

Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2

Fecha de publicación: 19 de marzo de 2020

Fecha de actualización: 16 de abril de 2020

Consideraciones generales

El Ministerio de Sanidad ha elaborado un [protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2](#) que se actualiza permanentemente. Este documento complementa este protocolo y actualiza los medicamentos disponibles para la infección por SARS-CoV-2.

Algunos de los tratamientos disponibles son moléculas de nuevo desarrollo y otras son usos nuevos de medicamentos ya autorizados en otras indicaciones. De todo ello se genera constantemente una gran cantidad de información que va siendo analizada conforme está disponible para las agencias. Además, es necesario actualizar e informar de la forma en la que se puede acceder a los medicamentos disponibles. Es por ello que este documento está sometido a actualizaciones conforme se disponga de mejores evidencias científicas, según la evolución de la epidemia y según la evolución de los stocks de medicamentos disponibles.

Respecto a la información que recoge este documento, es importante tener en cuenta que:

- Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha, 35 en España a fecha de 15 de abril, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados que permitan recomendar un tratamiento específico para SARS-CoV-2.
- La Agencia está monitorizando de manera continua con los expertos de las agencias europeas, la EMA y otras agencias fuera de la UE todos los datos relativos al uso de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la infección respiratoria por SARS-CoV-2.
- 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 ofrecen una alternativa de tratamiento plausible, generen conocimiento útil.
- La Agencia 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, ascina@aemps.es o aecaem@aemps.es.
- Los ensayos clínicos autorizados en España se pueden consultar en el Registro Español de estudios clínicos (REec). La Agencia publicará también el listado de estudios observacionales que han sido clasificados como estudios posautorización promovidos por administraciones sanitarias.

Estrategias terapéuticas potenciales

A continuación, se recogen aquellos tratamientos que se han venido utilizando en alguna de las estrategias terapéuticas puestas en marcha en relación a la infección respiratoria por SARS-CoV-2. La intención del documento es aportar información a los profesionales sobre algunas particularidades de estos tratamientos y no debe ser considerada en ningún caso como una recomendación de uso o priorización de uso por parte de la Agencia.

La Agencia recomienda a los profesionales sanitarios que consulten las **fichas técnicas de los medicamentos** que estén autorizados en lo relativo a las recomendaciones de dosis, advertencias y precauciones, posibles reacciones adversas e interacciones. En su mayor parte la posología que se está utilizando en pacientes con SARS-CoV-2 es la misma que la recomendada en (alguna/todas) las indicaciones autorizadas para esos medicamentos. Con respecto a las **interacciones**, se puede obtener en información adicional:

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

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

Como medida de precaución, se aconseja revisar la medicación de los pacientes evitando aquellos medicamentos que no se consideren necesarios en estos momentos, especialmente los que puedan producir reacciones adversas del aparato respiratorio o presenten interacciones con medicamentos para el tratamiento de la infección SARS-CoV-2.

La AEMPS, en colaboración con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, está realizando una revisión semanal de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que se reciben relacionadas con los tratamientos que se están utilizando para el SARS-CoV-2 e informará puntualmente de cualquier nueva información que pueda ser de utilidad para el manejo de los pacientes. En este sentido, se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaram.es

Remdesivir

Es un análogo de nucleótido no autorizado que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola, pero presenta también actividad *in vitro* frente a éste y otros virus, incluyendo el coronavirus. En modelos de experimentación animal frente al coronavirus causante del MERS ha mostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón β 1b. Existen datos de seguridad y farmacocinética de un ensayo en fase III en pacientes con enfermedad causada por el virus del Ébola¹. Se ha utilizado con buenos resultados en el primer caso de infección respiratoria por el SARS-CoV-2 en EEUU. Recientemente se ha publicado un estudio abierto con los primeros pacientes que recibieron el tratamiento por uso compasivo². 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.

Remdesivir está sometido a ensayos clínicos en diferentes partes del mundo, incluyendo cinco ensayos clínicos en España³.

Acceso

En España se puede acceder al tratamiento fundamentalmente a través de los cinco ensayos clínicos que hay autorizados.

El acceso por uso compasivo está suspendido desde el día 20 de marzo excepto para pacientes embarazadas y menores graves. Este programa de acceso por uso compasivo se ha sustituido por uno de los ensayos clínicos. En la aplicación de medicamentos en situaciones especiales se encuentra toda la información necesaria para solicitar el uso compasivo para pacientes embarazadas y menores graves.

La información general sobre el medicamento es la siguiente:

Dosis Adultos

- Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.

Dosis Pediátricas⁴

- Para ≥ 40 kg de peso, igual que adultos: dosis de carga inicial de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.

¹ Mulangu S. et al. A randomized controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. N Engl J Med 2019;381:2293-303)

² Jonathan Grein, M.D., Norio Ohmagari, M.D., Ph.D., Daniel Shin, M.D., George Diaz, M.D., Erika Asperges, M.D., Antonella Castagna, M.D., Torsten Feldt, M.D., Gary Green, M.D., Margaret L. Green, M.D., M.P.H., François-Xavier Lescure, M.D., Ph.D., Emanuele Nicastri, M.D., Rentaro Oda, M.D., et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 10. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016

³ <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>. Número EudraCT 2020-000842-32, 2020-000841-15, 2020-001366-11, 2020-001453-49 y 2020-001052-18

⁴ Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por sars-cov2. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/24_3-aep-seip-secip-seup_documento_de_manejo_clinico_del_paciente_pediatrico_-_extracto_del_documento_del_ministerio_propuestas.pdf

- Para <40 kg de peso: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg IV desde el día 2 al día 9.

