nerviosismo, parestesia, somnolencia, miastenia, miopatía
- Reacciones dermatológicas, fotosensibilidad y anafilaxia
- Hematológicos: afectación de series medulares, púrpura
- Hepático: fallo hepático
- Cardiológico: cardiomiopatía, hipotensión

CONTRAINDICACIÓN

No administrar en hipersensibilidad conocida al fármaco, retinopatía, epilepsia, trastornos hematopoyéticos, déficit de 6-P-deshidrogenasa, porfirias, psoriasis

Contraindicado en tratamiento concomitante con:

- Fenilbutazona: aumenta probabilidad aparición dermatitis exfoliativa
- Probenecid: incrementa riesgo de sensibilización
- Prolongación del intervalo QT: fármacos concomitantes que lo prolonguen por potenciación de este efecto
- Mayor riesgo de hepatotoxicidad (isoniazida, amiodarona, carbamazepina, fenitoína, ketoconazol), no combinar con IMAOs
- Bupropion: puede aumentar el riesgo de convulsiones

Otros efectos a considerar en el uso concomitante:

- Antiácidos: pueden reducir la absorción → espaciar al menos 4 h
- Glucocorticoides: puede acentuar miopatías y miocardiopatías
- Hipoglucemiantes: mayor riesgo de hipoglucemia
- Puede antagonizar el efecto de neostigmina y piridostigmina
- Ciclosporina: aumenta sus concentraciones plasmáticas
- Digoxina: riesgo de intoxicación digitalica por elevación de sus concentraciones plasmáticas

#### OTRA INFORMACIÓN PRÁCTICA

Requiere monitorización de hemograma e intervalo QT inicial y QT cada 24 - 48h

Su distribución se realizará de manera controlada a través de Medicamentos en situaciones especiales:

Nota emitida por la AEMPS el 23/03/2020: Hasta nueva orden, los tratamientos serán priorizados para:

- Tratamiento de los pacientes crónicos
- Ensayos clínicos de todo tipo que incluyan hidroxiclороquina o cloroquina entre sus tratamientos
- Tratamiento de pacientes ingresados con neumonía. No se aconseja iniciar tratamientos en otro tipo de situaciones clínicas fuera del contexto de ensayos clínicos autorizados

#### EVIDENCIA (21)

Los estudios clínicos han demostrado la actividad *in vitro* y en animales de fosfato de cloroquina como antiviral contra el virus del SARS (22,23) y la gripe aviar (24). Parece que la eficacia de la cloroquina como antiviral se debe al aumento del pH endosómico necesario para la fusión del virus/célula huésped. Además, la cloroquina parece interferir con la glucosilación de los receptores celulares de SARS-COV 10.

La cloroquina también tiene actividad inmunomoduladora, que podría amplificar la actividad antiviral *in vivo*. El fármaco tiene una buena penetración en los tejidos, incluso después de la administración oral a una dosis de 500 mg.

En febrero de 2020, un panel de expertos en China resumió los resultados del uso de cloroquina en el tratamiento de la infección aguda por COVID-19, sugiriendo que su uso está asociado con una mejora en la tasa de éxito clínico, una reducción en la hospitalización y una mejora de los resultados del paciente. El panel recomienda el uso de cloroquina 500 mg/12h durante 10 días (3). Alternativamente, si la cloroquina no está disponible, es posible usar hidroxiclороquina 200 mg/12h.

No hay evidencia clara respecto a la duración del tratamiento, puesto que, según la bibliografía disponible, esta dista de 5 a 14 días. En el consenso de expertos de China, se indica que el tratamiento debe durar al menos, 10 días, con un mínimo de 5 días de tratamiento (3)

No se recomienda su uso como profilaxis para el COVID-19, ante la ausencia de evidencia al respecto en la actualidad

LOPINAVIR/RITONAVIR\* (Kaletra®, Lopinavir/ritonavir Accord®, Aluvia®)

**INFORMACIÓN GENERAL**

Comprimidos recubiertos 200/50 mg  
Solución oral (80/20 mg)/ml (Kaletra®)

Antirretroviral, amplia experiencia de uso en tratamiento del VIH, con buen perfil de seguridad

Indicación CoVID19 como uso compasivo

**POSOLOGIA**

**Adultos:** 2 comp cada 12 horas (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) durante al menos 7 días (máximo 14 días). No se puede masticar, romper ni triturar. Se debe administrar con alimentos.

**Para disfagia o sondas:** solución oral a dosis de 5 ml/12 h por sondas de silicona o polivinilo, ya que contiene alcohol

**Niños:** Duración tratamiento 7 días (máximo 14 días)

Pauta de dosificación pediátrica basadas en peso corporal (> 6 meses – 18 años)

Peso corporal (kg)	Dosis en mg/kg c/12 h	Volumen solución oral administrada con comida c/12 h
7 a 15 kg • 7 - 10 kg • > 10 kg < 15 kg	12/3 mg/kg	• 1,25 mL • 1,75 mL
15 a 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 h

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 semana a 6 meses

Basada en peso (mg/kg)	Basada en ASC (mg/m <sup>2</sup> )	Frecuencia
16/4 mg/kg (corresponde a 0,2mL/kg)	300/75 mg/m <sup>2</sup> (corresponde a 3,75 mL/m <sup>2</sup> )	Dos veces al día con comida
ASC: área de la superficie corporal. Se puede calcular según: $\sqrt{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}} / 3600$ . No está indicado en menores de 15 días de vida		

**CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS**

- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: no requiere ajuste de dosis en enfermedad renal o enfermedad hepática leve-moderada. Contraindicado en enfermedad hepática grave
- Embarazo y lactancia: no se ha notificado un incremento del riesgo en defectos en el nacimiento por exposición a LPV/r. Se excreta en la leche

**EFFECTOS ADVERSOS**

*Frecuentes:*

- Diarrea, náuseas, vómitos. Menos frecuente y a largo plazo se asocia con otras alteraciones GI: pancreatitis, reflujo gastroesofágico

*Poco frecuentes (relevantes):*

- Neuromuscular: ansiedad, mialgia, dolor musculoesquelético, debilidad
- Reacciones dermatológicas: rash, urticaria, angioedema, dermatitis, eczema

- Hematológicos: afectación de series medulares
- Hepático: hepatitis leve (GOT, GPT y GGT)
- Cardiológico: hipertensión, prolongación segmento QT en ECG
- Dislipemia

El fármaco actúa como inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo p450. Se recomienda consultar las posibles interacciones con medicación concomitante en: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

#### CONTRAINDICACIÓN

No administrar en hipersensibilidad conocida al fármaco o con fármacos para los que existe interacción grave farmacológica. Debería comprobarse toda la medicación pautada, eliminando aquellos fármacos innecesarios

Contraindicado en tratamiento concomitante con:

- Cardiológicos: Alfuzosina, ranolazina, amiodarona/dronedarona, anticoagulantes de acción directa, lovastatina/simvastatina/atorvastatina
- Opiáceos y SNC: quetiapina, midazolam
- Antimicrobianos: voriconazol, bedaquilina, rifampicina
- Neumología: salmeterol
- Otros: sildenafil, tadalafil y otros inhibidores de la PDE5, colchicina en ERC, astemizol, terfenadina, ergotamínicos, cisaprida, hierba de San Juan (hipérico)

Riesgo de interacciones con los siguientes fármacos (requiriendo monitorización estrecha)

- Cardiológicos: digoxina, acenocumarol, calcioanagonistas, rosuvastatina (se deberá ajustar dosis)
- Opiáceos: fentanilo, metadona
- Antimicrobianos: macrólidos, azoles, tuberculostáticos
- SNC: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, trazodona
- Neumología: Glucocorticoides inhalados
- Glucocorticoides sistémicos
- Otros: colchicina, ciclosporina

#### OTRA INFORMACIÓN

La solución oral contiene un 42,4% de etanol y 15,5% de propilenglicol como excipientes.

Se deberá tener especial precaución si se realiza el tratamiento con la solución oral, debido a la posible toxicidad por propilenglicol

Requiere autorización por agencias reguladoras

Su distribución se realizará de manera controlada a través de Medicamentos en situaciones especiales

#### EVIDENCIA (25-27)

Ha sido el tratamiento recomendado por las autoridades sanitarias chinas durante la crisis en este país. Se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto en pacientes adultos hospitalizados con infección confirmada por el SARS-CoV-2 y enfermedad respiratoria (28). Los pacientes recibieron una dosis de LPV/r de 400/100mg cada 12 horas vía oral y se compararon con el tratamiento estándar (SoC). El ensayo incluyó un total de 199 pacientes, 99 tratados con LPV/r y 101 con el SoC. La variable principal de este estudio fue "tiempo hasta mejoría clínica", que en ambos brazos fue 16 días. La población ITT modificada (200 pacientes) mostró solo un día de diferencia, pero los números de pacientes en cada subgrupo es muy pequeños. Los resultados de algunas variables secundarias mostraron una tendencia a favor del grupo de LPV/r, pero desde el punto de vista virológico no se observó ningún efecto del tratamiento. Los autores concluyen que no se observó un efecto beneficioso del tratamiento con LPV/r por encima del SoC aunque sin descartar que ese efecto beneficioso pudiera ser demostrado en otros estudios. Se especula, por ejemplo, con que la dosis administrada para el tratamiento de VIH es subóptima teniendo en cuenta la CE50 in vitro. Además, el tiempo en el inicio del tratamiento (13 días de mediana desde el inicio de la enfermedad hasta la aleatorización) puede ser también un factor clave.

Hay otros ensayos clínicos en marcha en los que se comparan diversas alternativas, de las que LPV/r forma parte, pero todavía sin resultados publicados

No hay evidencia clara respecto a la duración del tratamiento, puesto que, según la bibliografía disponible, esta dista de 7 a 14 días, incluso en los ensayos en curso.

\*En caso de no disponibilidad se podría utilizar darunavir/ritonavir (DRV/r) o darunavir/cobicistat (DRV/c). Si intolerancia o no disponibilidad de solución oral de LPV/r, se puede emplear DRV/c 800/150 mg 1 comp triturado/día. Sin embargo, la combinación de DRV/c en estudios *in vitro* (29) indica que se necesitarían concentraciones muy superiores a las que se obtienen tras la administración de las dosis recomendadas para el tratamiento de la infección por VIH-1. Se está probando en un EC en China (NCT04252274).

En caso de enfermedad hepática severa, se podría emplear fosamprenavir/ritonavir.



INTERFERON BETA 1b (Betaferon®, Extavia®)\*

**INFORMACIÓN GENERAL**

Polvo y disolvente para solución inyectable subcutánea 250 mcg

Fármaco indicado en esclerosis múltiple

Indicación CoVID19 como uso compasivo

**POSOLOGIA**

Adultos: 250 mcg/48 h durante 14 días. Administración subcutánea en abdomen, brazo, muslo o glúteo

Adolescentes:

- <12 años: No información
- 12 a 16 años misma dosificación que en adultos

**CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS**

• Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: Extremar la precaución si fallo renal grave, y monitorizar función renal en pacientes con nefropatías subyacentes para evitar síndrome nefrótico.

Se debe hacer seguimiento de daño hepático por aumento de transaminasas, y suspender el tratamiento si los niveles de estas aumentan significativamente o si van acompañados de síntomas como ictericia

• Embarazo y lactancia: Se puede emplear durante el embarazo en aquellos casos que esté clínicamente indicado. Puede ser empleado durante la lactancia

**EFFECTOS ADVERSOS**

*Frecuentes:*

- Síntomas gripales (fiebre, escalofríos, artralgia, malestar, sudores, dolor de cabeza o mialgia)
- Reacciones en el lugar de inyección (enrojecimiento, hinchazón, pigmentación, inflamación, dolor, hipersensibilidad necrosis y reacciones inespecíficas)

Para minimizar los efectos adversos e recomienda administrar paracetamol previo a cada administración

*Raros (relevantes):*

- Microangiopatía trombótica
- Reacciones anafilácticas
- Hipertiroidismo
- Anorexia
- Pancreatitis
- Lesión hepática (incluida hepatitis), insuficiencia hepática
- Respiratorio: broncoespasmo
- Cardiológico: cardiomiopatía

**CONTRAINDICACIÓN**

Hipersensibilidad a interferón  $\beta$  natural o recombinante, albúmina humana o alguno de los excipientes que incluye la formulación; pacientes con depresión grave y/o ideación suicida; pacientes con hepatopatía descompensada. Se recomienda evitar uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión grave

Contraindicado en tratamiento concomitante con:

- Otros fármacos inmunomoduladores

Otros efectos a considerar en el uso concomitante:

- Precaución con el uso concomitante de fármacos con estrecho índice terapéutico y se metabolizan por el CYP450 (antiepilépticos)
- Precaución con medicación que afecte al sistema hematopoyético)

#### OTRA INFORMACIÓN PRÁCTICA

Su distribución se realizará de manera controlada a través de Medicamentos en situaciones especiales

- A fecha 21/03/2020, se indica que el uso de este fármaco se restringe a los pacientes con patologías contempladas en la ficha técnica del medicamento, debido a la escasez del mismo. Por tanto, no se considera una opción de tratamiento disponible hasta nueva orden

#### EVIDENCIA

Recientemente, un grupo de estudio norteamericano ha demostrado en un modelo experimental de infección por MERS en ratones que el uso profiláctico de LPV/RTV-IFN $\beta$  reduce la *carga viral* pero tiene poco impacto en los parámetros de la enfermedad. Además, el uso terapéutico al mejorar la función pulmonar no redujo la replicación viral o el desarrollo de enfermedad pulmonar grave (30).

