

Tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2

Recomanacions de tractament farmacològic de pacients adults amb infecció per SARS-CoV-2 a l'àmbit SISCAT

Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

Versió 1, de 23 d'abril de 2020

Document sotmès a variacions en funció de les recomanacions oficials del Ministeri de Sanitat i de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i a l'aparició de noves evidències o modificacions locals.

Aquest document ha estat elaborat per:**Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2:**

- *Josep Maria Miró Meda, Malalties infeccioses, Hospital Universitari Clínic;*
- *Antoni Sisó Almirall, Medicina familiar i comunitària, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra;*
- *Miquel Pujol Rojo, Malalties infeccioses, Hospital Universitari de Bellvitge;*
- *Benito Almirante Grajera, Malalties infeccioses, Hospital Universitari Vall d'Hebron;*
- *Manel Ramos Casals, Medicina Interna, Hospital Clínic de Barcelona;*
- *Concepción Cañete Ramos, Pneumologia, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi;*
- *Manel Borrell Muñoz, Medicina familiar i comunitària, EAP Sarrià Vallvidrera Les Planes;*
- *Anna Carreras Molas, Medicina de Urgències, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol;*
- *Mireia Puig Capmany, Medicina de Urgències, Hospital de Sant Pau i la Santa Creu;*
- *Jaume Benavent Areu, Medicina familiar i comunitària, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra i Àrea Assistencial CatSalut;*
- *Marco Inzitari, Geriatria i Gerontologia, Parc Sanitari Pere Virgili;*
- *Lluís Campins Bernadàs, Farmàcia Hospitalària, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme;*
- *Roger Paredes Deiros, Malalties infeccioses, Hospital Germans Trias i Pujol;*
- *Joan Ramon Masclans Enviz, Medicina intensiva, Hospital del Mar;*
- *Caridad Pontes Garcia, Farmacologia Clínica, Gerència del medicament CatSalut;*
- *Antoni Vallano Ferraz, Farmacologia Clínica, Gerència del medicament CatSalut.*

Programa d'harmonització farmacoterapèutica, Gerència del Medicament. Àrea Assistencial – Servei Català de la Salut

Índex

1	Context	4
2	Resum de les recomanacions de tractament en l'àmbit SISCAT	6
3	Informació sobre els tractaments utilitzats	9
3.1	Tractament simptomàtic.....	9
3.2	Tractament amb hidroxicloroquina	10
3.3	Tractament amb lopinavir/ritonavir	11
3.4	Tractament amb remdesivir	11
3.5	Tractament amb tocilizumab.....	12
3.6	Tractament antibiòtic	13
4	Altres consideracions importants	13
4.1	Criteris de fragilitat per a la presa de decisions en persones grans	13
4.2	Profilaxi antitrombòtica	14
4.3	Tractament amb corticosteroides sistèmics	17
4.4	Notes informatives d'especial interès.....	17
5	Assaigs clínics en curs.....	19
6	Bibliografia:.....	20
7	Annex: Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments.....	22

1 Context

Per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2, actualment no hi ha assaigs clínics controlats concloents que permetin realitzar recomanacions basades en l'evidència. Als països afectats per aquesta pandèmia s'estan duent a terme nombrosos estudis que es comuniquen constantment, en ocasions en revistes científiques, però sovint mitjançant comunicacions preliminars no revisades per parells, en proves prèvies a publicació o fins i tot en comunicacions lliures en forma de notes de premsa o en xarxes socials. En aquest context, la presa de decisions s'ha de basar en la millor informació disponible, en les recomanacions de societats i grups d'experts, i en la experiència clínica adquirida en el tractament de la malaltia.

Per a l'elaboració d'aquest document la referència clau són els [documents tècnics del Ministeri de Sanitat](#) per al Maneig clínic de pacients amb malaltia pel nou coronavirus (COVID-19), les [disposicions i consideracions sobre els tractaments disponibles de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris](#), i els [documents per a professionals del CatSalut](#) sobre coronavirus SARS-CoV-2.

D'altra banda, la constitució de la Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la Infecció per SARS-CoV-2 del CatSalut permet incloure en aquest document la valoració de l'evidència disponible, la perspectiva assistencial i l'experiència clínica acumulada en el transcurs de l'epidèmia en el nostre context.

L'objectiu d'aquest document és resumir les recomanacions per al maneig i tractament farmacològic dels pacients amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2 i fer-ne una actualització freqüent en base a l'aparició de novetats científiques i tenint en compte el context d'incertesa terapèutica de la malaltia. Així mateix, també s'inclou informació pràctica pel maneig dels medicaments per als professionals sanitaris i les notificacions relacionades amb els medicaments que s'han realitzat en el context d'aquesta epidèmia.

Aquest document substitueix els dos documents publicats anteriorment sobre recomanacions de tractament, tractament de la pneumònia per SARS-CoV-2 (última versió del 31 de març de 2020) i tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en l'àmbit extrahospitalari (versió del 31 de març de 2020).

Cal considerar que les pautes reflectides en aquest document s'hauran d'adaptar de manera individualitzada en funció de les característiques, edat i comorbiditats del pacient i que cal aplicar el judici clínic a la individualització del tractament. És necessari fer una valoració acurada dels beneficis potencials dels tractaments, encara desconeguts, i dels riscos associats als medicaments, i sempre considerar les característiques del pacient en quant a morbiditat de base i factors de risc.

Així, pot estar justificada una actitud terapèutica empírica més intensa en els pacients que tenen una malaltia més greu, a diferència dels casos més lleus, on el millor pronòstic redueix la magnitud del benefici esperat, o dels pacients més fràgils i amb comorbiditats, més vulnerables a les reaccions adverses dels medicaments.

En l'entorn actual d'incertesa en l'ús dels tractaments, és clau notificar les sospites de reaccions adverses relacionades amb els medicaments que s'estan utilitzant, així com consultar les notificacions que s'hagin realitzat als centres de farmacovigilància.

A més, seria recomanable que totes les intervencions terapèutiques fora de les recomanacions oficials i sense evidència prèvia s'inscriguessin en protocols de recerca. En aquest sentit, des de l'AEMPS s'anima a realitzar assaigs clínics per generar coneixement dels medicaments utilitzats en el tractament de persones afectades per SARS-CoV-2 dels quals encara no es disposa d'evidència científica robusta. Per aquest motiu, posa a disposició les adreces de correu electrònic següents: innov_spain@aemps.es o ascina@aemps.es. La Gerència del Medicament del CatSalut (harmonitzacioMHDA@catsalut.cat) s'ofereix com a suport per a l'elaboració de protocols de recerca i facilitar el contacte amb l'Agència Espanyola de Medicaments per a la seva posta en marxa.

Finalment, en aquesta situació de canvi constant, les recomanacions d'aquest document queden subjectes a la publicació de noves evidències i a les modificacions dels protocols d'organització sanitària i d'atenció als malalts amb COVID-19 del sistema sanitari de Catalunya.

2 Resum de les recomanacions de tractament en l'àmbit SISCAT

Consideracions generals

Actualment hi ha manca d'evidències per al maneig d'aquests pacients.

En pacients amb infecció o sospita d'infecció per coronavirus SARS-CoV-2, cal fer tractament simptomàtic, associat a la intensificació de les mesures d'higiene i a la hidratació (vegeu l'apartat 3.1 Tractament simptomàtic).

El tractament antibiòtic només està recomanat si se sospita de sobreinfecció bacteriana (vegeu l'apartat 3.6 Tractament antibiòtic).

Els tractaments específics per a la COVID-19 requereixen confirmació diagnòstica de pneumònia i confirmació d'infecció per coronavirus SARS-CoV-2 per PCR o test ràpid. A la taula de la pàgina següent es descriuen els medicaments recomanats segons la gravetat de la pneumònia.