Reacciones adversas/precauciones

Es un medicamento con un perfil no bien caracterizado aún. La principal reacción adversa es la hipotensión infusional. Otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal etc.). Se debe asimismo tener en cuenta los criterios de exclusión del ensayo clínico 2020-000841-15⁵: ALT o AST > 5 x Límite Superior de Normalidad (LSN) y aclaramiento de creatinina < 50 mL/min/1.73 m² (debido a que se formula con ciclodextrina como potenciador, que podría acumularse dando lugar a toxicidad)

Instrucciones sobre la preparación.

- Remdesivir 150mg por vial. Cada vial debe reconstituirse con 30 mL de agua para inyección (API), obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. La dosis requiere una dilución posterior en un volumen de 100 a 250 ml de suero fisiológico (SF) a administrar en 30 min.
- Remdesivir 100mg vial. Cada vial debe reconstituirse con 20 mL de API, obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. La dosis requiere una dilución posterior en un volumen de 100 a 250 ml de SF a administrar en 30 min.
- Estabilidad 4 h a temperatura ambiente y 24h en frigorífico.

⁵ Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000841-15/ES#F>

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Es un inhibidor de la proteasa del VIH indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento del VIH en adultos y en población pediátrica desde los 14 días de edad. Es un medicamento comercializado con las siguientes presentaciones disponibles:

- LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD 200/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 120 comprimidos
- KALETRA 200/50 mg comprimidos recubiertos con película, 120 comprimidos
- KALETRA 100/25 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos
- KALETRA 80/20 mg solución oral, frascos de 60 ml

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 respiratoria⁶. 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.

Acceso

A través de la aplicación de medicamentos especiales para controlar la distribución.

El suministro de LPV/r es discontinuo debido al aumento de la demanda global. La AEMPS priorizará el suministro a los pacientes que estaban en tratamiento previamente por las enfermedades incluidas en su indicación, la demanda derivada de ensayos clínicos y, finalmente, el resto de tratamientos.

- Las solicitudes de los hospitales incluyen, en una única solicitud, todos los pacientes identificados y el número de envases necesarios. Con cada envase de Kaletra y Lopinavir/Ritonavir Accord de 200/50 mg y cada envase de Kaletra solución oral 80/20 mg/mL pueden tratarse dos pacientes.
- Las solicitudes deben incluir también a los pacientes tratados por el VIH.
- La disponibilidad de Lopinavir/Ritonavir es limitada por lo que, mientras no se pueda ampliar el número de unidades disponibles, es necesario no almacenar por encima de las

⁶ B. Cao, Y. Wang, D. Wen, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM 2020; this article was published on March 18, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

necesidades y ajustar el tratamiento a grupos de pacientes que, en ausencia de otra evidencia, estén más graves.

Dosis Adultos

- Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg comprimidos: la dosis es 400/100mg (2 comprimidos) cada 12 horas vía oral. La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre, y la duración máxima será de 14 días.
- Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg comprimidos: la dosis es 400/100mg (4 comprimidos) cada 12 horas vía oral. La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre, y la duración máxima será de 14 días.
- Lopinavir/Ritonavir 80/20 mg/ml solución oral: la dosis es 400/100mg (5 ml) cada 12 horas vía administración por sonda. La solución debe reservarse para pacientes intubados en UCI y para la población pediátrica que no sea subsidiaria de tratamiento con los comprimidos, ya sea porque la dosis es inapropiada o por las dificultades para tragar los mismos.

Debido a que la solución oral tiene alcohol, no se recomienda su uso con sondas de alimentación de poliuretano, debido a su incompatibilidad potencial, debiendo utilizarse sondas de silicona o polivinilo.

Dosis pediátrica

- 7 días (máximo 14 días).
- Pacientes pediátricos desde los 14 días hasta los 6 meses: 16/4 mg/kg/dosis (corresponde a 0,2 mL/kg), 2 veces al día o 300/75 mg/m² dosis (corresponde a 3,75 mL/m²), 2 veces al día
- Pacientes pediátricos desde los 6 meses hasta los 18 años:
 - 7 a 15 kg 12/3 mg/kg/dosis, 2 veces/día
 - 15-40 kg 10/2.5 mg/kg/dosis, 2 veces/día
 - >40 kg: 400/100 mg (200/50 mg o 100/25 mg por cápsula), dos o cuatro cápsulas (o 5 mL de la solución), 2 veces/día.

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

Advertencias

- Los comprimidos de lopinavir/ritonavir se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar. Se debe administrar con alimentos.
- La solución oral contiene un 42.4% de alcohol (v/v) y 15.5% de propilenglicol (p/v) como excipiente. Se deberá tener especial precaución si se realiza el tratamiento con la solución oral, debido a la posible toxicidad por propilenglicol.
- Esta combinación puede interaccionar con muchos medicamentos, disminuyendo o aumentando su efecto, pudiendo ser necesario ajustar la dosis de los mismos.