Se encuentra en curso un ensayo clínico (MIRACLE) para MERS en el que se está estudiando la combinación de LPV/r con INF- $\beta$  1 b (9). Un estudio in vitro más reciente indica que el IFN $\beta$  no ve potenciado su efecto en combinación con LPV/r (30). Se ha constatado que el uso terapéutico de esta combinación podría mejorar la función pulmonar, pero carece de efecto sobre la replicación del virus o en caso de enfermedad grave

\*Como alternativa a INF- $\beta$  1 b se puede emplear INF  $\alpha$ 2b nebulizado, cuya distribución se realizará de manera controlada a través de Medicamentos en situaciones especiales.

- A fecha 23/03/2020, se indica que el uso de este fármaco se restringe a los pacientes con patologías contempladas en la ficha técnica del medicamento, debido a la escasez del mismo. Por tanto, no se considera una opción de tratamiento disponible hasta nueva orden

En China la combinación de LPV/r con INF  $\alpha$ 2b nebulizado es la preferente (8). Sin embargo, en España la presentación para nebulizar no se emplea, por lo que podría emplearse alternativamente la solución inyectable o para perfusión de INF  $\alpha$ 2b (Intron A® 10 millones de UI/mL) para nebulizar. La dosificación de INF  $\alpha$ 2b nebulizado es 5 MU agregando 2 mL de suero estéril dos veces al día inhalado. Las guías chinas recomiendan, tanto para adultos como para niños, nebulización con INF- $\alpha$ 2b 100.000– 200.000 UI/kg para casos leves, y 200.000–400.000 UI/kg para casos graves, dos veces/día durante 5–7 días.

Los principales efectos adversos/ precauciones son: Anorexia, depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional, mareo, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alopecia, rash, mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético, inflamación y reacción en punto de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, malestar general, irritabilidad.

El INF  $\alpha$ 2b nebulizado se debe evitar en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, disfunción hepática o renal grave, hepatitis crónica con cirrosis hepática, hepatitis autoinmune. Tras su administración, puede producir hipotensión infusional.

TOCILIZUMAB (Roactemra®)\*\*

**INFORMACIÓN GENERAL**

Experiencia limitada en enfermedades onco-reumatológicas y en el tratamiento de COVID-19

Requiere consentimiento informado para uso compasivo

**POSOLOGIA**

• **Adultos:**

- Peso  $\geq 75$  kg: Dosis única de 600 mg
- Peso  $< 75$  Kg: Dosis única de 400 mg

- Requiere determinación inicial de IL-6 (o dímero-D en su defecto). Tras 24 h después de la última administración, repetir la determinación de IL-6 y/o dímero-D

- Excepcionalmente, se puede valorar una 2ª infusión a las 12 h desde la 1ª infusión en aquellos pacientes que experimenten un repunte de los parámetros analíticos tras una 1ª respuesta favorable. Se debe descartar que este repunte no se deba a una infección 2ª (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

- El tratamiento debe ir acompañado de un antiviral (LPV/r o remdesivir + cloroquina/hidroxicloroquina) y/o esteroides (dexametasona)

• **Pacientes pediátricos:** (Dosis máxima: 800 mg/ infusión)

- No hay datos en  $< 2$  años

- Peso  $< 30$  Kg: 12mg/kg (diluir hasta 50 cc con SSF y administrar en 1 hora)

- Peso  $\geq 30$  kg: 8 mg/Kg (diluir hasta 100 cc con SSF y administrar en 1 hora)

- Excepcionalmente, y en tanto existe una evidencia como la que se está generando en adultos, si hay una respuesta favorable, se puede valorar una 2ª infusión a las 12 h desde la 1ª infusión

**Criterios de inclusión:**

- Neumonía intersticial documentada con insuficiencia respiratoria grave (*score* =2)

- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID *respiratory severity scale*  $\geq 3$ )

- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente shock o escala SOFA *score*  $\geq 3$ )

- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave

- **Adultos:** Altos niveles de IL-6 ( $> 40$  pg/ml) (alternativamente, altos niveles de dímero D ( $> 1500$ ) o dímero D en aumento progresivo)
- **Niños:** Pacientes graves de UCI, con elevados niveles de IL-6 ( $> 3,5$  pg/ml) (alternativa, elevados niveles de dímero D ( $> 400$ ) o D dímero en progresivo aumento)

- Paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI

**Criterios de exclusión:**

- AST/ALT superiores a 5 veces los niveles normales

- Neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>

- Plaquetas  $< 50.000$  /mm<sup>3</sup>

- Sepsis documentada por otros patógenos distintos de COVID-19

- Presencia de comorbilidades relacionadas, según el juicio clínico, con un resultado desfavorable

- Diverticulitis complicada o perforación intestinal

- Infección cutánea activa (Ej. piodermatitis no controlada con antibióticos)

- Terapia inmunosupresora anti-rechazo

Revisar la ficha técnica para efectos adversos y contraindicaciones antes de la administración:

[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492007/FT\\_108492007.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492007/FT_108492007.html)

#### CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS

- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: no experiencia, evitar en FG<30 ml/min
- Embarazo y lactancia: Es un anticuerpo monoclonal, y no es un fármaco teratogénico. Se puede observar un pasaje placentario a partir de la semana 16 de embarazo, como todas las inmunoglobulinas IgG. Por lo tanto, la concentración del fármaco a nivel de la circulación fetal es mayor que la de la circulación materna hacia el final del embarazo. Se recomienda considerar los riesgos y beneficios del tratamiento, considerando que durante el 3<sup>er</sup> trimestre de embarazo hay riesgo de inmunosupresión temporal para el feto hasta que finalice el aclaramiento del fármaco en la madre

#### EFFECTOS ADVERSOS

Hipotensión infusional, se desconocen otros posibles efectos adversos

#### CONTRAINDICACIÓN

Poca experiencia de uso, considerar interacciones según <http://www.covid19-druginteractions.org/> y <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>

#### OTRA INFORMACIÓN

Requiere autorización por agencias reguladoras

Su distribución se realizará de manera controlada a través de Medicamentos en situaciones especiales, tanto de la forma intravenosa como la subcutánea

Se recomienda que los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con tocilizumab con las presentaciones incluidas en la distribución controlada sean cambiados a presentaciones de administración subcutánea en jeringa o pluma precargada y que se reserven el resto para los pacientes con infección por COVID-19 con el fin de maximizar este stock

#### EVIDENCIA

En los pacientes con infección por COVID-19 con evolución desfavorable, aparece un cuadro de neumonía que puede degenerar rápidamente en insuficiencia respiratoria. Se ha observado que en estos pacientes se producen alteraciones en el equilibrio citoquínico, apareciendo altos niveles de IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 y TNF- $\alpha$ . Se observan cambios similares en el SLC asociadas con la terapia CAR-T y caracterizado por fiebre y fallo multiorgánico. Las citocinas involucradas en la patogénesis y en las manifestaciones clínicas de CRS son IL-6, interferón gamma (IFN-g), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-10 (31). En particular, el mediador central en la toxicidad del SLC es IL-6 (32).

Aunque la terapia inmuno-inflamatoria no se recomienda habitualmente en la neumonía por COVID-19, considerando la presencia de CRS y los hallazgos anatomopatológicos de edema pulmonar y formación de membranas hialinas, un enfoque terapéutico aplicado en el momento adecuado y acompañado por un soporte ventilatorio apropiado, puede ser beneficioso en pacientes con neumonía grave que desarrollan SDRA.

Tocilizumab bloquea el receptor de IL-6, y la presentación intravenosa tiene la indicación para el SLC que ocurre durante la terapia con CAR-T. Dado el cuadro clínico y la SLC en pacientes con neumonía grave por COVID 19, tocilizumab puede tener una justificación para bloquear Síndrome de Respuesta Inflamatoria Grave causado por el virus en pacientes con niveles elevados de IL-6.

En China, en el Hospital de la Provincia de Anhui, se están desarrollando pruebas para el uso de tocilizumab en este contexto (ChiCTR 2000029765), la dosis esperada es de 8 mg/kg cada 12 horas. La dosis utilizada por Xiaoling Xu en un estudio piloto chino (*Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab, in press*) fueron 400 mg iv en dosis única con una posible 2<sup>a</sup> dosis en caso de fallo de respuesta clínica. El trabajo muestra resultados prometedores en 21 pacientes tratados con reducción de IL-6 y fiebre con mejora de la función pulmonar.

En ausencia de mejoría clínica en los signos y síntomas del SLC después de la 1<sup>a</sup> dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales de tocilizumab. El intervalo entre dosis consecutivas debe ser de al menos 8 horas

---

**\*\* Sarilumab** es un anticuerpo monoclonal humano selectivo contra el receptor de la IL-6 que no tiene aprobación de la autoridad sanitaria en el SLC por CAR-T, ni dispone de experiencia clínica en el tratamiento de COVID 19, pero es inminente el inicio de ensayos clínicos en España. Su distribución se realizará de manera controlada a través de Medicamentos en situaciones especiales.

Posología:

- o Adultos 200 o 400 mg IV en una única infusión.
- o Pediatría: No hay dosis establecidas en niños. No hay datos en <2 años. El uso de sarilumab IV en población pediátrica se valorará de forma individualizada, atendiendo a factores de riesgo. En situación grave por SARS-CoV-2 debe seguir la pauta dada para los pacientes adultos

Preparación y administración:

Sarilumab se prepara diluido en 100 ml de SF para administrar IV en 1 hora

Efectos adversos Las infecciones graves más frecuentemente observadas incluyen neumonía y celulitis. Se han notificado casos de infección oportunista. Las reacciones adversas más frecuentes observadas con sarilumab en estudios clínicos fueron neutropenia, ALT elevada, eritema en el lugar de la inyección, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario.

- o A fecha 19/03/2020, se indica que el uso de este fármaco se restringe a los pacientes con patologías contempladas en la ficha técnica del medicamento. No hay disponibilidad de sarilumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 fuera de los ensayos clínicos.

## REMDESIVIR

### INFORMACIÓN GENERAL

Medicamento en investigación sin experiencia fuera de ensayos y durante la crisis actual

Se considera medicamento peligroso (Grupo 2 INSHT), por lo que debe ser preparado en los Servicios de Farmacia en condiciones asépticas

Requiere consentimiento informado

Adultos: 1<sup>er</sup> día 200 mg IV en 30 min, luego 100 mg IV/24 h otros 9 días, junto con cloroquina o hidroxicloroquina (duración hasta 14 días)

Niños:

- <40 kg de peso: 1<sup>er</sup> día 5 mg/kg IV, seguido 2,5 mg/kg iv los días 2 a 9
- ≥ 40 kg de peso: Igual que adultos

Criterios de inclusión:

- Pacientes hospitalizados
- COVID-19 confirmado por PCR y ventilación mecánica invasiva

Criterios de exclusión:

- Evidencia de fallo multiorgánico
- Requerimiento de vasopresores para mantener la presión sanguínea
- ALT por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad
- Aclaramiento de creatinina <30 ml/min o hemodiálisis continua

### CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS

- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: no experiencia, evitar en FG<30 ml/min
- Embarazo y lactancia: no experiencia, evitar

### EFFECTOS ADVERSOS

Hipotensión infusional, se desconocen otros posibles efectos adversos. Otros posibles efectos adversos afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, etc.). Se debe asimismo tener en cuenta los criterios de exclusión del ensayo clínico 2020-000841-154: ALT o AST > 5 x Límite Superior de Normalidad (LSN) y aclaramiento de creatinina 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (porque se formula con ciclodextrina como potenciador, que podría acumularse dando lugar a toxicidad)

### CONTRAINDICACIÓN

Poca experiencia de uso, considerar interacciones según <http://www.covid19-druginteractions.org/>

### OTRA INFORMACIÓN

Requiere autorización por agencias reguladoras

Su distribución se realizará de manera controlada a través de Medicamentos en situaciones especiales

- A fecha 22/03/2020, el laboratorio proveedor de remdesivir comunica que el uso expandido SOLO estará disponible para los inicios de tratamiento de embarazadas y menores de 18 graves. En los casos que ya están en tratamiento, podrán continuar el tratamiento dentro del acceso expandido. Para el inicio de este fármaco en el resto de casos, el laboratorio está analizando otras formas de acceso. Paralelamente, en España el medicamento también estará disponible en ensayo clínico en 5 centros, que se ampliarán en breve a 8.