Malgrat el tractament de la pneumònia confirmada requereix en general d'ingrés hospitalari, en alguns casos pot ser necessari iniciar o continuar el tractament farmacològic de la pneumònia per SARS-CoV-2 en l'entorn extrahospitalari.

Es recomana consultar els annexes d'aquest document per informació sobre la posologia, les precaucions i les interaccions dels medicaments.

Es recomana consultar també el document Algoritmes de tractament dels pacients amb infecció per SARS-CoV-2, amb un resum gràfic de les recomanacions exposades en el present document, i el document Recull de l'evidència del tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2, amb la informació tabulada dels estudis consultats per a la seva elaboració.

Fàrmacs per al tractament específic de pacients adults amb pneumònia per coronavirus SARS-CoV-2 confirmada.

Quadre clínic	Tractament de preferència i pauta (dispensació exclusiva a l'àmbit hospitalari)	Consentiment	Comentaris (vegeu l'annex 1)
Pneumònia lleu (presència d'infiltrat a radiografia de tòrax, freqüència respiratòria < 20, SaO ₂ > 95%)	Hidroxicloroquina sulfat: 400mg/12h el primer dia seguit de 200 mg/ 12h els 4 dies següents. Durada de 5 dies.	Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE en una única sol·licitud setmanal. Registre a història clínica. Valorar protocol de recerca.	Requereix ajustament de dosi segons funció renal. Cal disposar d'un ECG basal i si QT allargat no iniciar tractament.. Monitorar amb ECG quan es combina amb lopinavir/ritonavir. Antibioteràpia ^a empírica si se sospita coinfecció o sobreinfecció bacteriana.
Pneumònia moderada (alteració radiològica amb infiltrats pulmonars i CURB65 ≤ 2 i SaO ₂ ≥ 90%)	Hidroxicloroquina sulfat [#] : 400mg/12h el primer dia seguit de 200 mg/ 12h els 4 dies següents. Durada de 5 dies.	Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE en una única sol·licitud setmanal. Registre a història clínica. Valorar protocol de recerca.	Requereix ajustament de dosi segons funció renal. Cal disposar d'un ECG basal i si QT allargat no iniciar tractament.. Monitorar amb ECG quan es combina amb lopinavir/ritonavir. Antibioteràpia ^a empírica si se sospita coinfecció o sobreinfecció bacteriana.
	±Lopinavir/ritonavir: dos comprimits/12h via oral. Durada màxima recomanada: 14 dies.	Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE en una única sol·licitud del nombre d'envasos en funció dels pacients identificats. Registre a història clínica.	No se'n recomana l'ús sistemàtic en pacients fràgils o amb comorbiditats*
Pneumònia greu (Fallada de més d'un òrgan o CURB65 > 2 i SaO ₂ < 90% o freqüència respiratòria ≥ 30) (continua pàg següent)	Hidroxicloroquina sulfat [#] : 400mg/12h el primer dia seguit de 200 mg/ 12h els 4 dies següents. Durada de 5 dies.	Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE en una única sol·licitud setmanal. Registre a història clínica. Valorar protocol de recerca.	Requereix ajustament de dosi segons funció renal. Cal disposar d'un ECG basal i si QT allargat no iniciar tractament. Monitorar amb ECG quan es combina amb lopinavir/ritonavir. Antibioteràpia ^a empírica si se sospita coinfecció o sobreinfecció bacteriana.

Quadre clínic	Tractament de preferència i pauta (dispensació exclusiva a l'àmbit hospitalari)	Consentiment	Comentaris (vegeu l'annex 1)
<p>(continua)</p> <p>Pneumònia greu (Fallada de més d'un òrgan o CURB65 > 2 i SaO₂ < 90% o freqüència respiratòria ≥ 30)</p>	<p>±Lopinavir/ritonavir: dos comprimits/12h via oral. Durada màxima recomanada: 14 dies.</p>	<p>Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE en una única sol·licitud del nombre d'envasos en funció dels pacients identificats. Registre a història clínica.</p>	<p>No se'n recomana l'ús sistemàtic en pacients fràgils o amb comorbiditats*</p>
	<p>±Tocilizumab: segons pes ≥75 kg dosi única de 600 mg < 75 kg una dosi única de 400 mg.</p> <p>Excepcionalment es pot valorar una segona infusió a les 12 hores des de la primera infusió segons els paràmetres analítics del pacient</p>	<p>Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE en una única sol·licitud del nombre d'envasos en funció dels pacients identificats. Registre a la història clínica.</p>	<p>El tractament amb tocilizumab s'hauria d'iniciar en aquelles fases de la malaltia on frenar la cascada inflamatòria tingui efecte sobre la necessitat de ventilació.***</p> <p>Els criteris d'exclusió proposats per l'AEMPS són: AST/ALT amb valors superior a 5 cops el nivells de la normalitat, neutròfils < 500 cel/mmc, plaquetes < 50.000 cel/mmc, sèpsia augmentada per altres patògens diferents al COVID-19, presència de comorbiditats de mal pronòstic, diverticulitis complicada o perforació intestinal i infecció cutània en curs.</p>
	<p>±Remdesivir**: dosi de càrrega 200 mg/iv seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/ iv des del dia 2 al 10. Durada de 10 dies.</p>	<p>Medicament en investigació, no autoritzat a Europa. Requereix consentiment informat per escrit. Accés per assaig clínic o via MSE – ús compassiu*.</p>	<p>Criteris d'exclusió de l'assaig 2020-000841-15 son: ALT o AST > 5 cops el límit superior de la normalitat i aclariment de creatinina < 50 ml/min/1,73m²</p>

***Antibioteràpia:** es recomana la utilització d'antibiòtics betalactàmics excepte en cas de sospita d'infecció per gèrmens atípics on es podrien utilitzar altres antibiòtics. ***Criteris de fragilitat** descrits a l'apartat 4.1.

Hidroxicloroquina[#]: valorar un màxim de 10 dies de tractament per aquells pacients que per la gravetat ho puguin requerir. ****Remdesivir:** el programa d'ús compassiu només és accessible per a dones embarassades i pacients pediàtrics greus. *** La Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2 properament revisarà aquests criteris.

3 Informació sobre els tractaments utilitzats

3.1 Tractament simptomàtic

En pacients amb infecció o sospita d'infecció per SARS-CoV-2, cal fer tractament simptomàtic, associat a la intensificació de les mesures d'higiene i a la hidratació.

El tractament d'ús preferent és el **paracetamol**, ja que presenta un perfil de seguretat millor que els antiinflamatoris no esteroïdals quant a risc cardiovascular, hemorràgic i renal, especialment en persones d'edat avançada o multimorbiditat.

Posologia recomanada	
Adults	500 mg-1 g cada 6-8 hores No s'ha de superar la dosi de 4 g en 24 h
Insuficiència renal o hepàtica Consum habitual d'alcohol	Reduir les dosis o espaiar l'administració cada 8 hores. No s'ha de superar la dosi de 2 g en 24 h

En relació amb les informacions que relacionen l'ús d'ibuprofèn i d'altres antiinflamatoris no esteroïdals amb un empitjorament de l'afectació del coronavirus, cal indicar que actualment no es disposa d'evidència que contraindiqui específicament l'ús d'aquests medicaments en la infecció per coronavirus SARS-CoV-2, si s'empren d'acord amb les recomanacions de la fitxa tècnica, a les dosis recomanades i durant períodes breus. Per tant, si fos necessari, es podrien utilitzar com a alternativa al paracetamol.