Reacciones adversas

Entre las reacciones adversas frecuentes destacar la diarrea, náuseas, vómitos,



MINISTERIO
DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS

alteraciones de la glucosa, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, ansiedad, cefalea, aumento tensión arterial, hepatitis, erupciones cutáneas, mialgias, pancreatitis, infección del tracto respiratorio superior, discrasias sanguíneas

Cloroquina/Hidroxicloroquina

Son medicamentos inicialmente utilizados como antimaláricos que, posteriormente, han encontrado su mayor uso en el contexto de diferentes enfermedades autoinmunes. Las presentaciones de hidroxicloroquina sulfato son:

- DOLQUINE 200 mg comprimidos
- HIDROXICLOROQUINA RATIOPHARM 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
- XANBAN 200 MG comprimidos recubiertos con película EFG
- DUPLAXIL 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG (medicamento autorizado, pero aun no comercializado del que, sin embargo, podría disponerse de stock)

La única presentación disponible de cloroquina es:

- RESOCHIN 155 mg comprimidos recubiertos

No hay ensayos clínicos publicados con ninguno de los dos, aunque sí datos *in vitro* y una revisión sobre el papel de la cloroquina en el manejo de la infección por SARS-CoV-2⁷. La cloroquina parece ser efectiva para limitar la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro*⁸. Hay datos *in vitro* que sugieren que la hidroxicloroquina es más potente que la cloroquina. Esto justificaría su uso con el objetivo de recabar información de la eficacia clínica en pacientes en el contexto de ensayos clínicos.

Su eficacia se está evaluando en un buen número de ensayos clínicos (once autorizados en España). La Comisión Nacional de Salud de China incluyó la Cloroquina fosfato en sus últimas pautas de tratamiento para la neumonía por SARS-CoV-2. Sin embargo, no se dispone de los datos, por lo que se considera que el nivel de evidencia todavía es bajo y basado en los datos preclínicos y de seguridad en otras indicaciones.

La cloroquina posee actividad *in vitro* frente a varios virus, incluyendo SARS-CoV-2⁹. Sin embargo, no se ha podido demostrar actividad antiviral relevante en modelos animales o en humanos frente a otros virus tales como gripe, dengue o Chikungunya. Gao J. et al¹⁰ describen en su publicación que el tratamiento con cloroquina de pacientes con neumonía se asoció con resultados favorables en cuanto al curso de la enfermedad sin que se observasen reacciones adversas graves. Existe también una revisión sistemática sobre el papel de la cloroquina en el manejo de la infección por SARS-CoV-2⁶.

Recientemente se han publicado los resultados de una cohorte francesa que incluyó 42 pacientes ingresados con infección por coronavirus SARS-CoV-2. El análisis de la cohorte incluyó 20 pacientes tratados con hidroxicloroquina sola (N = 14) o hidroxicloroquina en combinación con azitromicina (N = 6) y 16 pacientes sin tratamiento. La proporción de pacientes con carga viral SARS-CoV-2 negativa en las secreciones de la nasofaringe a los seis días de tratamiento fue de 57% (8/14) en el grupo de hidroxicloroquina, 100% (6/6) en el grupo de hidroxicloroquina + azitromicina y 12.5% (2/16) en el grupo sin tratamiento. Sin embargo, en uno de los pacientes tratados con hidroxicloroquina y azitromicina se volvió a detectar presencia viral en el octavo día de tratamiento. Se debe tener en cuenta que se trata de los

⁷ Cortegiani A. et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcirc.2020.03.005>

⁸ Xueting Yao 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. Oii: ciaa237. Doi: 10.1093/cid/ciaa237

⁹ Wang M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271

¹⁰ (Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047)

resultados observados en un número muy limitado de pacientes y que el estudio presenta muchas limitaciones (diseño no aleatorizado, heterogeneidad de la sintomatología clínica y de características basales de los pacientes incluidos entre grupos y diferencias en el método de detección de la carga viral entre grupos, entre otros)¹¹.

Estos resultados contrastan con los reportados por Molina JM, et al., que ponen en duda la efectividad antiviral de esta combinación, al menos en pacientes más graves¹². En un estudio prospectivo, se evaluaron los resultados virológicos y clínicos de 11 pacientes hospitalizados (siete hombres y cuatro mujeres con una edad media de 59 años) que recibieron hidroxiclороquina 660 mg/día durante 10 días) y azitromicina (500 mg en día 1 y 250 mg en los días 2 a 5); ocho pacientes tenían comorbilidades significativas. En el momento del inicio del tratamiento, 10 de cada 11 tenían fiebre y recibieron oxigenoterapia nasal. En cinco días, un paciente falleció y dos fueron transferidos a la UCI. En un paciente, hidroxiclороquina y azitromicina se suspendieron después de cuatro días debido a una prolongación del intervalo QT del ECG. La PCR aún era positiva para el ARN del SARS-CoV2 en ocho de 10 pacientes en los días 5 a 6 después del inicio del tratamiento.

A este respecto, es recomendable extremar la precaución, especialmente en pacientes con afecciones médicas crónicas (por ejemplo, insuficiencia renal, enfermedad hepática) o que reciben medicamentos que pueden aumentar el riesgo de arritmias. Es recomendable esperar a que esta estrategia terapéutica se valide en el marco de ensayos clínicos controlados¹³.

