

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

Unidad autonómica de Uso Racional del Medicamento y Productos
sanitarios

Actualización 26 marzo 2020

ÍNDICE

1. Introducción	2
2. Consideraciones generales	3
3. Tratamientos recomendados	4
4. Manejo farmacológico de los pacientes	6
5. ANEXO I. Información sobre los fármacos empleados específicamente para COVID-19 y pautas de dosificación	9
6. ANEXO II. Otros tratamientos en investigación para los que no existe ninguna evidencia por el momento	23
7. ANEXO III. Tabla resumen manejo farmacológico COVID-19	25
8. Bibliografía	26

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR COVID-19

1. Introducción

Basado en los datos disponibles hasta ahora en la literatura, se observa la necesidad de desarrollar un protocolo terapéutico para esta infección. **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, sí hay **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, aunque la evidencia científica sea preliminar.

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 a través de la dirección de correo electrónico ua-urm@salud.aragon.es, 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. No se conoce un tratamiento eficaz y seguro
2. 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
3. Los fármacos recomendados no están autorizados para esta indicación y su disponibilidad se puede ver afectada si aumenta la demanda
4. Dada la posibilidad de interacciones farmacológicas se recomienda revisar bien las combinaciones terapéuticas antes de iniciar cualquier tratamiento
5. La gravedad de la infección es variable, desde formas asintomáticas, infecciones de vías respiratorias altas y neumonías graves. Los datos preliminares hacen estimar que el 10-15% de las infecciones pueden cursar de forma grave.
6. 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)
7. La aparición de insuficiencia respiratoria parece producirse en torno al 8º día de inicio de los síntomas

3. Tratamientos recomendados

1. 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** (1). 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 (2).

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 radiografía de tórax** (mayor densidad y extensión de los infiltrados)

2. Tratamiento antiviral

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) (1).

El tratamiento 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**

3. 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.

4. Tratamiento con interferón

Estudios *in vitro* han mostrado que interferón β 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- β 1 b (4).

En el momento actual, la combinación de LPV/r con INF α 2b nebulizado es la recomendada por las autoridades sanitarias de China (5).

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 IL-6. Por ello, y a semejanza del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por 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.

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.

4. Manejo farmacológico de los pacientes

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

- **Perfil Paciente A:** Paciente <60 años y/o comorbilidad¹, con sintomatología de infección respiratoria del tracto superior o inferior, ***con radiografía de tórax normal***
- **Perfil Paciente B:** Paciente >60 años y/o comorbilidad¹, con sintomatología de infección

Fármacos	Duración
• Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	durante 14 días (al menos de 7 días*)

respiratoria del tracto superior o inferior, ***con radiografía de tórax normal***

Ante la nota emitida por la AEMPS el 23/03/2020 en cuanto a la disponibilidad de tratamiento con hidroxiclороquina, en la que indica que, 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

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.

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. Recordar nota del 22/3/2020 en la que se indica la limitada disposición de cloroquina de cara a priorizar paciente con mayor gravedad.

¹ Comorbilidad: enfermedad cardiovascular, Diabetes mellitus, enfermedad crónica hepática, renal o pulmonar, inmunodepresión u otras situaciones que supongan riesgo para el paciente y se considere clínicamente su ingreso hospitalario. (Ver Tabla 4: Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico-Protocolo de Ministerio día 19 de marzo 2020)

* 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

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

- **Perfil Paciente C: Paciente con neumonía leve-moderada con criterio clínico o**

Fármacos	Duración
<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina (o cloroquina) + <ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir/ritonavir (LPV/r) +/- • Interferón β-1b (INF β-1b) 	<p>durante 14 días días (al menos de 5 días para hidroxicloroquina y 7 para LPV/r)*)</p>

Hidroxicloroquina: 400 mg (2 comp) día 1, 200 mg (1 comp) días 2 a 5, al menos
 LPV/r: 2 comp cada 12 horas (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) durante 7 días, al menos
 INF β -1b: 250 mcg/48 h durante 14 días

radiológico (CURB65 \leq 2) y SatO₂>90%

En aquellos pacientes con este perfil (C), que requieran ingreso, pero por la saturación del sistema deben de ser aislados en su domicilio, recibirán el tratamiento al darse el alta del servicio de urgencias si existe disponibilidad.