Tant el [CatSalut](#) com les agències reguladores [espanyola](#), [europea](#) i [americana](#) han emès notes informatives que indiquen la manca de dades que relacionin l'ibuprofèn amb l'empitjorament de la malaltia COVID-19. El [NICE](#) ha realitzat una revisió de l'evidència i ha conclòs que no hi ha estudis publicats que permetin determinar si l'ús d'AINE està relacionat amb un risc més alt d'infecció per SARS-CoV-2 o amb un risc més alt de desenvolupar una infecció més greu.

En pacients amb sospita de COVID-19 no s'han de suspendre els tractaments amb antiinflamatoris no esteroïdals si els tenen adequadament prescrits per a altres indicacions.

3.2 Tractament amb hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina i la cloroquina són fàrmacs amb activitat antimalàrica i immunomoduladora autoritzats per a la profilaxi i tractament del paludisme i en el tractament del lupus eritematós i l'artritis reumatoide. El seu mecanisme d'acció enfront del SARS-CoV-2 no està clarament establert; s'ha proposat que interfereixen en la fusió del virus amb la membrana cel·lular (entrada i sortida), en la glucosilació de receptors i contribueixen a l'augment del pH vesicular, resultant en la inhibició de la propagació de la infecció.

L'evidència d'eficàcia dels antimalàrics en el tractament de la COVID-19 es basa majoritàriament en estudis d'experimentació in vitro i en algunes dades d'ús clínic en estudis amb moltes limitacions.

No hi ha dades comparatives entre la hidroxicloroquina i la cloroquina en pacients amb la COVID-19. Des d'un punt de vista estructural són fàrmacs relacionats. Hi ha dades d'experimentació in vitro i models farmacocinètics basats en aquestes dades que suggereixen una eficàcia superior d'hidroxicloroquina respecte a cloroquina. En aquest sentit, les dades preliminars de la utilització de cloroquina en aquesta indicació en desaconsellen l'ús.

Les dades sobre l'ús d'azitromicina associada a la hidroxicloroquina per al tractament específic de la COVID-19 són molt escasses i presenten moltes limitacions metodològiques. No es disposa de dades robustes que demostrin l'eficàcia d'aquesta combinació, i s'ha descrit en bases de dades poblacionals un augment del risc d'efectes adversos cardíacs i de mort cardiovascular en pacients que inicien tractaments combinats d'hidroxicloroquina amb azitromicina. **Considerant la manca d'evidències d'eficàcia i els riscos potencials, actualment no es recomana la utilització sistemàtica d'azitromicina en el tractament de la infecció per SARS-CoV-2.**

Cal destacar que hi ha un risc potencial d'interacció farmacològica entre la hidroxicloroquina i lopinavir/ritonavir, ja que ambdós poden prolongar l'interval QT de l'ECG, amb el conseqüent risc d'arrítmies per *torsade de pointes*. Cal monitorar-ho si es donen en combinació. Els macròlids com l'azitromicina i les quinolones també poden produir prolongació del QT, per la qual cosa cal una precaució especial si es requereix associar aquests antibiòtics per sospita de sobreinfecció bacteriana a la hidroxicloroquina i/o al lopinavir/ritonavir.

3.3 Tractament amb lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir és un inhibidor de la proteasa utilitzat per tractar el VIH/SIDA. Es creu que pot tenir activitat sobre les proteases dels coronavirus i, per tant, capacitat per inhibir-ne la replicació viral.

Inicialment, la indicació del tractament per a la infecció de pacients amb SARS-CoV-2 es va basar en l'extrapolació de dades *in vitro* davant de coronavirus i la seva plausibilitat mecanística. A més, es disposa d'una llarga experiència d'ús amb lopinavir/ritonavir en el tractament de la infecció per VIH.

El perfil de seguretat mostra efectes adversos freqüents, especialment gastrointestinals, que poden comportar la interrupció del tractament, especialment en pacients fràgils o amb comorbiditats importants (veure apartat 4.1). També presenta moltes interaccions farmacològiques que, si bé són conegudes, poden ser de difícil maneig en pacients crítics o en polimedicats. Per això, no es recomana el seu ús sistemàtic i cal avaluar cas a cas la idoneïtat d'emprar-lo, i la seva utilització en l'entorn extrahospitalari hauria de ser excepcional.

3.4 Tractament amb remdesivir

Remdesivir és un nou antiviral anàleg de nucleòtid que bloqueja l'RNA polimerasa. Va ser desenvolupat per tractar les infeccions pel virus d'Ebola i Marburg i ha mostrat activitat enfront altres virus amb RNA monocatenari com els coronavirus.

En aquest sentit, la indicació del tractament enfront de SARS-CoV-2 es basa en l'extrapolació de dades *in vitro* i *in vivo* d'un model murí davant de coronavirus i la seva plausibilitat mecanística. També s'ha utilitzat per al tractament de pacients a Europa, EEUU i Japó en programes d'ús compassiu.

3.5 Tractament amb tocilizumab

El tocilizumab és un anticòs monoclonal davant del receptor de la IL-6. El seu ús es va suggerir ja que en pacients xinesos amb COVID-19 i malaltia respiratòria greu es va observar un increment de les respostes immunològiques i una síndrome d'alliberació de citocines (especialment IL-6).

Per tant, la indicació del tractament amb tocilizumab prové de les dades d'ús en la síndrome d'alliberació de citocines associades a altres situacions diferents de la COVID-19, i de l'experiència xinesa en el tractament dels malalts amb aquesta infecció.

Es recomana utilitzar la presentació de concentrat per solució per a administrar perfusions, preservant les altres presentacions per les indicacions autoritzades en fitxa tècnica.

El tractament amb tocilizumab s'hauria d'iniciar en aquelles fases de la malaltia on frenar la cascada inflamatòria tingui efecte sobre la necessitat de ventilació.

S'han proposat algunes alternatives al tractament amb tocilizumab com el sarilumab (anticòs monoclonal davant del receptor de l'IL-6), el siltuximab (anticòs monoclonal davant de les formes solubles d'IL6) i el ruxolitinib (inhibidor selectiu de la janus cinasa). Cap d'aquestes molècules disposa d'evidència respecte la seva eficàcia i seguretat en el tractament de pacients adults amb infecció per SARS-CoV-2. No obstant això, es troben en marxa diversos assaigs clínics.

L'accés a aquests tractaments es pot realitzar via assaig clínic i/o ús compassiu a través de l'aplicatiu de l'AEMPS de medicaments en situacions especials.

Per a més informació sobre aquests tractaments, així com d'altres alternatives terapèutiques que s'han proposat i que tampoc compten amb evidències d'eficàcia i seguretat (anakinra, baricitinib, tofacitinib, entre d'altres) es recomana consultar el document de [Tractaments disponibles per al maneig de la infecció respiratòria per SARS-CoV-2 de l'AEMPS](#)¹.

¹ No existeix cap pauta recomanada en aquests tractaments per a la seva utilització en pacients amb SARS-CoV-2. Les dosis que s'especifiquen es basen en criteris de seguretat i en dades d'assaigs clínics. **Sarilumab**: la dosi recomanada en adults és 200 o 400mg IV en una única infusió. **Siltuximab**: la dosi recomanada en adults 11 mg/Kg, si la PCR no disminueix es pot realitzar una segona dosi a les dotze hores. En funció dels resultats de PCR es proposa una tercera dosi 24 hores després d'haver rebut la segona dosi. Es pot plantejar fins a una cinquena dosi si la PCR no es normalitza. **Ruxolitinib**: la dosi recomanada en adults és de 5 mg dos cops al dia durant 14 dies.