Acceso

El acceso para los pacientes que ya tomaban previamente cloroquina o hidroxiclороquina por enfermedades crónicas no relacionadas con COVID-19 seguirá realizándose en el ámbito ambulatorio. Para asegurar un stock de medicamentos para estos pacientes, las autoridades de las CCAA en materia de la prestación farmacéutica han puesto en marcha un sistema de control para garantizar las dispensaciones de continuación en pacientes crónicos bajo las indicaciones autorizadas, fuera de los hospitales.

Para no poner en riesgo el suministro a estos pacientes, los tratamientos relacionados con COVID-19 se dispensarán en los hospitales y todo el suministro a hospitales se gestiona a través de la aplicación de medicamentos especiales, controlando así la distribución.

- Las solicitudes de los hospitales incluirán, en una única solicitud semanal (de una de las presentaciones), el número de envases necesarios para el tratamiento de pacientes ingresados en el hospital o en centros donde se está prestando asistencia a estos pacientes bajo su dependencia, así como el número de envases dedicados para ensayos clínicos autorizados. A estos efectos, se recuerda que con un envase de 30 comprimidos (hidroxiclороquina) o 50 comprimidos (cloroquina) pueden tratarse más de un paciente.
- Es necesario recordar la necesidad de no almacenar por encima de las necesidades.

¹¹ Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. In Press.

¹² Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine et Maladies Infectieuses*. [Published online March 30, 2020.] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub>

¹³ En la UE y en España ya se han iniciado diversos ensayos clínicos con esta molécula. Pueden consultarse en el siguiente enlace: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

- Entendiendo que muchos de los tratamientos se limitarán a duraciones cortas, para aquellos pacientes que por su gravedad requieran más días de tratamiento (hasta un máximo de 10 días), el servicio de farmacia puede proporcionar la medicación del stock del que disponga. En la semana posterior, justificará esos tratamientos adicionales al hacer la nueva solicitud.

Dosis Adultos

Inicialmente tratar durante 5 días, según la gravedad del paciente (duración máxima de 10 días).

Hidroxicloroquina sulfato:

- Día 1: Hidroxicloroquina sulfato 400 mg (dos comprimidos) cada 12h;
- Días 2º-5º: Hidroxicloroquina sulfato 200 mg (un comprimido) cada 12h desde el 2º al 5º día.

Cloroquina Fosfato^{6,14,15,16,17}:

- Día 1: 620 mg de cloroquina base (4 comprimidos) seguido de una dosis de 310 mg cloroquina base (dos comprimidos) a las 12 horas;
- Días 2º-5º: 310 mg de cloroquina base (dos comprimidos) cada 12 horas.

NOTA cloroquina fosfato: Teniendo en cuenta el elevado volumen de distribución y las características cinéticas de la cloroquina, se recomienda una dosis inicial de carga.

Dosis Pediátricas

No está establecida dosis en el caso de infección por SARS-CoV-2. Inicialmente tratar durante 5 días, según la gravedad del paciente (duración máxima de 10 días). Debido al elevado volumen de distribución de la hidroxicloroquina se plantea la necesidad de administrar una dosis de carga en todos los casos, para lograr niveles efectivos rápidamente. Por ello, y para no aumentar toxicidad se considera adecuado emplear la misma dosis por kg de peso en todos los tramos de edad. Si se mantiene más de 5 días, monitorizar ECG.

- Dosis de carga: hidroxicloroquina sulfato 6,5 mg/kg/ dosis cada 12 horas (máximo 400 mg/dosis);
- Mantenimiento: hidroxicloroquina sulfato 6,5 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máximo 400 mg/día), 4 días más.

Para ajustar la dosis, se debe solicitar al servicio de farmacia la elaboración de fórmula magistral para garantizar el correcto manejo del paciente y motivos de seguridad.

¹⁴ Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020 Feb 20; 43(0):E019.ZJ.

¹⁵ Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Disponible en: <http://www.simit.org/medias/1569-covid19-vademecum-13-03-202.pdf>

¹⁶ Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB). [Drug treatment options in patients with COVID-19 (infections with SARS-CoV-2)]. Disponible: <https://swab.nl/nl/covid-19>

¹⁷ Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 323 (1): 264-268. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085

NOTA IMPORTANTE: Las dosis están referidas a hidroxiclороquina sulfato. Según la ficha técnica de Dolquine, 200 mg de hidroxiclороquina fosfato equivalen a 155 mg de hidroxiclороquina base.

Precauciones de uso y reacciones adversas

La hidroxiclороquina puede prolongar el intervalo QT del ECG, por lo que se debe de extremar la precaución en pacientes con síndrome congénito de intervalo QT largo, desequilibrio hidroelectrolítico no corregido, cardiopatía o en tratamiento simultáneo con medicamentos que pueden alargar el intervalo QT del ECG. Si el tratamiento con hidroxiclороquina se prolonga más de 5 días, se debería realizar un ECG, especialmente si concurre alguna de las circunstancias especificadas anteriormente.

No se recomienda su uso en pacientes con déficit de la glucosa-6-fosfato-desidrogenasa, por el riesgo de aparición de anemia hemolítica.

Durante el tratamiento, son frecuentes los trastornos digestivos como náuseas, vómitos y diarrea. Puede producir trastornos oculares (reversibles tras interrumpir el tratamiento de forma temprana), trastornos neuropsiquiátricos, pérdida del apetito y de peso. Entre otras reacciones adversas descritas cabe destacar la hipoglucemia, discrasias sanguíneas, cefalea, sordera, acúfenos, alteración de la función hepática y fotosensibilidad. El tratamiento podría exacerbar los cuadros de porfiria y miastenia gravis.