Si el 8º día desde el inicio de los síntomas, la evolución del paciente es buena (parámetros analíticos y radiológicos), y el paciente esté 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.

Paciente con riesgo alto de efectos adversos graves (ancianos, fragilidad...): Hidroxicloroquina (o cloroquina) hasta 10 días. Si progresión y mala evolución** con empeoramiento clínico rápido: tocilizumab o remdesivir (Ver Anexo I)

Actualizado a 26/03/2020: En este supuesto (perfil C), 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, valorando en el resto introducir en vez de LPV/r, azitromicina en la siguiente combinación:

Fármacos	Duración
<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina (o cloroquina) + <ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina 	<p>durante 5 días</p>

Hidroxicloroquina: 400 mg (2 comp) día 1, 200 mg (1 comp) días 2 a 5
 Azitromicina: 500 mg (2 comp) día 1, 250 mg (1 comp) días 2 a 5

- **Perfil Paciente D:** Paciente con neumonía grave con criterio clínico o radiológico CURB65>2 o SatO2 <90%

La introducción de INF β-1b (Ver Anexo I) se valorará en aquellos casos con mala evolución** (progresión radiológica, persistencia de la fiebre y persistencia de la hipoxemia), **y si disponibilidad del fármaco**. Si, a pesar de la introducción de INF β-1b, y tras 48 horas, persiste la progresión y mala evolución** con empeoramiento clínico rápido, solicitar tocilizumab (si síndrome de distrés respiratorio agudo, SDRA) y/o remdesivir (Ver Anexo I).

En cuanto esté disponible remdesivir, suspender antiviral e INF β-1b si lo llevara, manteniendo la hidroxicloroquina (o cloroquina) en combinación con remdesivir, **si disponibilidad de los fármacos**.

- **Perfil Paciente E:** Paciente con neumonía grave, SDRA o insuficiencia respiratoria general, descompensación hemodinámica, necesidad de ventilación mecánica invasiva (o

Fármacos	Duración
<ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir IV + <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina (o cloroquina) por SNG 	durante 5-20 días, según evolución clínica. Tratamiento con remdesivir: 10 días
Remdesivir: 200 mg día 1, 100 mg días siguientes Hidroxicloroquina: 400 mg (2 comp) día 1, 200 mg (1 comp) días siguientes	

no invasiva):

Si no se dispone de remdesivir para poder iniciar tratamiento, comenzar terapia con LPV/r + hidroxicloroquina (o cloroquina) por SNG +/- INF β-1b subcutáneo (valorar)

En cuanto esté disponible remdesivir, suspender antiviral e INF β-1b si lo llevara, manteniendo la hidroxicloroquina (o cloroquina) en combinación con remdesivir, **si disponibilidad de los fármacos**.

NO ADMINISTRAR la suspensión oral de LPV/r con sondas de poliuretano. Usar sondas de silicona o polivinilo

Pacientes con SDRA:

24 h tras diagnóstico de SDRA: dexametasona 20 mg/ día durante 5 días, seguido de 10 mg/día durante 5 días (con indicación de intensivista) y/o tocilizumab

Todos los tratamientos farmacológicos aquí descritos son usos fuera de indicación, por lo que se deberá disponer del consentimiento informado

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

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

INFORMACIÓN GENERAL

Comprimidos 200 mg

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

Indicación CoVID19 como uso compasivo

POSOLOGIA

Adultos: dosis inicial 400 mg (2 comp), luego 200 mg (1 comp) cada 12 horas durante 14 días

Pediatría:

- <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
- >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

Existe formulación magistral de hidroxicloroquina 25mg/mL suspensión oral que prepara el Servicio de Farmacia

CONSIDERACIONES DE AJUSTE DE DOSIS

- **Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:** puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal o hepática alteradas
- **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

EFECTOS ADVERSOS

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
- Trastorno agudeza visual (reversible), retinopatía (a largo plazo, no relevante en este contexto), cefalea, extrapiramidalismo

Raros (relevantes):

- **Neuromuscular:** ataxia, mareo, labilidad emocional, irritabilidad, nerviosismo, psicosis, crisis, vértigo, tinnitus, miopatía
- Reacciones dermatológicas y anafilaxia
- **Hematológicos:** afectación de series medulares, púrpura
- **Hepático:** fallo hepático
- **Respiratorio:** broncoespasmo
- **Cardiológico:** cardiomiopatía