Las condiciones del uso expandido consideran que el embarazo es un criterio de exclusión. Sin embargo, la nota que aparece en Medicamentos en situaciones especiales restringe, entre otros, el uso para este subgrupo de población.

Dos ensayos de eficacia clínica de remdesivir en COVID-19 están actualmente en curso en China

### MODO DE PREPARACIÓN

Remdesivir contiene 150 mg o 100 mg. Cada vial debe reconstituirse con 30 mL o 20 mL de API, respectivamente, obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. Este vial se diluye en solución salina fisiológica de 100-250 mL a pasar en 30 min

La solución diluida es estable 24 h en frigorífico a 2°C-8 °C

### EVIDENCIA

Remdesivir (RDV) es un análogo de nucleótido que se incorpora a la cadena de ARN viral naciente que da como resultado su terminación prematura. Este mecanismo es la base de su posible efectividad contra los coronavirus respiratorios.

Remdesivir ha mostrado actividad en estudios preclínicos sobre infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV al actuar sobre la polimerasa viral de los coronavirus (32). En modelos animales infectados con coronavirus MERS, remdesivir parece tener mayor eficacia que el tratamiento con LPV/r + INF  $\beta$ 1b.

Recientemente, un grupo de estudio norteamericano ha demostrado en un modelo experimental de infección por MERS en ratones que el uso profiláctico de LPV/r + INF  $\beta$ 1b reduce la *carga viral* pero tiene poco impacto en los parámetros de la enfermedad. Además, el uso terapéutico al mejorar la función pulmonar no redujo la replicación viral o el desarrollo de enfermedad pulmonar grave (30). En el mismo estudio, se demostró que el uso profiláctico y terapéutico de remdesivir es activo tanto en la reducción de la carga viral como en la mejora de los parámetros de la función pulmonar (30). Otro estudio que utilizó un modelo de infección MERS-Cov en el macaco confirmó la actividad profiláctica y terapéutica del RDV (34).

En un modelo *in vitro* de células Vero infectadas con la cepa nCoV-2019BetaCoV/Wuhan/WIV/04/2019, se ha demostrado que tanto el RDV como la cloroquina pueden bloquear la infección a bajas concentraciones (35).

Actualmente, hay en marcha dos ensayos de eficacia clínica de RDV en COVID-19 en China:

- Para infecciones moderadas de COVID19 (NCT04252664 - Un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de RDV en pacientes adultos hospitalizados con enfermedad respiratoria leve y moderada por 2019-nCoV.)
- Para infecciones graves (NCT04257656 - Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de RDV en pacientes adultos hospitalizados con enfermedad respiratoria grave por 2019-nCoV)

Recientemente se ha publicado un estudio abierto con los primeros pacientes que recibieron el tratamiento por uso compasivo (36). Esta publicación analiza los datos correspondientes a 28 días de seguimiento desde la primera administración del fármaco de un total de 53 pacientes, de los cuales, dos tercios requerían ventilación mecánica al inicio del estudio y cuatro de ellos, oxigenación por membrana extracorpórea. El tratamiento con remdesivir se asoció con una mejoría en la necesidad de oxigenoterapia en el 68% de los pacientes tras una mediana de seguimiento de 18 días desde la primera dosis.

## RUXOLITINIB (Jakavi®)

### INFORMACIÓN GENERAL

Existen comprimidos de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg

Fármaco indicado en el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial; y para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea

Indicación CoVID19 como uso compasivo

### POSOLOGIA

Adultos: 5 mg/ 12 h durante 14 días

Niños:

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta 18 años de edad. No se dispone de datos

Se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (calibre 8 Fr o más):

- Diluir el comprimido en aproximadamente 40 ml de agua, agitando durante 10 minutos
- La suspensión se puede administrar a través de un tubo nasogástrico con una jeringa adecuada dentro de las 6 horas posteriores a la preparación de la dilución

Enjuagar el tubo con aproximadamente 75 ml de agua. No se ha evaluado la compatibilidad con la administración de nutrición enteral.

Criterios de inclusión:

- Neumonía intersticial documentada con insuficiencia respiratoria grave (*score* =2)
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID *respiratory severity scale*  $\geq 3$ )
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente shock o escala SOFA *score*  $\geq 3$ )
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave
  - Adultos: Altos niveles de IL-6 (>40 pg/ml) (alternativamente, altos niveles de dímero D (>1500) o dímero D en aumento progresivo)
  - Niños: Pacientes graves de UCI, con elevados niveles de IL-6 (>3,5 pg/ml) (alternativa, elevados niveles de dímero D (>400) o D dímero en progresivo aumento)
- Paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI

Criterios de exclusión:

- Neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup>
- Plaquetas <50.000 /mm<sup>3</sup>
- Hemoglobina <70 g/L (PV)
- Sepsis documentada por otros patógenos distintos de COVID-19
- Tratamiento con fluconazol >200 mg/día
- Embarazo
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (contiene lactosa)

### CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS

• Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

- No es necesario ajuste de dosis si IR leve o moderada. En IR grave (ClCr<30 ml/min) se debe reducir la dosis aproximadamente un 50% de la dosis recomendada. La dosis inicial en pacientes con MF con enfermedad renal en fase terminal en hemodiálisis se debe basar en los recuentos de plaquetas. Las siguientes dosis se deben administrar solo los días de



<p>hemodiálisis tras cada sesión. Las modificaciones de dosis adicionales se deben hacer con un control de la seguridad y eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ En IH la dosis inicial se debe reducir aproximadamente un 50%. Las posteriores modificaciones se deben basar en la seguridad y eficacia</li></ul> <p>• Embarazo y lactancia: No existen datos de seguridad en pacientes embarazadas o período de lactancia</p>
<p><b><u>EFFECTOS ADVERSOS</u></b></p> <p><i>Frecuentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocitopenia, neutropenia, anemia, hemorragia</li><li>• Hematomas, mareo y cefalea</li><li>• Infecciones graves bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virales y otras infecciones oportunistas</li><li>• Aumento de peso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento AST</li><li>• Hipertensión</li></ul>
<p><b><u>CONTRAINDICACIÓN</u></b></p> <p>Pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa</p> <p>Otros efectos a considerar en el uso concomitante:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Al administrarlo junto con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de CYP3A4 y CYP2C9 (fluconazol), la dosis de ruxolitinib se debe reducir un 50%</li></ul>
<p><b><u>OTRA INFORMACIÓN PRÁCTICA</u></b></p> <p>Para acceder al tratamiento para pacientes con infección COVID-19, fundamentalmente a través del ensayo clínico que hay autorizado y a través de uso compasivo</p>
<p><b><u>EVIDENCIA</u></b></p> <p>Es un agente inmunosupresor, inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Estas quinasas median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune.</p> <p>En base a que el aumento de citoquinas pro-inflamatorias se ha asociado con la gravedad y la mortalidad de la neumonía por otros coronavirus (MERS y SARS), el uso de RXT podría reducir la tormenta de liberación de citocinas inflamatorias al inhibir la vía jak1 / jak2. Estas quinasas están también implicadas en la transducción de señal de otras citoquinas tanto proinflamatorias (IFN e IFN) así como citoquinas antiinflamatorias (IL-10). Podrá por tanto tener un potencial papel para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar. Sin embargo, en la actualidad, no existe evidencia clínica sólida con respecto a la seguridad y la eficacia de RXT en el tratamiento de SARS-CoV-2.</p> <p>En estos momentos hay en marcha dos ensayos clínicos independientes, en China y en España (EudraCT 2020-001405-23). También se ha mencionado en prensa los resultados de una cohorte de 8 pacientes tratados con RXT. Sin embargo, no hay datos publicados para ninguno de ellos hasta la fecha</p>

## SILTUXIMAB (Sylvant®)

### INFORMACIÓN GENERAL

Existen viales de 100 mg polvo concentrado para solución para perfusión. En EE.UU. existe la presentación de 400 mg, que es posible adquirirla en España para CoVID19 como uso compasivo

Fármaco indicado en 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 (HHV-8).

Indicación CoVID19 como uso compasivo

### POSOLOGIA

Adultos: No existe ninguna pauta recomendada para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Las recomendaciones se basan en los datos de seguridad de siltuximab y en los datos preliminares del estudio observacional publicado:

- 1ª dosis: 11 mg/kg durante 1 hora, en perfusión intravenosa
- 2ª dosis: 11 mg/kg durante 1 hora, en perfusión intravenosa, administrada 12 h después de la 1ª infusión, si no ↓PCR
- 3ª dosis: 11 mg/kg durante 1 hora, en perfusión intravenosa, administrada 24 h después de la 2ª infusión, si no ↓PCR al 90% de su valor inicial o no se ha alcanzado una mejoría clínica significativa
- Es recomendable monitorizar la PCR cada 8 h durante las primeras 24 h y diariamente a partir de entonces. Una vez la PCR se normalice tras la 1ª, 2ª o 3ª dosis, o se alcance una mejoría clínica significativa, se suspenderá el tratamiento. Si se produce un incremento del 50% en el valor de la PCR se hace recomendable la administración de la 2ª o 3ª dosis, si estas no se habían administrado
- Si la PCR no se normaliza después de las 3 primeras dosis, se puede plantear una 4ª dosis, 3 días después y una 5ª dosis, 7 días más tarde. Más allá de esta 5ª dosis no se recomienda mantener una pauta acelerada debido a la farmacocinética del fármaco
- Si después de 5 dosis no se ha conseguido una ↓ del 90% del valor de la PCR se recomienda la suspensión del tratamiento

Esta pauta de administración estará siempre sujeta a criterio y decisión del clínico y deberá evaluarse cuidadosamente la situación clínica y los datos de laboratorio del paciente.

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de STX en niños y adolescentes hasta 18 años de edad. No se dispone de datos.

Criterios de inclusión (Todos):

- Neumonía intersticial documentada con insuficiencia respiratoria grave (*score* =2)
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID *respiratory severity scale* ≥3)
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente shock o escala SOFA *score* ≥3)
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave
  - Adultos: Altos niveles de IL-6 (>40 pg/ml) (alternativamente, altos niveles de dímero D (>1500) o dímero D en aumento progresivo)
  - Niños: Pacientes graves de UCI, con elevados niveles de IL-6 (>3,5 pg/ml) (alternativa, elevados niveles de dímero D (>400) o D dímero en progresivo aumento)
- Paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con VIH, Virus Herpes Humano, Virus de Epstein-Barr, tuberculosis u otra infección respiratoria no relacionada con SARS-CoV-2
- Neutrófilos  $\leq 1 \times 10^9/L$
- Plaquetas  $\leq 50.000 /mm^3$
- Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad
- Bilirrubina total  $\geq 2$  veces el límite superior de la normalidad
- Embarazo y lactancia

**CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS**

- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:
  - No hay datos en pacientes con IR o IH. A los pacientes con IH conocida o con alteraciones hepáticas tratados con siltuximab, se les deberá monitorizar los niveles de transaminasas y bilirrubina
- Embarazo y lactancia: No existen datos de seguridad en pacientes embarazadas o período de lactancia

**EFFECTOS ADVERSOS**

*Frecuentes:*

- Prurito, infección del tracto respiratorio superior, erupción maculopapular, edema localizado, aumento de peso, dolor abdominal, reacciones relacionadas con la perfusión, nasofaringitis, trombocitopenia, insuficiencia renal, hipertrigliceridemia, hipertensión, neutropenia y reacción anafiláctica

**CONTRAINDICACIÓN**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes

Otros efectos a considerar en el uso concomitante:

La unión de IL-6 a siltuximab puede conllevar un  $\uparrow$  del metabolismo de los sustratos del CYP450. La administración de siltuximab con sustratos del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico tiene el potencial de modificar los efectos terapéuticos y la toxicidad de estos medicamentos debido a alteraciones de las vías del CYP450. La dosis de los medicamentos concomitantes se debe ajustar, si es necesario. El efecto de siltuximab sobre la actividad de las enzimas del CYP450 puede persistir varias semanas tras la interrupción del tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administre siltuximab junto con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 en los que no sería conveniente una disminución de la eficacia

**OTRA INFORMACIÓN PRÁCTICA**

Para acceder al tratamiento para pacientes con infección COVID-19, fundamentalmente a través del ensayo clínico que hay autorizado y a través de uso compasivo

No se han realizado estudios de compatibilidad físico-bioquímicos para evaluar la administración conjunta de siltuximab con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de siltuximab junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa

**MODO DE PREPARACIÓN**

Cada vial de 100 mg se debe reconstituir con 5,2 ml de API de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución

Cada vial de 400 mg se debe reconstituir con 20 ml de API de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución

Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de siltuximab reconstituido de la bolsa de 250 ml de dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituida de siltuximab a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad

Se debe preparar mediante técnica aséptica

La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión

Administración durante 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, o poliuretano (PU), o PE, con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micras

#### EVIDENCIA

Siltuximab es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, 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 han publicado los resultados de un estudio observacional de casos y controles con siltuximab en pacientes con COVID-19 y que desarrollaron complicaciones respiratorias graves (37). Este estudio presenta una recopilación de datos y el análisis de una serie de 25 pacientes tratados en un programa de uso compasivo con siltuximab en Italia. Un 33% (n=7) de los pacientes experimentó una mejoría clínica con una menor necesidad de soporte de oxígeno y un 43% (n= 9) de los pacientes vio estabilizarse su condición. Como contraste, se observó un empeoramiento de la enfermedad en 3 (14%) pacientes, mientras que 1 (5%) paciente falleció y 1 (5%) experimentó un evento cerebrovascular, que no se consideró relacionado con el tratamiento.

En estos momentos hay en marcha un ensayo clínico independiente en España (EudraCT 2020-001413-20). Sin embargo, no hay datos publicados hasta la fecha.

- Con el fin de generar nueva evidencia científica sobre nuevas estrategias terapéuticas en investigación para esta enfermedad, la AEMPS recomienda que en aquellos pacientes con infección COVID-19 que sean tratados con siltuximab se recoja la siguiente información:
  - Datos de seguridad
  - Parámetros hemodinámicos y respiratorios antes y después del tratamiento
  - Cambio en los parámetros de laboratorio basales:
    - o PCR, Dímero D, ferritina y LDH
    - o Citoquinas: IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, sIL-2R, IL-8 y TNF- $\alpha$
  - Necesidades de oxigenoterapia/ ventilación mecánica
  - Cambios en el TAC-AR pulmonar respecto a la situación basal (reducción en la extensión de las consolidaciones pulmonares)
  - Duración de la hospitalización
  - Requerimientos/ duración estancia en UCI

BARICITINIB (Olumiant®)

**INFORMACIÓN GENERAL**

Existen comprimidos de 2 mg y 4 mg

Fármaco indicado en el tratamiento 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. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato

Indicación CoVID19 como uso compasivo

**POSOLOGIA**

**Adultos:** 4 mg/24 h durante 10 días

- En pacientes  $\geq 75$  años y/o con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, puede ser apropiada la dosis de 2 mg/24 h durante 10 días

**Niños:**

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en <18 años de edad. No se dispone de datos

Criterios de uso:

- Recuento absoluto de linfocitos  $>0,5 \times 10^9$  células/l
- Recuento absoluto de neutrófilos  $>1 \times 10^9$  células/l
- Hemoglobina  $>8$  g/dl

**CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS**

- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:
  - En pacientes con IR moderada (CICr 30-60 ml/min) la dosis recomendada es 2 mg/24 h. En IR grave (CICr <30 ml/min) no se debe emplear
  - No es necesario ajuste de dosis en pacientes con IH leve a moderada. No se recomienda su uso en pacientes con IH grave
- Embarazo y lactancia: No existen datos de seguridad en pacientes embarazadas o período de lactancia. Está contraindicado durante el embarazo, y en la lactancia se debe valorar el beneficio/riesgo
- Administración conjunta con inhibidores del transporte de Aniones Orgánicos 3 (OAT3): Dosis recomendada 2 mg/24 h

**EFECTOS ADVERSOS**

*Frecuentes:*

- Infecciones tracto respiratorio superior, infecciones urinarias, infección por herpes zóster y simple
- Aumento de los niveles de colesterol LDL
- Náuseas
- Aumento de los niveles de AST/ALT
- Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
- Reacciones de hipersensibilidad

**CONTRAINDICACIÓN**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Embarazo
- No administrar si infección activa por tuberculosis o herpes zóster

**OTRA INFORMACIÓN PRÁCTICA**

Para acceder al tratamiento para pacientes con infección COVID-19, fundamentalmente a través del ensayo clínico que hay autorizado y a través de uso compasivo. Se considera una opción de tratamiento en caso de NO disponibilidad de remdesivir o ruxolitinib

### EVIDENCIA

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2. En modelos de actividad enzimática aislada, baricitinib inhibió la actividad de JAK1, JAK2, Tirosina Quinasa 2 y JAK3 con valores de IC50 de 5,9; 5,7; 53 y > 400 nM, respectivamente. Las Janus quinasas (JAK) son enzimas que transducen señales intracelulares desde receptores de la superficie celular para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune. Dentro de la vía de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), lo que activa la expresión genética dentro de la célula. Baricitinib modula estas vías de señalización inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de JAK1 y JAK2, reduciendo de este modo la fosforilación y activación de STAT3, inducida por la IL-6. Por ello, se ha identificado como fármaco que podría reducir la tormenta de liberación de citocinas inflamatorias. Además, podría reducir la endocitosis viral mediada por el receptor al inhibir la cinasa AAK1. Estas conclusiones se basan en datos preclínicos que deben ser confirmadas en ensayos clínicos.

Actualmente hay varios ensayos en curso

TENOFOVIR DISOPROXILO (Viread®, tenofovir/disoproxilo genérico)

**INFORMACIÓN GENERAL**

Existen comprimidos recubiertos de 245 mg

Fármaco indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1; y también está indicado en el tratamiento de la hepatitis B crónica

Indicación CoVID19 como uso compasivo

**POSOLOGIA**

Adultos: 245 mg/24 h durante 7 días. Se debe administrar con alimentos

- En pacientes  $\geq 75$  años y/o con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, puede ser apropiada la dosis de 2 mg/24 h durante 10 días

Niños:

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en <12 años de edad. No se dispone de datos

Si hay dificultad para tragar los comprimidos, se pueden machacar y, a continuación, deshacer en al menos 100 mL de agua, zumo de naranja o zumo de uva, tomándolo inmediatamente

**CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS**

• Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

- En pacientes con IR moderada y grave (CICr <50 ml/min) los datos son limitados
- En pacientes con IR grave (CICr <30 ml/min) y pacientes con hemodiálisis debería evitarse, o administrar una dosis más baja o aumentar el intervalo de administración
- No es necesario ajuste de dosis en pacientes con IH

• Embarazo y lactancia: Existen datos en mujeres embarazadas que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Si fuera necesario, se puede considerar el uso de tenofovir durante el embarazo.

Tenofovir se excreta en leche materna, y no hay datos de sus efectos en lactantes. Se contraindica su uso durante la lactancia

**EFFECTOS ADVERSOS**

*Frecuentes:*

- En el tratamiento a largo plazo, se han notificado disminución de la densidad mineral ósea y toxicidad renal
- Hipofosfatemia
- Mareos, dolor de cabeza
- Diarrea, náuseas, vómitos. Dolor abdominal, flatulencia
- Incremento transaminasas
- Astenia

**CONTRAINDICACIÓN**

Pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa

- No administrar de forma concomitante con adefovir dipivoxil ni didanosina o con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida
- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos (contiene lactosa)

**INTERACCIONES**

- Fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante proteínas de transporte OATh 1, OATh 3 ó MRP 4
- Evitar administración concomitante con otros fármacos nefrotóxicos: aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, cidofovir, etc.
- Consultar ficha técnica del medicamento

#### OTRA INFORMACIÓN PRÁCTICA

Para acceder al tratamiento para pacientes con infección COVID-19 a través de uso compasivo. Se considera una opción de tratamiento en caso de NO disponibilidad de los antivirales recomendados en el protocolo

#### EVIDENCIA

Tiene una gran analogía estructural con la molécula de remdesivir. Se postula que tiene actividad viral mediante inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Un estudio de *molecular docking* sugiere que TDF podría ser eficaz debido a su posible unión estrecha a la RdRp de SARS-CoV-2, pero esta no ha sido probada *in vitro* y no existe experiencia clínica de uso en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Por otro lado, un estudio *in vitro* ha mostrado que TDF disminuye la producción de citoquinas inflamatorias IL-8, IL-10 y MCP-1 en monocitos y PBMCs y altera el balance de citoquinas hacia IL-12, que promueve respuesta Th1 e induce la producción de IFN $\gamma$  por células T y NK. Las IL-8, IL-10 y MCP-1 están aumentadas en pacientes con infección COVID-19 grave

Será necesario confirmar su eficacia y seguridad en infección por SARS-CoV-2 en ensayos clínicos



## 7. ANEXO III. Otros tratamientos en investigación para los que no existe ninguna evidencia por el momento (38)

Los medicamentos que se describen a continuación tienen aún menos evidencia que los anteriores, por lo que no se recomienda su uso salvo en el contexto de ensayos clínicos. Algunos de ellos se comentan exclusivamente para resaltar la ausencia de datos incluso en modelos pre-clínicos.

- Ecuzimab. Los datos publicados hasta la fecha apoyan la hipótesis de que la activación del complemento juega un papel clave en el daño inducido por el virus. La inhibición del complemento, específicamente en el nodo terminal a través de la inhibición de C5, podría controlar los procesos inflamatorios que dan lugar al síndrome de distrés respiratorio agudo que produce el virus. Esta es la hipótesis que avalaría un potencial papel de ecuzimab para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar grave y, en última instancia, mejorar la probabilidad de supervivencia. Sin embargo, hay que decir que estas conclusiones se basan en datos preclínicos.
- Danoprevir. Es un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C que se utiliza en combinación con ritonavir. Existe información muy limitada sobre su uso en 3 pacientes chinos con SARS-CoV-2 que se curaron (Ninth Hospital of Nanchang) después de recibir tratamiento con la combinación. A raíz de estos datos se ha iniciado un estudio en 50 pacientes donde se está evaluando la eficacia de danoprevir en combinación con ritonavir e interferón frente a distintas terapias. Sin datos publicados.
- 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. En un EC abierto que incluyó dos brazos de tratamiento en pacientes con SARS-CoV-2 (favipiravir y LPV/r), el brazo de favipiravir mostró mejores resultados que el brazo control en términos de progresión de la enfermedad y en valores de aclaramiento viral.
- Darunavir/cobicistat. Es una combinación de dosis fija de un inhibidor de la proteasa del VIH con un potenciador farmacocinético desprovisto de actividad antiviral. Está indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. La evidencia *in vitro* (21) indica que se necesitarían concentraciones muy superiores a las que se obtienen tras la administración de las dosis recomendadas para el tratamiento de la infección por VIH-1. Se está probando en un EC en China (NCT04252274). Janssen, el laboratorio que lo comercializa, indica que no dispone de datos clínicos ni farmacológicos que respalden la inclusión de DRV/cobicistat en las directrices de tratamiento del COVID-19 ni tampoco hay datos publicados sobre el perfil de seguridad y eficacia de DRV/cobicistat en el tratamiento del COVID-19. La AEMPS considera que no hay razones para su uso fuera de ensayos clínicos.
- Arbidol® (umifenovir). Es un inhibidor de la fusión de la membrana del virus de la gripe comercializado en China. El titular está evaluando arbidol en ensayos clínicos como monoterapia y en combinaciones que incluyen LPV/r, carrimicina y clorhidrato de bromhexina. En [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) hay cinco ensayos que incluyen arbidol tanto en monoterapia (NCT04260594) como en combinación (NCT04252885, NCT04273763, NCT04261907, NCT04286503).