Tocilizumab (TCZ)

Es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citoquinas asociado al tratamiento con CART.

El 3 de marzo de 2020, tocilizumab (TCZ) se incluyó en el séptimo plan actualizado de diagnóstico y tratamiento para SARS-CoV-2 emitido por la Comisión Nacional de Salud de China. Alrededor de 500 pacientes con SARS-CoV-2 han sido tratados con TCZ en Wuhan. Sin embargo, TCZ no ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país, y en la actualidad, no existe evidencia clínica sólida con respecto a la seguridad y la eficacia de TCZ en el tratamiento de SARS-CoV-2.

Hay 3 estudios llevados a cabo por investigadores en China que se han iniciado para explorar la eficacia y seguridad de TCZ para el tratamiento de pacientes con neumonía por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2).

El ensayo más grande (N = 188) se inició tras observar los resultados de 21 pacientes con neumonía grave o crítica que fueron tratados con TCZ más medicación estándar¹⁸.

La Sociedad Española de Reumatología ha emitido una nota informativa sobre el uso de tocilizumab y eculizumab para el tratamiento de SARS-CoV-2¹⁹.

En la UE y en España ya se han iniciado diversos ensayos clínicos con esta molécula. Pueden consultarse en el siguiente enlace: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

Acceso

La solución para perfusión queda reservada para los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, para asegurar el suministro del resto de formas farmacéuticas para las indicaciones en las que los medicamentos están autorizados, la AEMPS hará una distribución controlada de tocilizumab en todas sus presentaciones a través de la aplicación de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales:

- ROACTEMRA 162 mg solución inyectable en pluma precargada
- ROACTEMRA 162 mg solución inyectable en jeringa precargada
- ROACTEMRA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión

Para facilitar el acceso en los hospitales, las solicitudes seguirán las siguientes indicaciones:

- Las solicitudes de los hospitales incluirán, en una única solicitud, todos los pacientes identificados y el número de envases necesarios.
- Recomendamos reservar la pluma y jeringa precargada para las indicaciones autorizadas en su ficha técnica, por lo que los pacientes deben ser incluidos en la solicitud identificados con una indicación diferente de SARS-CoV-2.
- Recordamos la recomendación de que los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con tocilizumab con la presentación concentrado para solución para perfusión sean cambiados a presentaciones de administración subcutánea en jeringa o pluma precargada, para poder reservar esta presentación para los pacientes con infección por SARS-CoV-2 con el fin de maximizar este stock.

¹⁸ (Xiaoling Xu et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>)

¹⁹ Disponible en: <https://www.ser.es/nota-informativa-sobre-el-uso-de-tocilizumab-y-eculizumab-para-el-tratamiento-de-covid-19/>

La AEMPS recuerda que el stock no distribuido es limitado. En este sentido, se hace un llamamiento a no almacenar por encima de las necesidades y ajustar el tratamiento a grupos de pacientes que, en ausencia de otra evidencia, estén más graves.

Dosis Adultos

Administración a dosis fijas de acuerdo al siguiente esquema de tratamiento:

- Pacientes con peso ≥ 75 kg: **dosis única** de 600 mg.
- Pacientes con peso < 75 kg: **dosis única** de 400 mg.

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

Dosis Pediátricas

Está en investigación y se ha planteado como posible tratamiento en pacientes graves. No hay datos en menores de 2 años.

- < 30 kg 12 mg/kg/iv (diluir hasta 50 ml con SF y administrar en 1 hora)
- ≥ 30 kg: 8 mg/kg/iv (diluir hasta 100 ml con SF y administrar en 1 hora).

Se empleará una dosis única. Excepcionalmente, y en tanto existe una evidencia como la que se está generando en adultos, si hay una respuesta favorable, se puede valorar una segunda infusión a las 12 horas desde la primera infusión. En el único paciente pediátrico tratado hasta la fecha se ha pautado a 8 mg/kg/iv a pesar de pesar menos de 30 kg.

Consejos de preparación y administración

Tocilizumab se prepara diluido en 50 o 100 ml según dosis de SF para administrar IV en 1 hora. Tocilizumab diluido es estable a 30°C durante 24 horas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.

Pacientes candidatos a tratamiento con tocilizumab

El tratamiento con tocilizumab es el primero con el que se ha intentado frenar la fase inflamatoria de la infección por SARS-CoV-2 por lo que, en ausencia de los resultados de ensayos clínicos, es con el que más experiencia se cuenta. La compañía está intentando incrementar su capacidad de producción, pero, por el momento, la disponibilidad sigue siendo limitada. No obstante, el número de moléculas con las que potencialmente se puede tratar de inhibir la cascada inflamatoria que produce el virus en el pulmón se está incrementando, tanto en ensayos clínicos como en su disponibilidad como uso compasivo.

Por lo tanto, la AEMPS recomienda que –en la medida de lo posible- el tratamiento con este medicamento se adelante a aquellas fases de la enfermedad en las que resulta más probable que frenar la cascada inflamatoria tenga un efecto sobre la necesidad de ventilación.

Los criterios propuestos previamente eran:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2);
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score ≥ 3 en la escala COVID respiratory severity scale);
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o score ≥ 3 en la escala SOFA);
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave. En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 1500 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento. En el caso de los pacientes pediátricos, se requiere la presencia de niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml) (en alternativa elevados niveles de dímero-D (> 400 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento).
- Paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI.