CONTRAINDICACIÓN

No administrar en hipersensibilidad conocida al fármaco, epilepsia, déficit de 6-P-deshidrogenasa, porfirias, insuficiencia cardíaca aguda, infarto de miocardio reciente

Contraindicado en tratamiento concomitante con:

- **Natalizumab** (esclerosis múltiple): incremento de toxicidad (riesgo de infección)
- **Agalsidalsa a o β** (enfermedad de Fabry): inhibe la actividad galactosidasa a y β
- Ajuste posológico de **hipoglucemiantes, digoxina, β -bloqueantes y antipsicóticos (clorpromazina, levomepromazina):** potencia su efecto

- 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 (6, 7)

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 (8, 9). 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 (10, 11). 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)

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: 500 mg (2 comp) cada 12 horas

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 digitálica 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 (12)

Los estudios clínicos han demostrado la actividad *in vitro* y en animales de fosfato de cloroquina como antiviral contra el virus del SARS (13, 14) y la gripe aviar (15). 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

LOPINA VIR/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 14 días. No se puede masticar, romper ni triturar

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 <ul style="list-style-type: none">7 - 10 kg> 10 kg < 15 kg	12/3 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">1,25 mL1,75 mL
15 a 40 kg <ul style="list-style-type: none">15-20 kg> 20 – 25 kg> 25 – 30 kg> 30 – 35 kg> 35 -40 kg	10/2,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">2,25 mL2,75 mL3,50 mL4 mL4,75 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 ²)	Frecuencia
16/4 mg/kg (corresponde a 0,2mL/kg)	300/75 mg/m ² (corresponde a 3,75 mL/m ²)	Dos veces al día con comida

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:** sildenafilo, tadalafilo 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 (16-18)

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 (19). 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 (20) 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 β 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 β 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 (21).

Se encuentra en curso un ensayo clínico (MIRACLE) para MERS en el que se está estudiando la combinación de LPV/r con INF- β 1 b (4). Un estudio in vitro más reciente indica que el IFN β no ve potenciado su efecto en combinación con LPV/r (21). 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- β 1 b se puede emplear **INF α 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 α 2b nebulizado es la preferente (5). 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 α 2b (Intron A[®] 10 millones de UI/mL) para nebulizar.

La dosificación de INF α 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- α 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 α 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

Esquema terapéutico propuesto para adultos:

- Máximo 3 infusiones:
 - o 1ª dosis: 600 mg
 - o 2ª infusión 12 h después de la 1ª
 - o Peso ≥ 80 kg: Dosis de 600 mg
 - o Peso < 80 Kg: Dosis de 400 mg
 - o En caso de respuesta clínica parcial o incompleta (persistencia de fiebre y empeoramiento de parámetros analíticos como PCR, IL-6 o Dímero-D)
 - o EVENTUAL 3ª infusión de 400 mg a las 16-24 h de la 2ª infusión
 - o Se solicitará de manera independiente
- 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
- El tratamiento debe ir acompañado de un antiviral (lopinavir/ritonavir o remdesivir + cloroquina/hidroxicloroquina) y/o esteroides (dexametasona)

En pacientes **pediátricos**: (Dosis máxima: 800 mg/ infusión)

- No hay datos en < 2 años
- Peso < 30 Kg: 12 mg/kg (diluir hasta 50 cc con SSF y administrar en 1 hora)
- Peso ≥ 30 kg: 8 mg/Kg (diluir hasta 100 cc con SSF y administrar en 1 hora)
- Máximo de 3 infusiones con intervalo de 12 horas

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* ≥ 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)

Criterios de exclusión:

- AST/ALT superiores a 5 veces los niveles normales
- Neutrófilos < 500 células/mm³
- Plaquetas < 50.000 /mm³
- 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

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^{er} 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- α . 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- α) e IL-10 (22). En particular, el mediador central en la toxicidad del SLC es IL-6 (23).

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^a 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^a 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:

- Adultos 200 o 400 mg IV en una única infusión.
- 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.