3.6 Tractament antibiòtic

Per a pacients hospitalitzats, en cas de sobreinfecció bacteriana, cal utilitzar el tractament antibiòtic indicat segons les recomanacions habituals per a adults i el patró de resistències de cada centre.

En l'entorn extrahospitalari, i només si se sospita de sobreinfecció bacteriana, cal utilitzar el tractament antibiòtic d'acord amb les recomanacions habituals de pneumònies adquirides en la comunitat per a adults de cada territori. En general, es recomana amoxicil·lina 1 g/8 hores en pacients sense factors de risc i amoxicil·lina/clavulànic 875 mg/8 hores en pacients de risc.

4 Altres consideracions importants

4.1 Criteris de fragilitat per a la presa de decisions en persones grans

Els criteris de fragilitat s'han de considerar quan es realitzi l'adequació individualitzada de la intensitat del tractament en funció del balanç benefici/risc, tenint en compte els aspectes de seguretat dels fàrmacs utilitzats.

En persones grans, sobretot en una situació aguda, la presa de decisions i planificació avançada (evitar exclusió de tractaments únicament per edat, i, per altra part, evitar sobre-tractament) s'ha de basar sobre algun tipus de *diagnòstic situacional*. Això preveu un balanç entre la patologia índex, la seva gravetat, la seva progressió, i l'estat de base de la persona, que pot ser expressat per la fragilitat.






Atès que la presa de decisions sempre ha de ser individualitzada, no basar-se exclusivament en criteris dicotòmics, i fonamentar-se en la presa de decisions compartida, alguns criteris guia poden ajudar els clínics.

La fragilitat indica la vulnerabilitat davant d'esdeveniments clínics sobteinguts, com pot ser la COVID-19, i es calcula sumant els dèficits de la persona (patologies + discapacitats + síndromes geriàtriques). La fragilitat està associada amb la comorbiditat, i és útil també per guiar la desprescripció de fàrmacs en persones grans, institucionalitzades o no.

Atesa la manca d'evidència consolidada sobre tractaments per la COVID-19, i els possibles efectes adversos de diferents tractaments concrets (lopinavir/ritonavir, o allargament del QT amb hidroxicloroquina), una estimació de la fragilitat pot ajudar a evitar un sobretractament.

La Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la Infecció per SARS-CoV-2 del CatSalut recomana tenir en compte els següents criteris de fragilitat, considerant com a pacients especialment fràgils aquells que presenten un o més factors:

1. Multi-morbiditat: GMA (Grups de Morbiditat Ajustada, present a eCAP i HC3) 4 o més (màxima comorbiditat i complexitat) o
2. Demència avançada (tipus Global Deterioration Scale 6 o superior) o
3. Indicador MACA (Malaltia Crònica Avançada, present a eCAP i HC3) o
4. Dependència: nivell de dependència establert, si la persona té el reconeixement, grau III o
5. Clinical Frailty Scale (CFS)⁵, nivells de fragilitat 7-8-9 fragilitat greu, molt greu, condició terminal). A continuació, una presentació gràfica de l'escala de fragilitat.

CLINICAL FRAILITY SCALE (Rockwood, , et al, CMAJ 2005; 173: 489-95)	
 1. EN MOLT BONA FORMA Està fort, actiu, vigorós i motivat, practica exercici físic amb regularitat	6. FRAGILITAT MODERADA Necessita ajuda per activitats d'exterior i tasques llar, higiene i escales.
 2. EN FORMA Activitat física ocasional. No símptomes de malalties cròniques	7. FRAGILITAT GREU Dependent per a l'auto cura personal, de causa física o cognitiva. Supervivència > 6m
 3. EN BON ESTAT, ESTABLE Problemes mèdics controlats. Escassa activitat física regular, només camina	8. FRAGILITAT MOLT GREU Dependent per totes les bàsiques i instrumentals. No recuperació en cas d'agudització
 4. VULNERABLE No dependència activitats bàsiques. Síntomes limiten activitats físiques	9. TERMINAL Esperança de vida <6 m No necessàriament fragilitat evident.
 5. FRAGILITAT LLEU Alentit. Ajuda per activitats instrumentals (no surt sol, necessita ajuda en compres, cuina, finances, llar)	

Adaptat de Rockwood, K. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 173, 489–95 (2005).

4.2 Profilaxi antitrombòtica

En el curs de les infeccions víriques per COVID-19 s'ha observat un increment en el desenvolupament de coagulopaties i d'esdeveniments trombòtics en diferents territoris vasculars.

Malgrat que actualment no es disposa d'assaigs clínics que permetin extreure conclusions sobre el millor maneig antitrombòtic del pacients amb COVID-19, diferents societats científiques recomanen realitzar profilaxi antitrombòtica de manera precoç en els pacients ingressats amb heparines de baix pes molecular (HBPM), sempre que no hi hagi contraindicació.

En concret, es recomana emprar HBPM a dosi profilàctica en tots els pacients sense factors de major risc antitrombòtic, HBPM a dosi intermèdia en pacients amb factors de major risc trombòtic i HBPM a dosi terapèutica en pacients amb malaltia tromboembòlica.

Taula de dosis profilàctiques d'HBPM (Pacients sense factors):

Dosis profilàctiques	Funció renal	
	CICr > 30 ml/min	CICr < 30 ml/min
Enoxaparina	< 80 Kg: 40 mg / 24h s.c. 80–100 Kg: 60 mg /24h s.c. > 100 Kg: 40 mg / 12h s.c.	< 80 Kg: 20 mg / 24h s.c. > 80 Kg: 40 mg / 24h s.c.
Tinzaparina	< 60 Kg: 3500 UI/ 24h s.c. > 60 Kg: 4500 UI / 24h s.c.	< 60 Kg: 3500 UI / 24h s.c. > 60 Kg: 4500 U I/ 24h s.c.
Bemiparina	3500 UI/24h s.c.	2.500 UI/24h s.c.

Adaptat de *Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Disponible a: <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19.pdf>*

Taula de dosis intermèdies d'HBPM (Pacients amb factors de major risc trombòtic):

Dosis profilàctiques per pacients de major risc	Funció renal	
	CICr > 30 ml/min	CICr < 30 ml/min
Enoxaparina	1 mg / Kg / 24h s.c.	0,5 mg / Kg / 24h s.c.
Tinzaparina	75 UI / Kg / 24h s.c.	75 UI / Kg / 24h s.c.
Bemiparina	5000 UI / 24h s.c.	3500 UI / 24h s.c.

Adaptat de *Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Disponible a: <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19.pdf>*

Per a la decisió de la pauta de tractament profilàctic, es recomana tenir en consideració la gravetat del quadre clínic de COVID-19 i factors de risc individuals que afavoreixin l'aparició de complicacions trombòtiques (vegeu la taula a continuació).

Factors de major risc trombòtic en pacients amb COVID-19
Formes de COVID-19 greus amb les següents alteracions: <ul style="list-style-type: none"> - Proteïna C Reactiva (PCR) >150 mg/L - Dímer D >1500 ng/mL - Ferritina >1000 ng/mL - Limfocitopènia <800x10⁶/L - IL-6 >40 pg/mL
Dímer-D >3000 ng/ml.
Antecedents personals i familiars de malaltia trombòtica venosa
Antecedents personals de malaltia trombòtica arterial
Trombofilia biològica coneguda
Cirurgies recents
Gestació
Teràpia hormonal substitutiva

Adaptat de *Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Disponible a: <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19.pdf>*

El tractament profilàctic es mantindrà fins a l'alta hospitalària. Posteriorment, en aquells pacients en qui s'identifiqui que es mantenen factors de risc o es mantinguin restriccions de deambulació per motius físics o de confinament, es recomana mantenir la pauta de profilaxi antitrombòtica durant un mínim d'una setmana i fins que s'assoleixi un adequat grau de mobilitat.