En la medida de lo posible, la recomendación sería adelantarse a este punto, lo que incrementará la demanda de tocilizumab. Sin embargo, se considera aceptable habida cuenta del incremento futuro en su disponibilidad, la existencia de alternativas como los inhibidores JAK u otros Anti IL-6, y la percepción de los clínicos de un efecto significativo en estas fases más tempranas.

Sigue sin ser recomendable el uso de tocilizumab en caso de:

- Valores de AST/ALT superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad;
- Neutrófilos < 500 células/mm³;
- Plaquetas < 50.000 células/mm³;
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2;
- Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico;
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal;
- Infección cutánea en curso (por ejemplo, piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico).

Sarilumab

Es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Las presentaciones disponibles son:

- Kevzara 150 mg solución inyectable en pluma precargada
- Kevzara 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
- Kevzara 200 mg solución inyectable en pluma precargada

En estos momentos no hay datos del uso de Sarilumab en pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2. 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), en estos momentos se está explorando si el uso de otros anti IL-6, como sarilumab, puede reducir la morbilidad / mortalidad de la neumonía por SARS-CoV-2. En estos momentos ya existen ensayos clínicos en marcha en España y la Unión Europea.

Acceso

Para asegurar el suministro del medicamento para las indicaciones en las está autorizado, la AEMPS hará una distribución controlada de sarilumab en todas sus presentaciones a través de la aplicación de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales. En la actualidad no hay sarilumab disponible para el tratamiento de pacientes con COVID-19 fuera de los ensayos clínicos.

En base a la escasa experiencia disponible, se facilita la siguiente información que será ampliada en los próximos días

Dosis Adultos

200 o 400 mg IV en una única infusión.

Dosis Pediátrica

No hay dosis establecidas en niños. De acuerdo a FT, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Sarilumab IV en menores de 2 años.

El uso de Sarilumab en población pediátrica se valorará de forma individualizada, atendiendo a factores de riesgo. La dosis y pauta (intervalo) de administración en el caso de pacientes pediátricos en situación grave por SARS-CoV-2 debe seguir la pauta dada para los pacientes adultos.

Consejos de Preparación y administración

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

Reacciones adversas

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

Ruxolitinib (RXT)

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.

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 citoquinas 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.

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.

Acceso

Las presentaciones disponibles comercialmente son:

- Jakavi 10 mg comprimidos
- Jakavi 15 mg comprimidos
- Jakavi 20 mg comprimidos
- Jakavi 5 mg comprimidos

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

En la aplicación de medicamentos en situaciones especiales se encuentra toda la información necesaria para solicitar el uso compasivo para la presentación de Jakavi 5 mg comprimidos. El resto quedan reservadas para las indicaciones en las que los medicamentos están autorizados y se podrán solicitar por los cauces habituales.

Para facilitar el acceso compasivo en los hospitales, las solicitudes seguirán las siguientes indicaciones: Las solicitudes de los hospitales incluirán, en una única solicitud, todos los pacientes identificados y el número de envases necesarios. A estos efectos, se recuerda que cada envase de Jakavi contiene 56 comprimidos de 5 mg. Un paciente necesita un total de 28 comprimidos, por lo que cada envase sirve para dos pacientes.

La AEMPS recuerda que el stock no distribuido es limitado. En este sentido, se hace un llamamiento a no almacenar por encima de las necesidades y ajustar el tratamiento a grupos de pacientes que, en ausencia de otra evidencia, estén más graves

Dosis Adultos

5 mg dos veces al día durante 14 días

Dosis Pediátrica

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

Consejos de Preparación y administración

RXT se administra por vía oral, con o sin comida.

La ficha técnica aprobada por la FDA (<https://www.jakafi.com/pdf/prescribing-information.pdf>), incluye la siguiente información para los pacientes que no pueden ingerir los comprimidos:

RXT se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (calibre 8 Fr o más) de la siguiente manera:

- 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 de RXT con la administración de nutrición enteral.

Precauciones de uso y reacciones adversas

No es necesario un ajuste de dosis específico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis recomendada.

Al administrar RXT junto con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de CYP3A4 y CYP2C9 (fluconazol) la dosis de ruxolitinib se debe reducir un 50%.

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente fueron trombocitopenia, neutropenia y anemia. Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hematomas (21,3%), mareo (15,3%) y cefalea (14,0%). Los pacientes tratados con RXT han sufrido infecciones graves bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virales y otras infecciones oportunistas.

Pacientes candidatos a uso compasivo con ruxolitinib

Los criterios propuestos son:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2);
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score ≥ 3 en la escala COVID respiratory severity scale);
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o score ≥ 3 en la escala SOFA);
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave. En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 1500 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento. En el caso de los pacientes pediátricos, se requiere la presencia de niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml) (en alternativa elevados niveles de dímero-D (> 400 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento).
- Paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI.

No se recomienda el uso de RXT en caso de:

- Neutrófilos < 500 células/mmc;
- Plaquetas < 50.000 células/mmc;
- Hemoglobina < 80 g/L (PV)



MINISTERIO
DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2;
- Tratamiento con fluconazol > 200 mg/día
- Embarazo
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Jakavi contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Siltuximab (STX)

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).