- APN01. Es un análogo de la enzima convertidora de angiotensina 2 de naturaleza recombinante humana (rhACE2) que está siendo desarrollada para el síndrome de distrés respiratorio agudo y la hipertensión arterial pulmonar. Algunas referencias indican que hay evidencia preliminar procedente de un ensayo clínico en China diseñado para evaluar APN01 como tratamiento para pacientes con infección grave por SARS-CoV-2. Sin embargo, el estado del estudio indica suspendido ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) - NCT04287686).
- Leronlimab. Es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 antagonista de los receptores CCR5 en investigación para el tratamiento de la infección por VIH-1 y otras patologías. No existen datos que avalen su uso para el tratamiento de SARS-CoV-2, pero si se pueden encontrar noticias de que el propietario tiene la intención de llevar a cabo un ensayo clínico preliminar en pacientes que experimenten complicaciones respiratorias como consecuencia de COVI-19.
- Camrelizumab y timosina. Camrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la molécula PD-1 presentes en la superficie de células activadas del sistema inmune. Timosina  $\alpha 1$  es un agente estimulante de la respuesta inmune. En el momento actual hay dos ensayos clínicos en marcha en dos centros en Wuhan (ChiCTR2000029806 and NCT04268537).
- REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron®). Es una combinación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína espicular de superficie presente en los coronavirus que se encuentra en fase de investigación frente al síndrome respiratorio de Oriente Medio causado por el virus MERS-CoV. No se dispone de datos en este momento que avalen su uso frente a SARS-CoV-2, ni hay constancia de que haya ensayos en marcha.
- Se ha descrito un estudio con 20 pacientes en Francia en el que se ha tratado con la combinación de azitromicina + hidroxiquina. La azitromicina ha mostrado ser efectiva *in vitro* frente al virus Zika y al virus del Ébola, así como en prevenir infecciones graves del tracto respiratorio en pacientes con enfermedad viral. Los resultados de este estudio muestran un posible efecto sinérgico de la combinación de ambos fármacos (39).
- Atazanavir/ritonavir (ATZ/r). Estudios *in vitro* han mostrado que El ATZ podría inhibir la replicación del SARS-CoV-2, solo o en combinación con ritonavir. Además, los niveles inducidos por el virus de IL-6 y TNF- $\alpha$  se redujeron en mayor proporción que con cloroquina. Los datos obtenidos sugieren que ATZ y ATZ /r podrían ser alternativas terapéuticas para la infección por COVID-19 (40)
- Tenofovir (TDF). Tiene una gran analogía estructural con la molécula de remdesivir. Se postula que tiene actividad viral mediante inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Un estudio de *molecular docking* sugiere que TDF podría ser eficaz debido a su posible unión estrecha a la RdRp de SARS-CoV-2, pero esta no ha sido probada *in vitro* y no existe experiencia clínica de uso en pacientes con infección por SARC-CoV-2 (41). Por otro lado, un estudio *in vitro* ha mostrado que TDF disminuye la producción de citoquinas inflamatorias IL-8, IL-10 y MCP-1 en monocitos y PBMCs y altera el balance de citoquinas hacia IL-12, que promueve respuesta

Th1 e induce la producción de IFN $\gamma$  por células T y NK. Las IL-8, IL-10 y MCP-1 están aumentadas en pacientes con infección COVID-19 grave (42).

- Baricitinib. Es un inhibidor de la quinasa asociada a Janus (JAK) JAK1 y JAK2 aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Utilizando algoritmos de detección virtuales, se identificó el baricitinib como una sustancia que podría inhibir la endocitosis mediada por ACE2. Por su mecanismo de acción, podría reducir la tormenta de liberación de citocinas inflamatorias, ya que la inhibición de las JAK1 y JAK2 son dos de las quinasas que inician la transducción de la señal iniciada por la unión de la IL-6 a su receptor y también están implicadas en la transducción de la señal de otras citocinas tanto proinflamatorias (INF) como antiinflamatorias (IL-10). Podrá, por tanto, tener un potencial papel para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar. Además, podría reducir la endocitosis viral mediada por el receptor al inhibir la cinasa AAK1. Existe alguna evidencia de que el baricitinib podría ser el agente óptimo en este grupo (43). Sin embargo, estas conclusiones se basan en datos preclínicos y, por tanto, es necesario generar evidencias en el contexto de ensayos clínicos.
- Anakinra (IL-1Ra). Es un antagonista recombinante del receptor de IL-1 con una vida media muy corta, de 4 a 6 horas, que requiere una inyección subcutánea diaria de una dosis de 100 mg. También reduce los niveles de otras citoquinas proinflamatorias (incluidas IL-6 e IL-18) y de reactantes de fase aguda como PCR y ferritina. Por lo tanto, ha sido utilizado en el control de los síndromes autoinflamatorios y en pacientes con Síndrome de Activación Macrofágica (SAM). Los datos de un ensayo controlado aleatorizado fase 3 de bloqueo de IL-1 con anakinra en sepsis con características de SAM, mostraron una mejoría significativa en la tasa de supervivencia a 28 días (65.4% anakinra vs. 35.3% placebo), con HR de desenlace mortal de 0.28 (0.110.71,  $p = 0.0071$ ), sin eventos adversos aumentados, con lo que anakinra podría tener un potencial uso para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar producido por SARS-CoV2 sin que esto se haya demostrado en ensayos clínicos hasta la fecha.
- Colchicina. Es un antiinflamatorio autorizado para el tratamiento de ataques agudos de gota y de la gota crónica, profilaxis de ataques agudos por inicio del tratamiento con movilizadores del ácido úrico y enfermedad periódica (fiebre mediterránea familiar). Los mecanismos antiinflamatorios de la colchicina incluyen la inhibición de la polimerización de microtubulos, del inflammasoma y de la liberación de citoquinas, en particular IL-1 $\beta$  y la IL-6. Este mecanismo de acción apoyaría la hipótesis de que la administración de colchicina podría evitar la progresión de la respuesta inflamatoria asociada a la enfermedad COVID-19 y mejorar la evolución clínica. Sin embargo, no existe ningún dato clínico ni se ha demostrado su eficacia en ningún ensayo clínico hasta la fecha.
- Imatinib. Es un agente antitumoral oral que inhibe la actividad de algunas tirosin kinasas. Además de la actividad antitumoral, ha mostrado propiedades antivirales que juegan un papel inhibitor in vitro en las primeras etapas de la infección contra SARS-CoV (79%) y MERS-CoV (50%), filogenéticamente relacionados con el SARS-CoV2. Imatinib también se ha relacionado con la reducción de la inflamación y la mejora de la barrera endotelial, disfunción y edema pulmonar observados en la sepsis y en la lesión pulmonar aguda. Por último, se ha observado una importante reducción de la liberación de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en los linfomonocitos de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica tratados con imatinib.

- Ivermectina. La ivermectina es un antiparasitario que ha mostrado actividad *in vitro* frente a un amplio rango de virus, entre los que se encuentra el VIH-1 debido a su capacidad para inhibir la integración y replicación viral al inhibir la interacción entre la proteína integrasa y la importina IMPa/β1, responsable de la importación nuclear; también tiene actividad frente al virus West Nile, encefalitis equina venezolana y virus influenzae. Recientemente se ha publicado un trabajo que muestra actividad *in vitro* (en cultivo celular) frente al SARS-COV2, reduciendo la carga viral en las primeras 48 horas de su administración. Es necesario realizar más estudios preclínicos y ensayos clínicos que garanticen que las dosis necesarias para inhibir la replicación viral en humanos son seguras. En este sentido, un ensayo clínico de fase II sobre la efectividad de ivermectina en el tratamiento de la infección por Dengue, mostró que con una dosis única oral reducía los niveles de la proteína NS1 viral en suero y que era bien tolerado. Sin embargo, esta reducción no se trasladó en cambios en la viremia ni beneficio clínico en los pacientes tratados (44).
- Tofacitinib. Tofacitinib es un inhibidor selectivo de la familia de las JAK actualmente comercializado para el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriatica, y colitis ulcerosa. Tofacitinib inhibe la señalización de diversas citoquinas pro-inflamatorias a nivel intra-celular. Consecuentemente, la acción de tofacitinib a nivel de múltiples checkpoints podría resultar en la inhibición de la diferenciación de linfocitos Th17 y Th1 con un papel relevante en la producción de citoquinas en la infección con coronavirus. Sin embargo, estas conclusiones se basan en datos preclínicos y por tanto es necesario generar evidencias en el contexto de ensayos clínicos (45).
- Vafidemstad. Vafidemstat es un inhibidor de la enzima epigenética Lisina Demethylase-1 (LSD1) específica que se está desarrollando actualmente para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Vafidemstat tiene varias propiedades inmunomoduladoras que pueden ser de interés en el manejo del SDRa relacionado con COVID-19. Por el momento sólo se disponen de datos preclínicos en modelos de infección por otros virus donde muestran una disminución de la respuesta a la inflamación (reducción de la expresión de IFN, IL-17, IL-2, IL-6, IL-1b y varias quimiocinas) por tanto podría tener un potencial uso en la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, no existe ningún dato clínico ni se ha demostrado su eficacia en ningún ensayo clínico hasta la fecha.
- Plasma convaleciente e inmunoglobulinas. El uso de plasma donado por pacientes que se han recuperado de la enfermedad es una práctica que se ha empleado en otras infecciones. Podría ser una alternativa de tratamiento, al aportar los anticuerpos específicos generados frente al COVID-19, especialmente para aquellos pacientes más graves. Los anticuerpos pasivos pueden neutralizar de manera efectiva y directa los patógenos, lo que reduce el daño a los órganos objetivo y bloquea los daños inmunopatológicos posteriores. Se está estudiando su seguridad y eficacia en varios ensayos clínicos.

La AEMPS anima a canalizar el uso de estos medicamentos a través de estudios clínicos que permitan generar conocimiento.

Hasta la fecha, solo hay datos parciales, preliminares, a veces únicamente *in vitro* o incluso contradictorios, sobre la eficacia de uno u otro producto por lo que, en la medida de lo posible, debe priorizarse la posibilidad de realizar estudios clínicos que, al tiempo que se ofrece una alternativa de tratamiento plausible, genere conocimiento útil.

La AEMPS anima a canalizar el uso de estos medicamentos, sobre los que no hay datos, a través de estudios clínicos que permitan generar conocimiento. Para ello, se pone a la disposición de investigadores y promotores a través de la dirección de correo electrónico [innov\\_spain@aemps.es](mailto:innov_spain@aemps.es) o [ascina@aemps.es](mailto:ascina@aemps.es) (38).

Se está realizando una búsqueda de los estudios publicados de efectividad de estos tratamientos con el fin de consensuar las variables que permitan medir los resultados en salud.

8. ANEXO IV. Tabla resumen fármacos empleados en COVID-19 y embarazo y lactancia

Fármaco	Embarazo	Lactancia
Hidroxicloroquina	Existen datos que indican que no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción <u>Es preferible evitar su uso durante el embarazo, valorando el balance beneficio-riesgo si es necesario</u>	Se excreta en leche materna, pero a las dosis terapéuticas no se esperan efectos en los niños <u>Se considera que es compatible con la lactancia materna o de bajo riesgo</u>
Cloroquina	Atraviesa la barrera placentaria y puede provocar malformaciones fetales <u>Está contraindicado durante el embarazo</u>	<u>No se recomienda lactancia materna durante el tratamiento</u>
Lopinavir/ritonavir	En los datos evaluados en mujeres embarazadas durante el 1 <sup>er</sup> trimestre no se ha notificado un ↑ del riesgo en defectos en el nacimiento, siendo la prevalencia comparable con la prevalencia observada en la población general. Se considera improbable un riesgo de malformación en humanos. Podría estar asociado a parto prematuro. Debe evitarse el uso de la solución oral (debido al contenido de alcohol y propilenglicol) <u>Es preferible evitar su uso durante el embarazo, valorando el balance beneficio-riesgo si es necesario</u>	El lopinavir y el ritonavir están presentes en la leche materna, pero en concentraciones de bajas a indetectables, no siendo clínicamente significativas las concentraciones que llegan al bebé <u>Se recomienda valorar beneficio-riesgo</u>
Darunavir/cobicistat	No existen ensayos adecuados y bien controlados con el darunavir, o cobicistat, en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal <u>Se debe valorar el beneficio/riesgo</u>	Se desconoce si el darunavir o el cobicistat están presentes en la leche materna. Los estudios en ratas han mostrado que el darunavir se excreta en la leche y que a altos niveles dio lugar a toxicidad <u>No se recomienda la lactancia durante el tratamiento</u>
Interferon β-1b	Los datos disponibles no han mostrado un ↑ del riesgo de defectos congénitos importantes, nacimientos prematuros o ↓ del peso al nacer. En la mayoría de los casos, el tratamiento se interrumpió durante el 1 <sup>er</sup> trimestre tras la detección del embarazo. Los datos procedentes de registros y experiencia post-comercialización indican que no existe un mayor riesgo de anomalías congénitas	La limitada información disponible sobre la transferencia de interferón beta-1b en la leche materna, junto con las características químicas/fisiológicas del fármaco, sugieren que los niveles excretados en la leche materna son