Finalment, en aquells pacients amb COVID-19 que no requereixen d'ingrés hospitalari, l'ús de profilaxi antitrombòtica únicament es recomana després de valorar individualment el pacient d'acord amb criteris clínics, factors de risc existents i antecedents trombòtics personals i familiars, i utilitzant dosis profilàctiques habituals.

Pacients en tractament anticoagulant previ per altres causes:

Per a pacients que duien tractament anticoagulant prèviament a la infecció per COVID-19 per altres indicacions i que requereixin d'ingrés hospitalari es recomana canviar el seu tractament habitual per HBPM si no hi ha contraindicació.

D'altra banda, en aquells pacient sense criteris d'ingrés, cal valorar la possibilitat de mantenir el seu tractament anticoagulant habitual tenint en consideració el perfil d'interaccions amb els tractaments específics de la COVID-19.

En cas que sigui necessari canviar el tractament, es recomana consultar les [Pautes d'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals en pacients amb fibril·lació auricular](#) per realitzar el canvi de tractament anticoagulant.

Cal considerar que els anticoagulants directes poden tenir interaccions especialment rellevants amb lopinavir/ritonavir, mentre que la interacció amb la hidroxicloroquina és poc rellevant clínicament. Els antagonistes de la vitamina K poden interaccionar amb lopinavir/ritonavir. En aquests pacients cal valorar acuradament el benefici/risc d'emprar aquests fàrmacs, i si escau, fer un ajustament del tractament anticoagulant.

4.3 Tractament amb corticosteroides sistèmics

El tractament ambulatori amb corticoesteroides sistèmics no està recomanat. En l'àmbit hospitalari, però, es pot valorar en alguns casos, com en la síndrome de destret respiratori agut o el xoc sèptic.

En pacients amb sospita d'infecció per COVID-19 no s'han de suspendre de forma sistemàtica els tractaments amb corticoides en pacients que els tenen adequadament prescrits per altres indicacions. En aquests casos s'ha de fer una valoració individualitzada dels beneficis i riscos de mantenir el tractament.

4.4 Notes informatives d'especial interès

Tractament amb IECA i ARA II

Han sorgit algunes informacions que relacionen l'ús dels inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) i els antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA II) amb la infecció per coronavirus SARS-CoV-2. S'ha suggerit que, pel seu mecanisme d'acció, podrien augmentar el risc d'infecció i empitjorar la clínica respiratòria.

Aquesta informació no està basada en l'evidència actual, i de fet, s'han publicat estudis observacionals que descriuen uns resultats més favorables en pacients que reben aquests medicaments. Així doncs, no hi ha motius per suspendre aquests tractaments per prevenir la infecció per coronavirus SARS-CoV-2, si no és per motius de compromís hemodinàmic en relació amb la infecció.

Tant el [CatSalut](#) com [l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris](#) han emès notes informatives que indiquen que en el moment actual no es disposa d'evidència clínica contrastada per realitzar recomanacions de suspensió o canvi d'aquests tractaments. La [Societat Espanyola de Cardiologia](#), la [Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària](#) i [l'American College of Cardiology](#) també han emès comunicats recomanant que els metges i metgesses i els pacients continuïn els tractaments.

Tractament amb clozapina

La clozapina és un antipsicòtic atípic per al tractament de l'esquizofrènia en pacients resistents al tractament habitual. Requereix un control estret atès que pot causar agranulocitosi, i la neutropènia n'és un indicador de risc. Així doncs, en els pacients que inicien tractament amb clozapina s'han de realitzar controls setmanals de l'hemograma durant les primeres 18 setmanes, període de major risc i, posteriorment, almenys de forma mensual.

Publicacions recents que descriuen les característiques de pacients amb COVID-19 suggereixen que apareix leucopènia i limfopènia en un percentatge variable de pacients. Atès que les reaccions adverses hematològiques de la clozapina estan relacionades amb la neutropènia, en pacients amb confirmació o sospita d'infecció per SARS-CoV-2 cal considerar especialment la mesura del recompte de neutròfils en el monitoratge del tractament amb clozapina, independentment del recompte total de leucòcits.

D'altra banda, de manera limitada durant aquesta crisi sanitària, es recomana valorar el benefici-risc d'iniciar nous tractaments amb clozapina, per la necessitat de realitzar controls freqüents durant les primeres setmanes i es recomana valorar de forma individualitzada la freqüència dels controls analítics d'hemograma en pacients estables i amb recomptes absoluts de neutròfils adequats.

Es pot trobar més informació a la [nota informativa](#) emesa pel CatSalut.

Tractament amb ISGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina i empagliflozina)

Un consorci d'hospitals anglès ha publicat unes recomanacions sobre el tractament amb inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) en el context de la infecció per SARS-CoV-2. Aquestes recomanacions mencionen dades que no són públiques ni estan quantificades i no s'han assumit per la resta del NHS britànic.

En el cas de pacients amb diabetis amb símptomes i sospita d'infecció per coronavirus (febre, tos, dificultat respiratòria) o en malalts amb diabetis i malalties greus intercurrents no COVID-19, les societats científiques i els organismes sanitaris recomanen suspendre el tractament amb els ISGLT2 i ajustar altres tractaments hipoglucemians durant el període de malaltia activa. Així mateix, d'acord amb la fitxa tècnica, s'ha de suspendre el tractament amb ISGLT2 en pacients ingressats per una malaltia greu o en els qual se sospita una CAD.

No hi ha evidència per fer recomanacions sobre la retirada del tractament amb ISGLT2 en pacients diabètics sense símptomes d'infecció per coronavirus SARS-CoV-2 i no es recomana la seva utilització per a la reducció del risc cardiovascular en pacients sense diabetis (indicació no autoritzada) o com a tractament combinat amb insulina en pacients amb DM1 (indicació pendent de decisió de preu i finançament).

Es pot trobar més informació a la [nota informativa](#) emesa pel CatSalut.

5 Assaigs clínics en curs

Es recomana consultar les pàgines web següents:

1. [Registro espanyol de estudios clínicos](#)
2. [ClinicalTrials.gov](#)

6 Bibliografia:

1. Documento Técnico: Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Madrid (España): Ministerio de Sanidad; 3 març 2020 [citado a 18 de març 2020]. Disponible a: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_COVID-19.pdf
2. Nota de seguridad: Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 16 març 2020 [citado a 18 de març 2020]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19/?lang=ca>
3. Información a los profesionales sanitarios sobre la distribución de medicamentos relacionados con el tratamiento de COVID-19. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 16 març 2020 [citado a 18 de març 2020].
4. Nota informativa per a la ciutadania sobre la seguretat de l'ús d'ibuprofèn en el context de la infecció per coronavirus SARS-CoV-2. Servei Català de la Salut (CatSalut); 15 març 2020 [citado a 18 de març 2020]. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/ca/inici/>
5. Nota informativa en relació a l'ús dels IECA i ARA II i la infecció per coronavirus SARS-CoV-2. Servei Català de la Salut (CatSalut); 13 de març de 2020 [citado a 18 de març 2020]. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/ca/inici/>.
6. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible a: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. Agostini M, Andres E, Sims A, Graham R, Sheahan T, Lu X et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 9:e00221-18. Disponibles a: <http://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
8. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 13 març 2020. Doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Març 2020. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
10. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. Preprint. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1>
11. Cao B, Wang D, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *NEJM*. 18 Març 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
12. 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* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Disponible a: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf
13. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [citado a 28 de març]. Disponible a: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf

14. Mitjà O and Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *Lancet Glob. Health.* 19 Març 2020 [citat a 28 de març 2020]. Disponible a: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2820%2930114-5>
15. Chen Jun,LIU Danping,LIU Li,LIU Ping,XU Qingnian,XIA Lu,LING Yun,HUANG Dan,SONG Shuli,ZHANG Dandan,QIAN Zhiping,LI Tao,SHEN Yinzhong,LU Hongzhou. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University Medical Sciences.* Disponible a: <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
16. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui Ch, Huang B, Niu O, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute design of hydroxychloroquine for the treatment of sever acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 9 Mar 2020. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print] Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150618>
17. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with covid-19 in Belgium. 16 març 2020 [citat a 18 de març 2020]. Disponible a: [https://epidemiowiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemiowiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf)
18. Amblàs-Novellas, J. et al. Frailty, severity, progression and shared decision-making: A pragmatic framework for the challenge of clinical complexity at the end of life. *Eur. Geriatr. Med.* 6, (2015).
19. Gutiérrez-Valencia, M. et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84, 1432–1444 (2018).
20. Krishnaswami, A. et al. Deprescribing in Older Adults With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 73 2584–2595 (2019).
21. Maclagan, L. C. et al. Frailty and Potentially Inappropriate Medication Use at Nursing Home Transition. *J. Am. Geriatr. Soc.* 65, 2205–2212 (2017).
22. Rockwood, K. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 173, 489–95 (2005).
23. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Disponible a: <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19.pdf>
24. Bikdeli B, Madhavan M V, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020; In Press, Journal Pre-proof. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720350087?via%3Dihub>

7 Annex: Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments

Hidroxicloroquina sulfat comprimits	
POSOLOGIA	Dosi inicial de 400 mg /12 hores el primer dia seguit de 200 mg/12 h els següents 4 dies per via oral. Els comprimits s'han d'empassar sencers, sense mastegar i amb menjar o un got de llet. En pacients amb disfàgia o en portadors de sonda nasogàstrica , es poden triturar els comprimits i mesclar-los amb aigua just abans de l'administració.
DURADA	5 dies. Màxim 10 dies segons la gravetat del pacient.
CONTRAINDICACIONS	Alteracions greus de l'agudeses o el camp visual
PRECAUCIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Prolongació de l'interval QT i risc d'arrítmies: vegeu també l'apartat d'interaccions. • Trastorns oculars: pot provocar trastorns oculars de tres tipus - queratopatia, afectació de l'iris/cos ciliar i retinopatia. • Hipoglucèmia: pot provocar hipoglucèmia greu. Es recomana precaució en pacients diabètics i possible ajust de dosi d'insulina o antidiabètics • Insuficiència renal o hepàtica: es recomana precaució per major risc de retinopatia i altres reaccions adverses. Vegeu apartat corresponent. • Trastorns hematològics: s'han descrit alteracions hematològiques com l'agranulocitosi, l'anèmia aplàstica i la trombocitopènia. Es recomana precaució en tractaments prolongats. • Altres: es recomana precaució en cas d'alcoholisme o medicació hepatotòxica, epilèpsia no controlada, dèficit de G6PD o antecedents de dermatitis .greu
INTERACCIONS	<ul style="list-style-type: none"> • El risc de prolongació de l'interval QT augmenta si es combina amb altres fàrmacs que també tenen aquest risc. Segons la fitxa tècnica, no es recomana l'ús concomitant amb tacrolimús tòpic i pimecrolimús, ni moxifloxacina. • No es recomana l'ús concomitant amb altres fàrmacs susceptibles de provocar arrítmies i torsade de pointes (amiodarona, flecaïnida). Precaució també amb macròlids (ex. azitromicina), les quinolones, el fluconazol, el tramadol, alguns antipsicòtics (ex. aripiprazol, clorpromazina, sulpirida), antidepressius (ex. citalopram, escitalopram, venlafaxina) i antiemètics (ex. domperidona, ondansetró). • Risc potencial d'interacció farmacològica entre la hidroxicloroquina i el lopinavir/ritonavir (ambdós poden prolongar l'interval QT de l'ECG) • Evitar l'administració concomitant d'hipèric (herba de Sant Joan), alguns antiepilèptics, rifampicina, metamizol i precaució amb antiàcids per risc de pèrdua d'eficàcia de la hidroxicloroquina. Els anticoagulants orals i l'amitriptilina poden veure augmentada la seva exposició si s'administren amb hidroxicloroquina. • Es recomana consultar informació actualitzada sobre interaccions als enllaços següents: http://www.covid19-druginteractions.org/ http://www.interaccionesvih.com/docs/Interacciones%20importantes%20con%20Kaletra%20e%20Hidroxicloroquina_20%20marzo%202020_COVID.pdf Informació sobre els fàrmacs amb risc de prolongació de l'interval QT en l'enllaç següent: https://www.crediblemeds.org/
INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA	Pot ser necessari ajustar la dosi en pacients amb funció hepàtica alterada. Insuficiència renal avançada (FG < 10 ml/min): es recomana ajustar la dosi amb una dosi inicial de 400 mg/12 hores el primer dia seguit de 200 mg/dia (o 100 mg/12 hores) els 4 dies següents
EF. ADVERSOS	Freqüents : trastorns oculars, cefalea, pèrdua de gana, nàusees, diarrea, dolor abdominal, vòmits, pèrdua de pes. Per a més informació consultar la FT.
COMENTARIS	MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT ORAL. ACCÉS VIA MSE EN UNA ÚNICA SOL·LICITUD SETMANAL. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA. VALORAR PROTOCOL DE RECERCA.
FITXA TÈCNICA	https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html