Las presentaciones disponibles son:

- SYLVANT 100mg polvo para concentrado para solución para perfusión
- SYLVANT 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión (esta presentación no se encuentra comercializada en España; los envases proceden de UK/USA)

Se han publicado los resultados de un estudio observacional de casos y controles con STX en pacientes con COVID-19 y que desarrollaron complicaciones respiratorias graves²⁰. Este estudio presenta una recopilación de datos y el análisis de una serie de 25 pacientes tratados en un programa de uso compasivo con STX 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.

Acceso

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

En la aplicación de medicamentos en situaciones especiales se encuentra toda la información necesaria para solicitar el uso compasivo para la presentación de SYLVANT 100 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Se debe garantizar, en cualquier caso, stock suficiente para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Castleman.

Para facilitar el acceso compasivo en los hospitales, las solicitudes seguirán las siguientes indicaciones:

- Las solicitudes de los hospitales incluirán, en una única solicitud, todos los pacientes identificados y el número de envases necesarios. A estos efectos, se recuerda que cada envase de Sylvant contiene 100 o 400 mg de siltuximab polvo para concentrado para solución para perfusión. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml, en ambos casos.

²⁰ Pre-publication online in www.medrxiv.org. Anticipated on press Release 18th 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

- Según la posología recomendada, en caso de que los valores de Proteína C Reactiva (PCR) no se reduzcan un paciente necesitará varias dosis. En este sentido, se deberán solicitar los viales necesarios para cubrir, como máximo, las posibles 3 primeras dosis por paciente. Para aquellos pacientes que no logren reducir los valores de PCR dentro de los valores establecidos con las 3 primeras dosis, el servicio de farmacia solicitará nuevos envases para estos pacientes en la solicitud del día siguiente, justificando esos tratamientos adicionales al hacer la nueva solicitud (dosis 4ª o 5ª).

La AEMPS recuerda que el stock no distribuido es limitado. En este sentido, se hace un llamamiento a no almacenar por encima de las necesidades y ajustar el tratamiento a grupos de pacientes que, en ausencia de otra evidencia, estén más graves

Dosis Adultos

No existe ninguna pauta recomendada para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. La siguiente recomendación se basa en los datos de seguridad de STX y en los datos preliminares del estudio observacional arriba mencionado. RXT se administrará de acuerdo al siguiente esquema de tratamiento:

- 1ª dosis de STX a 11 mg/kg durante 1 hora, en perfusión intravenosa.
- 2ª dosis de STX a 11 mg/kg durante 1 hora, en perfusión intravenosa, administrada 12 horas después de la primera infusión, si la PCR no disminuye.
- 3ª dosis de STX a 11 mg/kg durante 1 hora, en perfusión intravenosa, administrada 24 horas después de la segunda infusión, si la PCR no ha disminuido al 90% de su valor inicial o no se ha alcanzado una mejoría clínica significativa.
- Es recomendable monitorizar la PCR cada 8 horas durante las primeras 24 horas 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 reducción del 90% del valor de la PCR se recomienda la suspensión del tratamiento.

Dosis Pediátrica

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

Consejos de Preparación y administración

Cada vial de 100 mg se debe reconstituir con 5,2 ml de agua para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.

Cada vial de 400 mg se debe reconstituir con 20 ml de agua para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.

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.

Precauciones de uso y reacciones adversas

Los EA más frecuentes descritos para STX son 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.

Pacientes candidatos a uso compasivo con siltuximab

Los criterios propuestos son:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2);
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score ≥ 3 en la escala COVID respiratory severity scale);
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o score ≥ 3 en la escala SOFA);
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave. En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 1500 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento. En el caso de los pacientes pediátricos, se requiere la presencia de niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml) (en alternativa elevados niveles de dímero-D (> 400 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento).
- Paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI.

No se recomienda el uso de STX en caso de:

- Pacientes con VIH, Virus Herpes Humano, Virus de Epstein-Barr, tuberculosis u otra infección respiratoria no relacionada con SARS-CoV-2
- Neutrófilos $\leq 1.0 \times 10^9$ /L;
- Plaquetas $\leq 50 \times 10^9$ /L
- Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad
- Bilirrubina total ≥ 2.0 veces el límite superior de la normalidad
- Embarazo y lactancia

Interferón Beta-1B (IFNb)

Las presentaciones disponibles son:

- BETAFERON 250 mcg/ml polvo y disolvente para inyectable
- EXTAVIA 250 mcg/ml polvo y disolvente para inyectable

Algunas observaciones clínicas en humanos y animales han mostrado que la infección por el MERS-CoV está mediada por la replicación del virus y por la respuesta inflamatoria del hospedador²¹. Esto condujo al estudio de los dos tipos de interferones (1 y 2), que mostraron actividad *in vitro*.

El estudio MIRACLE (NCT02845843) en Arabia Saudí se inició para valorar la combinación de INFb con LPV/r. Un estudio *in vitro* más reciente indica que el INFb no ve potenciado su efecto en combinación con LPV/rtv²². 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.

Acceso

El stock disponible en estos momentos no permite garantizar unidades suficientes para todos los pacientes, con lo que es necesario llevar a cabo una distribución equilibrada y controlar los stocks con el fin de reservar las unidades disponibles a aquellos pacientes que estén en tratamiento con interferón para sus indicaciones autorizadas.