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^{er} día 200 mg IV en 30 min, luego 100 mg IV/24 h otros 9 días, junto con cloroquina o hidroxiclороquina (duración hasta 14 días)

Niños:

- <40 kg de peso: 1^{er} 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

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 3 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

Cada vial de remdesivir contiene 150 mg. Cada vial debe reconstituirse con 29 mL de API, 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

Debe gestionarse como medicamento peligroso y ser preparado en cabina de seguridad biológica de flujo vertical o con el EPI indicado en la ficha técnica

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 (24). En modelos animales infectados con coronavirus MERS, remdesivir parece tener mayor eficacia que el tratamiento con LPV/RTV + interferón beta 1/b.

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 β 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 (21). 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 (21). Otro estudio que utilizó un modelo de infección MERS-Cov en el macaco confirmó la actividad profiláctica y terapéutica del RDV (25).

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 (26).

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.)

6. ANEXO II. Otros tratamientos en investigación para los que no existe ninguna evidencia por el momento (27)

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.

- **Eculizumab**. 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 eculizumab 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 y en el perfil de seguridad de eculizumab.
- **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* (20) 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).
- **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 clinicaltrials.gov 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 - 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+hidroxicloroquina. 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 (28).

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 o ascina@aemps.es (29).

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.

7. ANEXO III. Tabla resumen manejo farmacológico COVID-19

Perfiles Pacientes (según gravedad)	Tratamiento recomendado	Duración
<p>Perfil Paciente A: Paciente <60 años y/o comorbilidad¹, con sintomatología de infección respiratoria del tracto superior o inferior, <u>con radiografía de tórax normal</u></p> <p>Perfil Paciente B: Paciente >60 años y/o comorbilidad¹, con sintomatología de infección respiratoria del tracto superior o inferior, <u>con radiografía de tórax normal</u></p>	<p>Tratamiento sintomático y vigilancia Valorar de forma individual LPV/r) (Excepción. Si no se dispone de LPV/r, valorar Hidroxicloroquina 5 días, recordar criterios priorización)</p>	<p>14 días (al menos 7 días*)</p>
<p>Perfil Paciente C: Paciente con <u>neumonía leve-moderada con criterio clínico o radiológico (CURB65≤2) y SatO₂>90%</u></p>	<p>Hidroxicloroquina+LPV/r (En caso de limitación de stock de LPV/r, se priorizará el uso de LPV/r para los pacientes que tengan una neumonía intersticial, valorando en el resto de pacientes con este perfil, en vez de LPV/r, el uso de Azitromicina (500 mg (2cp) día 1, 250 mg (1cp) días 2-5)</p>	<p>14 días (al menos de 5 días para hidroxicloroquina y 7 para LPV/r*)</p>
<p>Perfil Paciente D: Paciente con neumonía grave con criterio clínico o radiológico CURB65>2 o SatO₂ <90%</p>	<p>Hidroxicloroquina+LPV/r +/- ** Interferon β-1b (INF β-1b) # Solicitar Remdesivir</p>	<p>14 días (al menos de 5 días para hidroxicloroquina y 7 para LPV/r)*</p>
<p>Perfil Paciente E: Paciente con neumonía grave, SDRA o insuficiencia respiratoria general, descompensación hemodinámica, necesidad de ventilación mecánica invasiva (o no invasiva)</p> <p>(No administrar suspensión oral de LPV/r con sondas de poliuretano. Usar sondas de silicona o polivinilo)</p>	<p>Hidroxicloroquina por SNG+ Remdesivir # (si no se dispone de remdesivir, iniciar con LPV/r+hidroxicloroquina y valorar INF β-1b) Pacientes con SDRA: dexametasona 20mg (5 días), seguido de 10 mg/día 5 días (indicación intensivista) y/o tocilizumab</p>	<p>Remdesivir (10 días) + Hidroxicloroquina (5-20 días)</p>

8. BIBLIOGRAFÍA

1. 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)
2. 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.
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. 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- β 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Jan 3;21(1):8
5. Documento técnico Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: Tratamiento médico. Actualización 19 de marzo de 2020
6. 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.
7. 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.
8. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020.
9. 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.
10. 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
11. 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.
12. A. 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>
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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
17. 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
18. 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.

19. 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
20. 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>
21. 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.
22. 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.
23. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. 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.
24. 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
25. 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.
26. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Feb 4.
27. 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.
28. 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
29. 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
30. 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
31. Protocolo de Manejo Clínico de los pacientes con COVID-19. Hospital Universitario de La Princesa. Edición 14 de marzo de 2020
32. 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
33. 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>