	<p>importantes tras la exposición previa a la concepción o durante el 1<sup>er</sup> trimestre de embarazo. La experiencia con la exposición durante el 2<sup>o</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre es muy limitada. En base a datos en animales, existe un posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.</p> <p><u>Se puede utilizar durante el embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado</u></p>	<p>insignificantes. No se esperan efectos perjudiciales en el recién nacido/niño en período de lactancia.</p> <p><u>Puede ser utilizado durante la lactancia</u></p>
Interferon $\alpha$ -2b	<p>No existen datos suficientes sobre la utilización del fármaco en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción</p> <p><u>Se debe valorar el beneficio/riesgo</u></p>	<p>El fármaco se excreta en la leche materna y la administración del medicamento no afectó significativamente los niveles endógenos</p> <p><u>Se recomienda valorar beneficio-riesgo</u></p>
Tocilizumab	<p>No hay datos suficientes de uso en mujeres embarazadas. Un ensayo en animales ha mostrado un <math>\uparrow</math> del riesgo de aborto espontáneo/muerte embriofetal a una dosis alta. Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos</p> <p><u>No se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario</u></p>	<p>Se desconoce si se excreta en la leche materna humana, y no se ha estudiado su excreción en animales</p> <p><u>Se recomienda valorar beneficio-riesgo</u></p>
Sarilumab	<p>Según los datos disponibles en animales y el mecanismo de acción, el uso materno del sarilumab puede retrasar el parto. No hay datos o estos son limitados en mujeres embarazadas</p> <p><u>No se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario</u></p>	<p>Se desconoce si se excreta en la leche materna o si se absorbe de forma sistemática después de la ingestión. No se ha estudiado la excreción en la leche en animales</p> <p><u>Se recomienda valorar beneficio-riesgo</u></p>
Remdesivir	<p>No existen datos</p> <p><u>Se contraindica su uso</u></p>	<p>No existen datos</p> <p><u>Se contraindica su uso</u></p>
Siltuximab	<p>Los estudios en animales no han mostrado efectos adversos durante el embarazo ni en el desarrollo embriofetal</p> <p>No se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos</p> <p><u>Sólo se debe administrar a una mujer embarazada cuando el beneficio sea claramente mayor que el riesgo</u></p>	<p>Se desconoce si siltuximab se excreta en la leche materna</p> <p><u>Se contraindica su uso</u></p>

Ruxolitinib	No existen datos <u>Se contraindica su uso</u>	Se desconoce si rituximab se excreta en la leche materna <u>Se contraindica su uso</u>
Azitromicina	No existen datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios realizados en animales, no se han mostrado efectos nocivos en el feto <u>Se empleará en embarazo sólo si es claramente necesario</u>	Se excreta en la leche materna <u>No se recomienda la lactancia durante la duración del tratamiento</u>



9. ANEXO V. Tabla resumen interacciones fármacos empleados en COVID-19

**COVID-19 Lopinavir/ritonavir (LPV/r) e hidroxycloquinina (HCQ): principales asociaciones contraindicadas o no recomendadas (X) y datos con otros fármacos de uso habitual**

Información adicional: <http://www.covid19-druginteractions.org>; <http://www.interaccionesvih.com/> (solo ARV)

FÁRMACO (FCO)	LPV/r	HCQ
abemaciclib	X ↑ FCO	Interacción poco probable
acamprosato	Interacción poco probable	Interacción poco probable
acenocumarol	Puede ser necesario ↑ dosis FCO. Monitorizar INR	Interacción poco probable
agomelatina	↓ FCO	Interacción poco probable
alfuzosina	X C	(↑QT)
alprazolam	↑ FCO	Interacción poco probable
aluminio		Espaciar 4h
amiodarona	X C (↑QT)	(↑QT)
amisulprida	Interacción poco probable	Interacción poco probable
amitriptilina	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
amlodipino	↓ dosis 50%	Interacción poco probable
anfotericina B	Interacción poco probable	Interacción poco probable
antiácidos	Interacción poco probable	Espaciar 4h
apixaban	↑ FCO (valorar ↓ dosis 50%)	Monitorizar parámetros hematológicos/ hemostasia
aripiprazol	↑ FCO (↑QT) (↓ dosis 50%) (Ajustar según clínica)	(↑QT)
artemeter	↓ FCO (↑QT)	X (↑QT)
asenapina	↓ FCO	(↑QT)
atenolol	Interacción poco probable	Interacción poco probable
atomoxetina	↑ FCO	Interacción poco probable
atorvastatina	↑ FCO	Interacción poco probable
avanafil	X C	Interacción poco probable
azitromicina	Interacción PK poco probable (↑QT)	(↑QT)
azatioprina	Interacción poco probable	Toxicidad hematológica
bedaquilina	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
betametasona	↑ FCO	Interacción poco probable
bexaroteno	↓ ARV	Interacción poco probable

FÁRMACO (FCO)	LPV/r	HCQ
bictegravir	X NR	Interacción poco probable
bisoprolol	↑ FCO leve	Interacción PK poco probable
bosutinib	X NR (↑QT)	(↑QT)
bromazepam	↑ FCO	Interacción poco probable
budesonida	X NR Emplear beclometasona	Interacción poco probable
buprenorfina	Interacción poco probable	Interacción poco probable
bupropión	↓ FCO	Interacción poco probable
cabozantinib	↑ FCO (ver la web)	Interacción poco probable
candesartán	Interacción poco probable	Interacción poco probable
captopril	Interacción poco probable	Interacción poco probable
carbamazepina	X C	Interacción poco probable
carbón activo	X NR ↓ ARV	
carvedilol	↑↓ FCO?	↑ FCO
ceritinib	X NR	Interacción poco probable
ciclesonida	X NR <sup>a</sup>	Interacción poco probable
ciclosporina	↓ dosis según niveles (habitualmente 1/8-1/10 parte)	↓ dosis según niveles (a 1/3 aprox)
ciprofloxacino	(↑QT)	(↑QT)
citalopram	(↑QT)	(↑QT)
claritromicina	FCO <sup>b</sup> (↑QT)	(↑QT)
clobazam	↑ FCO	Interacción poco probable
clomipramina	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
clonazepam	↑ FCO	Interacción poco probable
clopidogrel	X ↓ FCO Emplear prasugrel	Interacción poco probable
clorazepato	↑ FCO	Interacción poco probable
cloroquina	Monitorizar ECG	X Evitar o monitorizar estrechamente ECG (↑QT)
clorpromazina	↑ FCO (↑QT)	↑ FCO x3-4 veces (↑QT)

Actualización 20 de marzo de 2020. [www.interaccionesvih.com](http://www.interaccionesvih.com) (ver "aviso legal" y "términos y condiciones") en nuestra web.

## COVID-19 Lopinavir/ritonavir (LPV/r) e hidroxyclorequina (HCQ): principales asociaciones contraindicadas o no recomendadas (X) y datos con otros fármacos de uso habitual

Información adicional: <http://www.covid19-druginteractions.org>; <http://www.interaccionesvih.com/> (solo ARV)

FÁRMACO (FCO)	LPV/r	HCQ
clozapina	X ↑ FCO (↑QT)	(↑QT) Toxicidad hematológica
cobimetinib	X NR	Interacción poco probable
colchicina	↑ FCO <sup>c</sup> No usar si IR o IH	Interacción poco probable
crizotinib	X NR (↑QT)	(↑QT)
dabigatrán	Se puede usar	Monitorizar parámetros hematológicos/ hemostasia
dabrafenib	X NR (↑QT)	(↑QT)
dapoxetina	X ↑ FCO	
dapsona	Interacción PK poco probable (↑QT)	X NR (↑QT) hemólisis
darunavir/cobicistat	X C	Interacción poco probable
dasatinib	X NR (↑QT)	(↑QT)
desogestrel	X ↓ FCO	Interacción poco probable
desvenlafaxina	↑ ↓ FCO	Interacción poco probable
dexametasona (inductor débil)	X ↑ FCO <sup>a</sup> ↓ ARV	Interacción poco probable
diazepam	↑ FCO	Interacción poco probable
digoxina	↑ FCO (pedir niveles)	↑ FCO x3-4 (pedir niveles)
dihidroergotamina	X C	Interacción poco probable
diltiazem	↑ FCO	Interacción poco probable
disulfiram	X C (con solución) Emplear comprimidos que no contienen alcohol	Interacción poco probable
domperidona	X C (↑QT)	(↑QT)
doxepina	↑ FCO	Interacción poco probable
dronedarona	X C	(↑QT)
duloxetina	↑ ↓ FCO	Interacción poco probable
edoxaban	↓ dosis 50%	Monitorizar parámetros hematológicos/hemostasia
eletriptán	X NR	Interacción poco probable

FÁRMACO (FCO)	LPV/r	HCQ
eliglustat	X NR (↑QT)	(↑QT)
enalapril	Interacción poco probable	Interacción poco probable
encorafenib	X NR (↑QT)	(↑QT)
enoxaparina	Interacción poco probable	Interacción poco probable
enzalutamida	X C	Interacción poco probable
eplerenona	X C	Interacción poco probable
ergotamina	X C	Interacción poco probable
eritromicina	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
escitalopram	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
eslicarbazepina	X NR ↓ ARV	Interacción poco probable
etinilestradiol/ progestágeno	X NR	Interacción poco probable
everolimus	X C	X NR (potenciación inmunosupresión, riesgo infección)
éxtasis (3,4- metilendioxiánfetamina)	X ↑ droga	
fenitoína	X NR	Interacción poco probable
fenobarbital	X NR	Interacción poco probable
fentanilo	X NR Usar morfina	Interacción poco probable
flecainida	X NR (↑QT)	(↑QT)
fluconazol	Interacción poco probable	(↑QT)
flufenazina	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
fluoxetina	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
flupentixol	↑ FCO (↑QT)	
flurazepam	↑ FCO	Interacción poco probable
fluticasona	X NR Emplear beclometasona	Interacción poco probable
fluvoxamina	↑ FCO	Interacción poco probable
fosamprenavir/ ritonavir	X NR	Interacción poco probable
furosemida	Interacción poco probable	Interacción poco probable

Actualización 20 de marzo de 2020. [www.interaccionesvih.com](http://www.interaccionesvih.com) (ver "aviso legal" y "términos y condiciones") en nuestra web.