En la actualidad no hay INFb disponible para el tratamiento de pacientes con COVID-19 fuera de los ensayos clínicos.

Dosis Adultos

Dosis: 250 microgramos administrados por vía subcutánea cada 48 h durante 14 días.

Consejos de Preparación y administración

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

Reacciones adversas/precauciones

Fiebre, cefalea, hipertensión, miastenia, rash, náusea, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgia, síndrome pseudogripal.

Evitar uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión grave.

²¹ (Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 1 2019 coronavirus. Antimicrob. Agents Chemotherdoi:10.1128/AAC.00399-20. Accepted Manuscript Posted Online 9 March 2020

²² Sheahan TP et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6)

Interferón Alfa-2B

Las presentaciones disponibles son:

- INTRON A 10 millones de UI/mL solución inyectable o para perfusión

En línea con lo expuesto para el IFNb, hay otro ensayo clínico que se ha iniciado en China donde se evaluará en pacientes hospitalizados con SARS -CoV -2 (ChiCTR2000029308).

Acceso

El stock disponible en estos momentos no permite garantizar unidades suficientes para todos los pacientes, con lo que es necesario llevar a cabo una distribución equilibrada y controlar los stocks con el fin de reservar las unidades disponibles a aquellos pacientes que estén en tratamiento con interferón para sus indicaciones autorizadas.

En la actualidad no hay Interferón Alfa-2B disponible para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Dosis Adultos

5 millones de unidades agregando 2 mL de suero estéril, dos veces al día inhalado. Nebulización con interferón- α 2b 100.000–200.000 UI/kg para casos leves, y 200.000–400.000 UI/kg para casos graves, dos veces al día durante 5–7 días.

Dosis Pediátrica

Nebulización de 100.000-200.000 UI/kg para casos leves; 200.000-400.000 UI/kg en casos graves, dos veces / día durante 5-7 días

Consejos de Preparación y administración

En España no hay comercializada ninguna presentación para inhalación. Se deberá utilizar la presentación para perfusión. 5 millones U agregando 2 ml de suero estéril.

Principales reacciones adversas/precauciones

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.

Otros Tratamientos en investigación para los cuales no existe ningún tipo de evidencia por el momento

Los medicamentos que se comentan 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. En estos momentos, su eficacia y seguridad se está evaluando en distintos 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 (0.11–0.71, 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.

APN01. Es un análogo de la enzima convertidora de angiotensina 2 de naturaleza recombinante humana (rhACE2) que está estudiándose para el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo y la hipertensión arterial pulmonar. Algunas referencias indican que hay evidencia preliminar procedente de un ensayo clínico en China en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2. Sin embargo, el estado del estudio indica que está suspendido (*Clinical Trials.gov* - NCT04287686) y no se dispone de la información original.

Baricitinib. Baricitinib es un inhibidor de Jak1 / Jak2 actualmente comercializado para el tratamiento de otras enfermedades. Por su mecanismo de acción, podría reducir la tormenta de liberación de citoquinas inflamatorias al inhibir la vía jak1 / jak2. Estas dos quinasas que inician la transducción de señal iniciada por la unión de la IL-6 a su receptor y también están implicadas en la transducción de la señal de otras citoquinas tanto proinflamatorias (IFN α e IFN γ) así como citoquinas antiinflamatorias (IL-10). Podrá por tanto tener un potencial papel para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar. Baricitinib, además podría reducir la endocitosis viral mediada por el receptor al inhibir la cinasa AAK1. Sin embargo, estas conclusiones se basan en datos preclínicos y por tanto es necesario generar evidencias en el contexto de ensayos clínicos.

Colchicina. La 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 β 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.

Darunavir/cobicistat. Es una combinación a 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*²³ 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). La AEMPS considera que no hay razones para su uso fuera de ensayos clínicos

Ecuzumab. 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. En esta hipótesis se apoyaría un potencial papel de ecuzumab para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar grave y, en última instancia, mejorar la probabilidad de supervivencia. Sin embargo, estas conclusiones se basan en datos preclínicos.

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 ensayo clínico abierto²⁴ que incluyó dos brazos de tratamiento en pacientes con SARS-CoV-2 (favipiravir y lopinavir/ritonavir), el brazo de favipiravir mostró mejores resultados que el brazo de referencia en términos de progresión de la enfermedad y en valores de aclaramiento viral.

Imatinib. El imatinib es un agente antitumoral oral que inhibe la actividad de algunas tirosín kinasas. Además de la actividad antitumoral, ha mostrado propiedades antivirales que juegan un papel inhibitorio *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 IMP α / β 1, 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 administración²⁵. 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.

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

²³ Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.inj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>

²⁴ Qingxian Cai et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 6 (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>

²⁵ 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>

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 coronavirus²⁶. Sin embargo, estas conclusiones se basan en datos preclínicos y por tanto es necesario generar evidencias en el contexto de ensayos clínicos.

REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron). Es una combinación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína espicular de superficie presente en los coronavirus. Se encuentran 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 clínicos en marcha.

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 γ , 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.

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 Lopinavir/Ritonavir, carrimicina y clorhidrato de bromhexina. En *Clinical Trials.gov* hay cinco ensayos que incluyen arbidol tanto en monoterapia (NCT04260594) como en combinación (NCT04252885, NCT04273763, NCT04261907, NCT04286503).

²⁶ 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: 8-13.