Lopinavir/ritonavir comprimits i solució oral	
POSOLOGIA	<p>- Comprimits: 400 mg de lopinavir i 100 mg de ritonavir cada 12 hores (2 comprimits/12 hores). Amb o sense aliments. Recomanat en pacients sense sonda. Els comprimits s'han d'empassar sencers, sense mastegar, ni trencar o triturar.</p> <p>- Solució oral: 5 ml cada 12 hores de la suspensió oral de 80 mg lopinavir + 20 mg ritonavir/ ml. Recomanat en pacients amb sonda o quan calgui partir els comprimits. Amb aliments o concomitant amb la nutrició enteral. La solució conté alcohol, per tant es recomana el seu ús amb sondes de silicona o clorur de polivinil i precaució en certs pacients (vegeu la fitxa tècnica).</p>
DURADA	Màxim 14 dies. Valorar aturada segons tolerabilitat +/- si desapareix la febre
CONTRAINDICACIONS	<p>- Insuficiència hepàtica greu</p> <p>- Ús concomitant amb medicaments que interaccionen de forma greu amb lopinavir/ritonavir (vegeu l'apartat d'interaccions)</p>
PRECAUCIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Prolongació de l'interval PR i QT: Es recomana precaució en pacients amb cardiopatia estructural subjacent, anomalies preexistents en el sistema de conducció o en cas de tractament amb altres fàrmacs que afecten l'interval PR (ex. verapamil) i QT. • Hemofilia: s'han notificat casos d'augment d'hemorràgies en pacients amb hemofília A i B tractats amb inhibidors de la proteasa • Pancreatitis: s'han descrit casos de pancreatitis. Valorar la possibilitat si apareixen símptomes clínics. • Insuficiència hepàtica: vegeu apartat corresponent. • Trastorns hematològics: s'han descrit agranulocitosi, anèmia aplàstica i trombocitopènia. Precaució en tractaments prolongats.
INTERACCIONS	<p>Lopinavir i ritonavir inhibeixen el CYP3A del P450 i no s'haurien d'administrar conjuntament amb medicaments que el seu aclariment depengui en gran mesura del CYP3A. Interaccionen de forma greu amb medicaments que:</p> <p>- Es metabolitzen per la mateixa via (major risc de toxicitat): alfuzosina, ranolazina, amiodarona, dronedarona, àcid fusídic, neratinib, venetoclax, colxicina, lurasidona, pimozida, quetiapina, derivats ergòtics, elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, lovastatina, simvastatina, sildenafil, avanafil, vardenafil, midazolam oral, triazolam</p> <p>- Poden disminuir les concentracions de lopinavir/ritonavir (risc de pèrdua d'eficàcia): hipèric (herba de Sant Joan)</p> <p>- Sinèrgia amb la hidroxicloroquina en risc de prolongació de l'interval QT de l'ECG</p> <p>- Es recomana no administrar conjuntament: rifampicina, disopiramida, flecainida, apixaban, rivaroxaban, clopidogrel, ticagrelor, ziprasidona i domperidona. Alguns antihipertensius (aliskirè, ivabradina, lercandipí, ranolazina). Alguns corticoides (budesonida, triamcinolona, mometasona i fluticasona).</p> <p>- Es recomana precaució si s'administren conjuntament: tacrolimús, estatines, corticoides, teràpia substitutiva hormonal i mètodes contraceptius, antiemètics (ex. ondansetró), antipsicòtics, antidepressius, antiepilèptics i antihipertensius, entre d'altres.</p> <p>Informació actualitzada sobre interaccions als enllaços següents: http://www.covid19-druginteractions.org/ http://www.interaccionesvih.com/docs/Interacciones%20importantes%20con%20Kaletra%20e%20Hidroxicloroquina%2020marzo%202020%20COVID.pdf</p>
INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA	<p>No requereix ajustaments segons la funció renal.</p> <p>Contraïndicat en la IH greu. Es recomana monitorar la funció hepàtica durant el tractament.</p>
EF. ADVERSOS	<p>Molt freqüents: diarrea, nàusees, i infeccions del tracte respiratori superior.</p> <p>Freqüents: vòmits, flatulències, mareig, ansietat, insomni, infeccions del tracte respiratori inferior, impotència, erupcions cutànies, hipertriglicèridèmia i hipercolesterolèmia, entre d'altres. <i>Vegeu la fitxa tècnica.</i></p>
COMENTARIS	MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT ORAL. ACCÉS VIA MSE EN UNA ÚNICA SOL·LICITUD DEL Nº D'ENVASOS AMB TOTS ELS PACIENTS IDENTIFICATS. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA. NO SE'N RECOMANA L'ÚS SISTEMÀTIC EN PACIENTS FRÀGILS O AMB COMORBIDITATS.
FITXA TÈCNICA	<p>COMPRIMITS: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/01172008/P_01172008.html</p> <p>SOLUCIÓ ORAL: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172003/FT_01172003.html</p>

Tocilizumab solució per injecció

POSOLOGIA	- Pacients amb pes \geq 75 Kg: dosi única de 600 mg. - Pacients amb pes < 75 Kg: dosi única de 400 mg. Preparació: diluït en 50 o 100 ml de sèrum fisiològic segons dosi per administrar IV en una hora. Excepcionalment, es pot valorar una segona infusió a les 12 hores des de la primera infusió en aquells pacients que experimentin un repunt dels paràmetres analítics després d'una primera resposta favorable (descartar que aquest repunt no es degui a una infecció secundària o altres etiologies; No considerar l'augment IL-6 com a paràmetre de referència)
DURADA	Dosi única. Excepcionalment una segona dosi.
CONTRAINDICACIONS	No es recomana l'ús de tocilizumab en cas de: AST/ALT > x10 cops el nivells de la normalitat; Neutròfils < 500 cel/mmc; Plaquetes < 50.000 cel/mmc; Sèpsia documentada per altres patògens diferents al COVID-19; Presència de comorbiditats de mal pronòstic ; Diverticulitis complicada o perforació intestinal; Infecció cutània en curs (ex. piodermitis no controlada amb tractament antibiòtic)
PRECAUCIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Infeccions i tuberculosi: s'han notificat infeccions greus i reactivacions virals (ex. virus de l'hepatitis B) en alguns casos mortals en pacients que reben tractament immunosupressor en patologies com l'artritis reumatoide. • Complicacions de la diverticulitis: s'han notificat casos poc freqüents de perforacions diverticulars. La fitxa tècnica recomana precaució en pacients amb artritis reumatoide i antecedents d'úlceres intestinal o diverticulitis. • Reaccions d'hipersensibilitat: s'ha de disposar de possibilitat de tractament per si apareix una reacció d'hipersensibilitat. • Malaltia hepàtica i elevació de transaminases: s'han notificat elevacions transitòries de les transaminases hepàtiques. Vegeu apartat corresponent. • Trastorns hematològics: s'han descrit casos de disminució del recompte de neutròfils, especialment quan es combina el tractament amb metotrexat. La fitxa tècnica <u>no recomana iniciar el tractament si el recompte de neutròfils està per sota de $2 \times 10^9/L$</u>.
INTERACCIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Es recomana no administrar amb vacunes vives o vacunes vives atenuades. • Està contraindicada l'administració concomitant amb metamizol i evolocumab. • La fitxa tècnica recomana precaució quan s'inicia tocilizumab si el pacient està tractat amb fàrmacs que es metabolitzen pel CYP 3A4, 1A2 o 2C9. No obstant això, la majoria de bases de dades d'interaccions no consideren aquestes interaccions com a clínicament rellevants. • Es recomana consultar informació actualitzada sobre interaccions als enllaços següents: http://www.covid19-druginteractions.org/ http://www.interaccionesvih.com/docs/Interacciones%20importantes%20con%20Kaletra%20e%20Hidroxicloroquina_20%20marzo%202020_COVID.pdf
INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA	No s'han fet estudis en insuficiència renal moderada/greu (es recomana precaució i monitoratge), ni en insuficiència hepàtica. S'han notificat freqüentment elevacions lleus i moderades transitòries o intermitents de les transaminases hepàtiques, sense progressió a lesió hepàtica.
EF. ADVERSOS	Molt freqüents : infecció de les vies respiratòries superiors i hipercolesterolèmia. Freqüents : cel·lulitis, pneumònia, herpes simple oral i zòster, dolor abdominal, ulceració oral, gastritis, reaccions cutànies, cefalea i marejos, elevacions d'ALT/AST, HTA, tos, dispnea, conjuntivitis, reaccions d'hipersensibilitat i leucopènia, neutropènia i hipofibrinogèmia. Greus : complicacions de la diverticulitis i reaccions d'hipersensibilitat.
COMENTARIS	MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT ORAL. ACCÉS VIA MSE EN UNA ÚNICA SOL·LICITUD DEL Nº D'ENVASOS EN FUNCIÓ DELS PACIENTS IDENTIFICATS. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA. Es recomana reservar la ploma i xeringa precarregada per a pacients amb les indicacions de la FT. Es recomana utilitzar el tractament en les fases de la malaltia on sigui més probable frenar la cascada inflamatòria.
FITXA TÈCNICA	https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT_08492001.html