## COVID-19 Lopinavir/ritonavir (LPV/r) e hidroxiclороquina (HCQ): principales asociaciones contraindicadas o no recomendadas (X) y datos con otros fármacos de uso habitual

Información adicional: <http://www.covid19-druginteractions.org>; <http://www.interaccionesvih.com/> (solo ARV)

FÁRMACO (FCO)	LPV/r	HCQ
<b>gabapentina</b>	Interacción poco probable	Interacción poco probable
<b>glecaprevir/ pibrentasvir</b>	X NR	Interacción poco probable
<b>gliclazida</b>	↓ FCO	↓ glicemia
<b>granisetron</b>	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
<b>grazoprevir/elbasvir</b>	X C	Interacción poco probable
<b>haloperidol</b>	↑ FCO (↑QT)	X NR (↑QT)
<b>hidroxizina</b>	X C (↑QT)	Interacción poco probable
<b>Hypericum (Hierba de San Juan)</b>	X C	X C
<b>ibrutinib</b>	X NR	Interacción poco probable
<b>imipramina</b>	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
<b>insulina</b>	Interacción poco probable	↓ glicemia
<b>irinotecan</b>	X NR	Interacción poco probable
<b>Isavuconazol</b>	↑ FCO (no ajuste) ↓ 27% LPV	Interacción poco probable
<b>itraconazol</b>	X NR <sup>d</sup>	Interacción poco probable
<b>ivabradina</b>	X C	(↑QT)
<b>ketoconazol</b>	X NR <sup>d</sup>	Interacción poco probable
<b>lamotrigina</b>	↓ FCO (valorar duplicar la dosis)	Interacción poco probable
<b>lapatinib</b>	X NR (↑QT)	(↑QT)
<b>lercanidipino</b>	X NR	Interacción poco probable
<b>levetiracetam</b>	Interacción poco probable	Interacción poco probable
<b>levofloxacino</b>	Interacción PK poco probable (↑QT)	(↑QT)
<b>levomepromazina</b>	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
<b>lidocaína sistémica y tópica</b>	X C	Interacción poco probable
<b>linezolid</b>	Interacción poco probable	↓ glicemia
<b>lisdexanfetamina</b>	↑ FCO	Interacción poco probable
<b>litio</b>	Interacción PK poco	(↑QT)

FÁRMACO (FCO)	LPV/r	HCQ
	probable (↑QT)	
<b>lorazepam</b>	↓ FCO	Interacción poco probable
<b>lovastatina</b>	X C	Interacción poco probable
<b>loxapina</b>	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
<b>lumacaftor/ivacaftor</b>	X ↓ ARV	Interacción poco probable
<b>lumefantrina</b>	↑ FCO (↑QT)	X (↑QT)
<b>lurasidona</b>	X C (↑QT)	(↑QT)
<b>magnesio</b>		Espaciar 4h
<b>maprotilina</b>	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
<b>mefloquina</b>	↓ FCO (↑QT)	X (↑QT)
<b>meperidina (petidina)</b>	X C Usar morfina	Interacción poco probable
<b>metadona</b>	↓ leve FCO (↑QT)	(↑QT)
<b>metanfetamina</b>	X C (↑ droga)	
<b>metilergometrina (metilergonovina)</b>	X C	Interacción poco probable
<b>metilfenidato</b>	Interacción poco probable	Interacción poco probable
<b>metoclopramida</b>	Interacción poco probable	Interacción poco probable
<b>metoprolol</b>	↑ FCO	↑ FCO 65% (ver atenolol)
<b>mianserina</b>	↑ FCO (↑QT)	Interacción PK poco probable (↑QT)
<b>micafungina</b>	Interacción poco probable	Interacción poco probable
<b>micofenolato</b>	Interacción poco probable	X NR (potenciación inmunosupresión, riesgo infección)
<b>midazolam (oral)</b>	X C IV puntualmente en UCI se puede usar	Interacción poco probable
<b>midostaurina</b>	X NR (↑QT)	(↑QT)
<b>mirtazapina</b>	↑ FCO	Interacción poco probable
<b>mitotano</b>	X C	Interacción poco probable

Actualización 20 de marzo de 2020. [www.interaccionesvih.com](http://www.interaccionesvih.com) (ver "aviso legal" y "términos y condiciones") en nuestra web.

## COVID-19 Lopinavir/ritonavir (LPV/r) e hidroxiclороquina (HCQ): principales asociaciones contraindicadas o no recomendadas (X) y datos con otros fármacos de uso habitual

Información adicional: <http://www.covid19-druginteractions.org>; <http://www.interaccionesvih.com/> (solo ARV)

FÁRMACO (FCO)	LPV/r	HCQ
moclobemida	↑↓ FCO	
modafinilo	X ↓ ARV ↑ FCO	Interacción poco probable
mometasona	X ↑ FCO <sup>a</sup>	Interacción poco probable
morfina	Se puede usar	Interacción poco probable
moxifloxacino	Interacción PK poco probable (↑QT)	(↑QT)
nalmefeno	↓ FCO	
naloxegol	X C	Interacción poco probable
naloxona	Interacción poco probable	Interacción poco probable
naltrexona	Interacción poco probable	Interacción poco probable
nicardipino	↑ FCO	Interacción poco probable
nilotinib	X C (↑QT)	(↑QT)
nitratos	Interacción poco probable	Interacción poco probable
noretindrona (noretisterona)	X ↓ FCO	Interacción poco probable
nortriptilina	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
olanzapina	↓ FCO (valorar ↑ dosis 50%)	(↑QT)
olaparib	X NR	Interacción poco probable
ondansetron	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
oseltamivir	Interacción poco probable	Interacción poco probable
oxcarbazepina	X NR ↓ ARV	Interacción poco probable
palbociclib	X NR	Interacción poco probable
paliperidona	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
paroxetina	↑↓ FCO	Interacción poco probable
pazopanib	X NR	(↑QT)
perampanel	↑ FCO	
perfenazina	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
pimozida	X C (↑QT)	(↑QT) toxicidad hematológica
ponatinib	↑ FCO (ver la web)	Interacción poco probable
prednisona	↑ FCO <sup>a</sup>	Interacción poco probable

FÁRMACO (FCO)	LPV/r	HCQ
pregabalina	Interacción poco probable	Interacción poco probable
primidona	X C	Interacción poco probable
propofol	(↑QT)	(↑QT)
propranolol	↑ FCO	Interacción PK poco probable. Monitorizar ECG
quetiapina	X C <sup>e</sup>	(↑QT)
quinidina	X C	(↑QT)
ranolazina	X C (↑QT)	(↑QT)
reboxetina	↑ FCO	Interacción poco probable
regorafenib	X NR	Interacción poco probable
repaglinida	↑ FCO	↓ glicemia
ribociclib	X NR (↑QT)	(↑QT)
rifabutina	Ajuste Rfb a 150 mg/día	↓ FCO? No hay datos
rifampicina	X C	X ↓ HCQ <sup>f</sup> Toxicodermia <sup>f</sup>
rifapentina (ME)	X NR	X NR
risperidona	↑ FCO x 1,5-3 veces (↑QT)	(↑QT)
rivaroxaban	X NR Valorar dabigatrán (o apixaban a mitad de dosis)	Monitorizar parámetros hematológicos/ hemostasia
safinamida	Interacción poco probable	↓ glicemia
salmeterol	X C Emplear salbutamol (↑QT)	(↑QT)
saquinavir/ritonavir	X NR	(↑QT)
sertindol	X C	Interacción poco probable
sertralina	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
sevoflurano	(↑QT)	(↑QT)
sildenafil (Revatio®) HT pulmonar	X C	Interacción poco probable
silodosina	X NR <sup>g</sup>	Interacción poco probable
simeprevir	X NR	Interacción poco probable
simvastatina	X C	Interacción poco probable

Actualización 20 de marzo de 2020. [www.interaccionesvih.com](http://www.interaccionesvih.com) (ver "aviso legal" y "términos y condiciones") en nuestra web.

## COVID-19 Lopinavir/ritonavir (LPV/r) e hidroxiclороquina (HCQ): principales asociaciones contraindicadas o no recomendadas (X) y datos con otros fármacos de uso habitual

Información adicional: <http://www.covid19-druginteractions.org>; <http://www.interaccionesvih.com/> (solo ARV)

FÁRMACO (FCO)	LPV/r	HCQ
sirolimus	Posible ↑ sirolimus No hay datos, ajustar según niveles	X NR (potenciación inmunosupresión, riesgo infección)
sonidegib	X NR	Interacción poco probable
sotalol	Interacción PK importante poco probable (↑QT)	(↑QT)
sulfamidas	Interacción PK importante poco probable	↓ glicemia
sunitinib	X NR (↑QT)	(↑QT) ↓ glicemia
tacrolimus	Ajuste orientativo 0,5 a 1 mg cada 7 – 10 días. Ajustar según niveles (↑QT)	X NR (potenciación inmunosupresión, riesgo infección) (↑QT)
tadalafilo (HT pulmonar)	↑ FCO (suspender 7 días y reiniciar 20 mg/día). Consultar especialista HT pulmonar	Interacción poco probable
tamoxifeno	↑ FCO (↑QT)	↑ toxicidad ocular (↑QT)
tamsulosina <sup>g</sup>	X NR ↑ FCO x 2-3 veces (valorar 0,4 mg/día y monitorizar PA)	Interacción poco probable
temsirolimus	X NR	X NR (potenciación inmunosupresión, riesgo infección)
testosterona	↑ FCO	↓ glicemia
tianeptina	↓ FCO	
ticagrelor	X C Emplear prasugrel	Interacción poco probable
tipranavir/ritonavir	X NR	Interacción poco probable
tizanidina	↓ FCO (↑QT)	(↑QT)
tolterodina	X NR (↑QT)	(↑QT)
topiramato	Interacción poco probable	Interacción poco probable

FÁRMACO (FCO)	LPV/r	HCQ
tramadol	↑ FCO	↓ glicemia
trazodona	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
triamcinolona	X NR <sup>a</sup>	Interacción poco probable
triazolam	X C	Interacción poco probable
trimipramina	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)
valproico, ácido	↓ FCO	Interacción poco probable
vandetanib	X C (↑QT)	(↑QT)
vardenafilo	↑ FCO (máx 2,5mg en 72h)	(↑QT)
vareniciclina	Interacción poco probable	Interacción poco probable
vemurafenib	X NR (↑QT)	(↑QT)
venetoclax	X C	Interacción poco probable
venlafaxina	↑ FCO (↑QT)	Interacción poco probable
voriconazol	X C	(↑QT)
vortioxetina	↑ FCO	Interacción poco probable
voxilaprevir/ sofosbuvir/ velpatasvir	↑ FCO	Interacción poco probable
ziprasidona	X C (↑QT)	(↑QT)
zolpidem	↑ FCO	Interacción poco probable
zonisamida	Interacción poco probable	Interacción poco probable
zopiclona	↑ FCO	Interacción poco probable
zuclopentixol	↑ FCO (↑QT)	(↑QT)

Actualización 20 de marzo de 2020. [www.interaccionesvih.com](http://www.interaccionesvih.com) (ver “aviso legal” y “términos y condiciones”) en nuestra web.

## Abreviaturas:

X C: asociaciones “contraindicadas” o “no debe emplearse” según la ficha técnica europea; X NR: asociaciones “no recomendadas” según la ficha técnica europea; X ↑ TOX: no asociar por riesgo de aumento de toxicidad, ya sea por interacción farmacodinámica o farmacocinética; X ↓ FCO: no asociar por reducción de niveles plasmáticos/eficacia del fármaco; X ↑ FCO: no asociar por aumento de niveles plasmáticos/toxicidad del fármaco; X ↓ ARV: no asociar por disminución de niveles plasmáticos/eficacia del antirretroviral; X ↑ ARV: no asociar por aumento de niveles plasmáticos/toxicidad del antirretroviral.

## Superíndices:

<sup>a</sup> Corticoides metabolizados mediante el CYP3A4: sus concentraciones pueden aumentar en presencia de inhibidores de esta enzima como ritonavir o cobicistat. La ficha técnica de ritonavir no recomienda fluticasona, budesonida, ni triamcinolona y recomienda precaución con dexametasona y prednisolona/prednisona. Dexametasona puede emplearse en dosis únicas pero en dosis múltiples se ha descrito síndrome de Cushing incluso con gotas oftálmicas junto con IP potenciados con RTV. En caso de que deban emplearse estas asociaciones, se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas. Debe considerarse el uso de corticoides alternativos como beclometasona. En caso de retirada del glucocorticoide, se puede requerir una reducción progresiva de la dosis durante un mayor periodo de tiempo.

<sup>b</sup> Si insuficiencia renal: ClCr 30-60 mL/min: reducir 50% la dosis de claritromicina; ClCr < 30 mL/min: reducir 75% la dosis de claritromicina.

<sup>c</sup> Colchicina: no debe administrarse junto con RTV o COBI en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática; en el resto de casos asociar con precaución.

<sup>d</sup> Itraconazol/ketoconazol: no se recomiendan dosis del antifúngico mayores a 200 mg c/24h.

<sup>e</sup> Quetiapina: la ficha técnica española contraindica la asociación de quetiapina con IPs. En cambio la FDA permite la asociación con reducción de dosis de quetiapina a 1/6 parte.

<sup>f</sup> Rifampicina: Ahmad Diaz F, et al describen el caso de una mujer de 19 años que presentó un brote de su enfermedad autoinmune sistémica debido a la interacción farmacológica entre rifampicina e hidroxicloroquina y toxicodermia probablemente debida a la rifampicina (no se puede descartar una potenciación por parte de la hidroxicloroquina de la toxicodermia inducida por rifampicina). Ahmad Diaz F, et al. Exacerbation of a systemic autoimmune disease as a results of the onset of a tuberculosis treatment. Atención Farmacéutica 14: 56-58, No. 1, Jan-Feb 2012).

<sup>g</sup> Silodosina: la ficha técnica de silodosina no recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (aumento del riesgo de hipotensión ortostática). En caso imprescindible, en pacientes que reciban ritonavir o cobicistat podría valorarse el uso de dosis bajas de tamsulosina 0,4 mg/día o silodosina (empezar con 4 mg al día). Recordar que tamsulosina no se puede administrar por sonda por ser una formulación de liberación prolongada Como alfabloqueantes no uroselectivos podrían emplearse terazosina (que se metaboliza mínimamente en el hígado) u otros con mayor metabolismo hepático que deberán iniciarse dosis bajas y con estrecha monitorización, como doxazosina o prazosina. El inhibidor de la 5-alfa-reductasa finasterida, es metabolizado mediante el CYP3A4 pero tiene amplio margen terapéutico.