Remdesivir solució per perfusió	
POSOLOGIA	Dosi de càrrega el primer dia de 200 mg/iv seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/iv (dies 2-10) - Remdesivir 150 mg per vial: cada vial s'ha de reconstituir en 30 ml d'aigua per injecció, amb una concentració final de 5 mg/ml - Remdesivir 100 mg vial: cada vial s'ha de reconstituir en 20 ml d'aigua per injecció, amb una concentració final de 5 mg/ml La dosi s'ha de diluir posteriorment en 100-250 ml de sèrum fisiològic a administrar en 30 minuts.
DURADA	10 dies
CONTRAINDICACIONS	Segons criteris d'exclusió de l'assaig clínic 2020-000841-15: - ALT/AST > 5 cops el límit superior de la normalitat). - Aclariment de creatinina < 50 ml/min/1,73m ²
PRECAUCIONS	El perfil de seguretat del remdesivir és encara incomplet. Es demana especial atenció a: elevacions de transaminases, reaccions d'hipersensibilitat, efectes adversos renal,i embaràs. Seguir les reaccions adverses inesperades que puguin sorgir als informes periòdics de seguretat
INTERACCIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Amb la informació disponible fins ara, es considera que remdesivir té poques interaccions farmacològiques. • No es recomana l'administració concomitant amb hipèric (herba de Sant Joan), rifamicina i alguns antiepilèptics (carbamazepina, primidona). • Es recomana precaució amb medicament inotròpics i vasopressors (adrenalina, dobutamina, noradrenalina, vasopressina). • Informació actualitzada sobre interaccions als enllaços següents: http://www.covid19-druginteractions.org/ http://www.interaccionesvih.com/docs/Interacciones%20importantes%20con%20Kaletra%20e%20Hidroxicloroquina%2020marzo%202020%20COVID.pdf
INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA	No s'han fet estudis en insuficiència renal i hepàtica greu i el seu ús està contraindicat. No s'han fet recomanacions d'ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal o hepàtica lleu/moderada. S'han notificat augment de les transaminases amb el tractament amb remdesivir, es recomana precaució.
EF. ADVERSOS	El perfil de seguretat del remdesivir és encara incomplet. La principal reacció adversa és la hipotensió infusional . Altres possibles reaccions adverses afecten al tracte gastrointestinal (nàusees, vòmits, diarrea, estrenyiment, dolor abdominal, etc), elevacions de transaminases i reaccions d'hipersensibilitat.
COMENTARIS	MEDICAMENT EN INVESTIGACIÓ, NO AUTORITZAT A EUROPA. REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT PER ESCRIT. ACCÉS PER ASSAIG CLÍNIC (5 autoritzats) O VIA MSE – ÚS COMPASSIU (reservat a embarassades i menors greus)

Sarilumab solució per a injecció	
POSOLOGIA	200 o 400 mg IV en una única infusió . Es prepara diluint en 100 ml de sèrum fisiològic per a administració intravenosa durant 1 hora.
PRECAUCIONS i INTERACCIONS	<ul style="list-style-type: none"> - S'han descrit casos de reactivació viral i infeccions oportunistes, , reaccions d'hipersensibilitat, elevacions de les transaminases, i anomalies lipídiques - Reaccions adverses freqüents: neutropènia, ALT elevada, eritemes, infecc. del tracte respiratori superior i del tracte urinari - No es recomana el seu ús en pacients amb malaltia hepàtica o insuficiència hepàtica - No s'han fet estudis en insuf. renal greu i hepàtica. No s'han fet recomanacions d'ajust de dosi en pacients amb insuf.renal o hepàtica. - Interaccions: influeix en la expressió i activitat del CYP3A4. Precaució si s'administra amb fàrmacs que són substrat d'aquest (ex. estatines o contraceptius)
COMENTARIS	MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT. ACCÉS VIA ASSAIG CLÍNIC. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA. L'AEMPS CONTROLA LA DISTRIBUCIÓ I RESERVA LES PRESENTACIONS COMERCIALITZADES (ploma/xeringa precarregada) PER A INDICACIONS APROVADES.
FITXA TÈCNICA	https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196003/FT_1171196003.html

Ruxolitinib comprimits	
POSOLOGIA	5 mg dos cops al dia durant 14 dies. Amb o sense aliments. En pacients que no poden ingerir els comprimits es podria administrar a través de sonda nasogàstrica (calibre 8 Fr o superior) diluint el comprimit en 40 ml d'aigua, i agitant durant 10 min; administració amb xeringa adequada durant les 6 hores posteriors a la dilució. Esbandir el tub amb 75 ml d'aigua. Compatibilitat amb nutrició enteral no avaluada.
PRECAUCIONS i INTERACCIONS	<ul style="list-style-type: none"> - CONSULTAR PACIENTS CANDIDATS. Contraindicat en embaràs o lactància. Conté lactosa. - Reaccions adverses molt freqüents: infeccions (especialment del tracte urinari), anèmia, neutropènia, trombocitopènia, hematomes, augment de pes, hiperlipidèmies, cefalea, mareig i elevacions de les transaminases. S'han descrit infeccions greus i oportunistes, i símptomes de retirada greus. - És necessari ajustar la dosi en pacients amb insuf. renal greu. i insuf. hepàtica - Interaccions: si s'administra junt amb inhibidors potents del CYP3A4 o inhibidors duals dels enzims CYP3A4 i CYP2C9 (ex. fluconazol). Caldrà ajust de dosi.
COMENTARIS	MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT. ACCÉS VIA ASSAIG CLÍNIC O MSE (ÚS COMPASSIU) EN UNA ÚNICA SOL·LICITUD DEL Nº D'ENVASOS EN FUNCIÓ DELS PACIENTS IDENTIFICATS (1 envàs Jakavi 5 mg 56 comp. = 2 pacients). REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA
FITXA TÈCNICA	https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773005/FT_112773005.html

Siltuximab pols per a solució per perfusió	
POSOLOGIA	<p>Monitoritzar la prot.C reactiva (PCR) cada 8 hores durant les primeres 24h. Si la PCR normalitza o hi ha milloria clínica significativa es suspendrà el tractament. 1^a dosi a 11 mg/kg durant 1 hora en perfusió IV. Si PCR no disminueix, 2^a dosi a les 12 hores. Si PCR no disminueix un 90% del valor inicial o no s'observa milloria clínica significativa, 3^a dosi a les 12 hores. Si la PCR augmenta més d'un 50% caldrà administrar les dosis 2 i 3. Si PCR no normalitza, plantejar 4a dosi (dia 3) i 5a (dia 7). Si no s'assoleix una reducció del 90% del valor de la PCR es recomana suspendre el tractament.</p> <p>Cada vial de 100 mg i 400 mg es reconstitueix amb 5,2 i 20 ml d'aigua per preparació injectable d'un sol ús, respectivament (fins a obtenir 20 mg/ml de solució)</p>
PRECAUCIONS i INTERACCIONS	<ul style="list-style-type: none"> - CONSULTAR PACIENTS CANDIDATS - Reaccions adverses molt freqüents: pruija, infecció del tracte respiratori superior, erupció maculopapular, edema localitzat, augment de pes, dolor abdominal, reaccions relacionades amb la perfusió, nasofaringitis, neutropènia i trombocitopènia, insuficiència renal, hipertrigliceridèmia, HTA,i reacció anafilàctica. S'han descrit infeccions greus com sepsis o pneumònia. - No s'han realitzat estudis en insuficiència renal o hepàtica - Interaccions: no s'han establert. L'administració amb substrats de CYP450 que tenen un marge terapèutic estret té el potencial de modificar els efectes terapèutics i la toxicitat d'aquests. Caldrà ajust de dosi.
COMENTARIS	MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT. ACCÉS VIA ASSAIG CLÍNIC O MSE (ÚS COMPASSIU) EN UNA ÚNICA SOL·LICITUD DEL N° D'ENVASOS EN FUNCIÓ DELS PACIENTS IDENTIFICATS (sol·licitar mínim 3 possibles dosis). REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA
FITXA TÈCNICA	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114928001/FT_114928001.pdf