## RESUMEN DE INTERACCIONES: fármacos COVID19 + fármacos asma\*

BRONCODILATADORES INHALADOS (Beta-agonistas)				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
formoterol	↑QT <sup>1,2,3</sup> + ↑[formoterol]	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↔
indacaterol	↑QT <sup>1,2,3</sup> + ↑[indacaterol]	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↔
olodaterol	↑QT <sup>1,2,3</sup> + ↑[olodaterol]	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↔
salbutamol	↑QT <sup>1,2</sup>	↑QT <sup>1,2</sup>	↑QT <sup>1,2</sup>	↔
salmeterol	↑QT <sup>1,2,3</sup> + ↑[salmeterol]	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↔
terbutalina	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↔
vilanterol	↑QT <sup>1,2,3</sup> + ↑[vilanterol]	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↑QT <sup>1,2,3</sup>	↔

1. Según las bases de datos consultadas estas interacciones aparecen clasificadas en gravedad de leve a severa. En algunas bases de datos se especifica de mayor gravedad formoterol y salmeterol con LPV/RTV pero no se puede asegurar que no sean de una intensidad similar con el resto de beta-agonistas.

2. Se recomienda precaución. Mayor riesgo contra mayor sea la dosis del broncodilatador.

3. Valorar uso preferente de salbutamol pdMI en síntomas agudos (probable menor gravedad de efecto adverso y menor t1/2)

**NOTA:** Interacciones consideradas no relevantes: Hidroxicloroquina puede disminuir el metabolismo de formoterol

BRONCODILATADORES INHALADOS (antimuscarínicos)				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
aclidinio	↑ [aclidinio]	↔	↔	↔
glicopirronio	↔	↔	↔	↔
ipratropio	↔	↔	↔	↔
tiotropio	↑ [tiotropio]	↔	↔	↔
umeclidinio	↑ [umeclidinio]	↔	↔	↔

**NOTA:** Interacciones consideradas no relevantes: hidroxicloroquina puede disminuir el metabolismo de tiotropio y umeclidinio

CORTICOIDES INHALADOS				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
beclometasona	↑ [beclom] <sup>1</sup> + ↑[LPV/RTV]	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>
budesonida	↑ [budesonida] + ↑QT + ↓[LPV/RTV]	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>
ciclesonida	↑ [ciclesonida]	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>
fluticasona	↑ [fluticasona]	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>
mometasona	↑ [momet.] + ↓[LPV/RTV]	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>

1. Beclometasona tiene un menor metabolismo hepático CYP3A4, por lo que sería el corticoide menos afectado. La exposición de otros corticoides inhalados con inhibidores potentes del CYP3A4 aumenta de forma significativa la exposición al corticoide (AUC puede aumentar de forma variable hasta 2-3 veces).

2. Escasez de datos. Potencial aumento del riesgo o gravedad de efectos adversos.

**NOTA:** Interacciones consideradas no relevantes a nivel clínico: a) Beclometasona, fluticasona y mometasona pueden aumentar el metabolismo de azitromicina b) Las concentraciones séricas de budesónida pueden aumentar en combinación con azitromicina. c) ciclesonida puede aumentar el metabolismo de tocilizumab d) tocilizumab puede aumentar el metabolismo de fluticasona

CORTICOIDES SISTÉMICOS				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
dexametasona	↑ [dexametasona] <sup>1</sup> + ↓[LPV/RTV]	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>
hidrocortisona	↑ [hidrocortisona]	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>
metilprednisolona	↑ [metilprednisolona] <sup>1</sup> + ↓[LPV/RTV]	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>
prednisona	↑ [prednisona] <sup>1</sup> + ↓[LPV/RTV]	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>2</sup>

1. Precaución. Monitorizar posibles efectos adversos. Riesgo insuficiencia adrenal al retirar

2. Escasez de datos. Potencial aumento del riesgo o gravedad de efectos adversos.

**NOTA:** Interacciones consideradas no relevantes a nivel clínico: a) azitromicina y tocilizumab pueden alterar el metabolismo hepático de dexametasona y metilprednisolona via CYP.

Gravedad	Código de colores
Severa	Contraindicado o valorar riesgo-beneficio
Moderada	Puede requerir monitorización y valorar cambio de dosis o parar
Leve	En general no requiere precaución adicional
Sin interacción relevante	Sin interacción

OTROS FÁRMACOS VÍA ORAL				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
montelukast	↑[montelukast]	↔	↑[montelukast]	↓[montelukast]
teofilina	↑vs↓[teofilina]	↑[teofilina]	↑[teofilina]	↓[teofilina]

BIOLÓGICOS ASMA GRAVE				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
benralizumab	↔	↑ Efectos adversos <sup>1,2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>3</sup>
mepolizumab	↔	↑ Efectos adversos <sup>1,2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>3</sup>
omalizumab	↔	↑ Efectos adversos <sup>1,2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>3</sup>
reslizumab	↔	↑ Efectos adversos <sup>1,2</sup>	↔	↑ Efectos adversos <sup>3</sup>

1. Una de las fuentes consultadas contempla un posible mayor riesgo de efectos adversos con hidroxicloroquina al usar omalizumab. Ante la falta de datos extrapolamos la precaución al resto de biológicos.

2. Un estudio in vitro demostró que hidroxicloroquina puede bloquear diversas funciones de los eosinófilos y favorecer su apoptosis.

3. Escasez de datos. Potencial aumento del riesgo o gravedad de efectos adversos. La base de datos Drug Bank refiere que tocilizumab puede tener mayor riesgo o severidad de efectos adversos al administrarse con cualquiera de los cuatro biológicos.

#### \*NOTA DE LOS AUTORES

- Los fármacos para el tratamiento del COVID19 se utilizan en condiciones de uso no autorizadas.
- Remdesivir no se ha listado al no disponerse de suficiente información. En algunas bases de datos se menciona como sin interacciones por esta razón.
- Dada la información cambiante en relación al tratamiento del COVID19 se recomienda valorar el riesgo-beneficio del uso de cada fármaco y su combinación en el contexto de la evidencia disponible en cada momento y el beneficio clínico esperado.
- Se prefiere el uso de los fármacos inhalados en pDMI respecto los nebulizados.
- En pacientes agudos se prioriza salbutamol respecto terbutalina por su presentación (pDMI vs polvo seco), no por sus interacciones.
- Hemos incluido algunos antimuscarínicos inhalados utilizados en EPOC porque pueden haber pacientes con solapamiento ASMA-EPOC que los utilicen en algún caso.
- Fecha de actualización: 26/03/2020.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Lexicomp® Drug Interactions (Uptodate®) <https://www.uptodate.com/drug-interactions/>
2. Medscape® Drug Interaction checker <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
3. Liverpool Drug Interactions Group. interactions with experimental COVID-19 therapies. <http://www.covid19-druginteractions.org/>
4. PDR (Prescriber's digital reference) <https://www.pdr.net/>
5. Drugbank® Database <https://www.drugbank.ca/>
6. Fichas técnicas. AEMPS.
7. Charous BL et al. Hydroxychloroquine (HCQ) treatment of eosinophils blocks IL-5 and eotaxin-promoted functions and induces early apoptosis. Volume 113, Issue 2, Supplement, February 2004, Page S173

Gravedad	Código de colores
Severa	Contraindicado o valorar riesgo-beneficio
Moderada	Puede requerir monitorización y valorar cambio de dosis o parar
Leve	En general no requiere precaución adicional
Sin interacción relevante	Sin interacción



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Hasan K. Siddiqi MD, MSCR , Mandeep R. Mehra MD, MSc , COVID-19. Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, *Journal of Heart and Lung Transplantation* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Apr 13. doi:10.1001/jama.2020.6019. PMID: 32282022
3. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 20;43(0):E019
4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3)
5. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020;395(10223):473-475. doi:10.1016/s0140-6736(20)30317-2.
6. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, et al.; Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet RespirMed*. 2020 Feb 7.
7. Chen R, Tang X, Tan Y, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience[J]. *Chest*, 2006, 129(6): 1441-1452. DOI: 10.1378/chest.129.6.1441.
8. Zhao J, Hu Y, Du R, Chen Z, Jin Y, Zhou M, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2020; 43: E007
9. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alothman A, Balkhy HH, et al.; and the Saudi Critical Care Trials group Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two- stage group sequential randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Jan 3;21(1):8
10. Documento técnico Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: Tratamiento médico. Actualización 19 de marzo de 2020
11. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC)
12. Tachil J, Tang N, GAndo S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020

13. Comité de Trombosis. Tromboprofilaxis y anticoagulación en pacientes COVID. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Comunidad de Madrid. Versión 4 abril 2020
14. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):582-585. doi: 10.1080/22221751.2020.1735265. PubMed PMID: 32172669.
15. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, 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 Mar 9.pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32150618.
16. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020.
17. Quintart J, Leroy-Houyet MA, Trouet A, Baudhuin P. Endocytosis and chloroquine accumulation during the cell cycle of hepatoma cells in culture. *J Cell Biol.* 1979. 82(3): 644-53.
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395(10223): 497-50
19. Chen L, Liu HG, Liu W, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E005.
20. Manual de Prevención y Tratamiento de COVID-19. Primer hospital afiliado, Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang. Elaborado Conforme a la Experiencia Clínica. Febrero 2020
21. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito, et al., A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *Journal of Critical Care.* <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
22. Savarino A., Di Trani L., Donatelli I., Cauda R. Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6: 67-69.
23. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, et al. *Virol.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread *J.* 2005; 2, 69.
24. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013 Feb;23(2):300-2.
25. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004 Mar;59(3):252-6
26. Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020 Feb 19
27. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for

- the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020 Feb 17;35(6):e79.
28. B. Cao, Y. Wang, D. Wen, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *NEJM* 2020; This article was published on March 18, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
  29. Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>
  30. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer 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;11:222.
  31. Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T celtherapy. *Biomark Res.* 2018 Jan 22;6:4. doi:10.1186/s40364-018-0116-0. eCollection 2018.
  32. Lee DW, Gardner R, Porter DL et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014 Jul 10;124(2):188-95. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729. Epub 2014 May 29. Erratum in: *Blood.* 2015 Aug 20;126(8):1048. Dosage error in article text. *Blood.* 2016 Sep 15;128(11):1533.
  33. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9:e00221-18
  34. 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 Feb 13. pii: 201922083.
  35. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Feb 4.
  36. Grein J, Ohmagari N, Shin D et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
  37. Pre-publication online in [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org). Anticipated on press Release 18 th March 2020. EUSA Pharma and the Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy announce initiation of an observational case-control study of siltuximab in patients with COVID-19 who have developed serious respiratory complications
  38. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Actualización 20 de marzo 2020.
  39. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents.* doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
  40. Fintelman-Rodrigues N. Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and pro-inflammatory cytokine production. *BioRxiv* (preprint). April, 5th 2020

41. Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci* 2020; :117592
42. Melchjorsen J. Tenofovir selectively regulates production of inflammatory cytokines and shifts the IL12/IL-10 balance In human primary cells. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57:265–275
43. Richardson P, Griffin I, Tucker C et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *The Lancet* 2020:395-10223;30-31
44. Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., Wagstaff, K.M., The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, *Antiviral Research*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
45. Mahallawi W H. et al. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine*. 2018 Apr; 104: 813.
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información a los profesionales sanitarios sobre la distribución de medicamentos relacionados con el tratamiento de COVID-19. 16 marzo 2020
47. Guía de manejo terapéutico y de soporte para pacientes con infección por coronavirus COVID-19. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali Sezione Regione Lombardia. Edición 2.0, 12 de marzo de 2020
48. Protocolo de Manejo Clínico de los pacientes con COVID-19. Hospital Universitario de La Princesa. Edición 14 de marzo de 2020
49. Procedimientos de Farmacia Hospitalaria para la gestión del tratamiento con antivirales en la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Actualización 19 de marzo de 2020
50. EK McCreary, JM Pogue. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options, *Open Forum Infectious Diseases*, ofaa105. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
51. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. 28 de marzo de 2020
52. Tratamiento Neumonía por SARS-CoV-2. Protocolo HUyP La Fe (Valencia). Marzo 2020
53. Recomendaciones sobre el tratamiento de la infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 26 marzo 2020.
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. 16 de abril de 2020