

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 del SISCAT

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

6 de maig de 2020 (versió 3)

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 d'urgències, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
- Mireia Puig Capmany, medicina d'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 del 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 del CatSalut.
- Antoni Vallano Ferraz, farmacologia clínica, Gerència del Medicament del CatSalut.

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

Índex

1	Resum dels canvis respecte a les versions prèvies	4
2	Context	5
3	Resum de les recomanacions de tractament en l'àmbit del SISCAT	7
4	Informació sobre els tractaments utilitzats	10
4.1	Tractament simptomàtic	10
4.2	Tractament amb hidroxicloroquina	11
4.3	Tractament amb lopinavir/ritonavir	12
4.4	Tractament amb remdesivir.....	12
4.5	Tractament amb tocilizumab	13
4.6	Tractament antibiòtic.....	14
5	Altres consideracions importants.....	14
5.1	Criteris de fragilitat per a la presa de decisions en persones grans.....	14
5.2	Profilaxi antitrombòtica	16
5.3	Tractament amb corticoesteroides sistèmics	18
5.4	Notes informatives d'especial interès	19
6	Assaigs clínics i estudis observacionals en curs	21
7	Bibliografia.....	22
8	Annex: Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments	24

1 Resum dels canvis respecte a les versions prèvies

Canvis respecte a la versió 2 de 29 d'abril

<p>Punt 4.3 (tractament amb lopinavir/ritonavir): En línia amb el que consta en els apartats de la resta de medicaments, s'inclou una menció als resultats dels estudis de lopinavir/ritonavir.</p>
<p>Punt 4.4 (tractament amb remdesivir): S'afegeix informació sobre els resultats d'assaigs clínics amb remdesivir anunciats aquesta darrera setmana. No es modifica el posicionament clínic del remdesivir.</p>
<p>Punt 4.5 (tractament amb tocilizumab): S'afegeixen les alternatives terapèutiques a tocilizumab en cas de manca de proveïment incloses en el document de Tractaments disponibles per al maneig de la infecció per SARS-CoV-2 de l'AEMPS.</p>
<p>Punt 5.4 (tractament amb IECA i ARA II): Es modifica lleugerament el contingut per fer referència als últims estudis observacionals publicats.</p>
<p>Annex 1 (posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments): S'actualitza l'enllaç de la taula d'interaccions d'hidroxicloroquina i lopinavir/ritonavir elaborada per l'Hospital Clínic. S'inclouen les taules informatives de baricitinib i anakinra.</p>

S'han marcat amb un fons blau els continguts modificats o afegits respecte a la versió anterior (versió 2 de 29 d'abril).

Canvis respecte a la versió 1 de 23 d'abril

<p>Punt 3 (taula de recomanacions de tractament): S'afegeix el requeriment de fer seguiment electrocardiogràfic durant el tractament amb hidroxicloroquina. Es modifiquen els criteris d'utilització de tocilizumab.</p>
<p>Punt 4.2 (tractament amb hidroxicloroquina): S'inclou un enllaç a la nota informativa sobre l'ús d'hidroxicloroquina en l'àmbit extrahospitalari que conté informació sobre les reaccions adverses, precaucions i interaccions d'aquest medicament.</p>
<p>Punt 5.1 (criteris de fragilitat): S'inclou una consideració sobre la relació entre els criteris de fragilitat consensuats per la Comissió Assessora i els nivells d'adequació diagnosticoterapèutics (NIDT).</p>
<p>Punt 5.2 (profilaxi antitrombòtic): S'inclou un enllaç a la nota informativa sobre el maneig de la teràpia hormonal de la menopausa i el tractament anticonceptiu en la COVID-19.</p>
<p>Punt 5.3 (tractament amb corticoides sistèmics): S'amplia l'apartat per incloure les recomanacions aprovades per la Comissió Assessora.</p>
<p>Punt 6 (assaigs clínics i estudis observacionals): S'inclou l'enllaç al llistat d'estudis observacionals autoritzats per l'AEMPS.</p>

2 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 la 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 l'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 \(AEMPS\)](#) i els [documents per a professionals del CatSalut](#) sobre el 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 d'acord amb 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.

Cal considerar que les pautes reflectides en aquest document s'han 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 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'inscrivessin 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'AEMPS per a la seva posada 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.

3 Resum de les recomanacions de tractament en l'àmbit del 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 que 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 annexos 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 aquest 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 : 400 mg/12 h el primer dia seguit de 200 mg/12 h 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. Sempre que sigui possible cal realitzar ECG de control durant el tractament. Antibioteràpia [*] empírica si se sospita coinfecció o sobreinfecció bacteriana.
Pneumònia moderada (alteració radiològica amb infiltrats pulmonars i CURB65 ≤ 2 i SaO ₂ ≥ 90%)	Hidroxicloroquina sulfat [#] : 400 mg/12 h el primer dia seguit de 200 mg/12 h 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. Sempre que sigui possible, cal realitzar ECG de control, sobretot quan es combina amb lopinavir/ritonavir. Antibioteràpia [*] empírica si se sospita coinfecció o sobreinfecció bacteriana.
Pneumònia greu (fallada de més d'un òrgan o CURB65 > 2 i SaO ₂ < 90% o freqüència respiratòria ≥ 30) (continua pàg. següent)	Hidroxicloroquina sulfat [#] : 400 mg/12 h el primer dia seguit de 200 mg/12 h 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. Sempre que sigui possible, cal realitzar ECG de control, sobretot quan es combina amb lopinavir/ritonavir. Antibioteràpia [*] empírica si se sospita coinfecció o sobreinfecció bacteriana.
	±Lopinavir/ritonavir : dos comprimits/12 h 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.*

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/12 h 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>Si durant les 12 – 24 hores després de la primera dosi no s'observa millora en criteris gasomètrics, es pot valorar l'administració d'una segona infusió.</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>El tractament amb tocilizumab s'ha d'iniciar en aquelles fases de la malaltia on frenar la cascada inflamatòria tingui efecte sobre la necessitat de ventilació. Per a la seva administració s'han de complir els tres criteris següents: 1) presència d'infiltrats pulmonars bilaterals o empitjorament radiològic i / o gasomètric en 24 hores en malalts ingressats***; 2) hipoxèmia, definida com PaO₂/FiO₂ < 300, i 3) com a mínim un d'aquests paràmetres inflamatoris: IL6 ≥ 40 ng/l (o PCR ≥ 100 mg/dl), dímer-D ≥ 1.000 ng/ml o ferritina ≥ 700 ng/ml. Els criteris d'exclusió proposats per l'AEMPS són: AST/ALT amb valors superiors a 5 cops el nivell de la normalitat, neutròfils < 500 cèl·lules/mmc, plaquetes < 50.000 cèl·lules/mmc, sèpsia augmentada per altres patògens diferents a la 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 dels assaigs són: ALT o AST > 5 cops el límit superior de la normalitat i filtrat glomerular ≤ 30 ml/min/1,73 m².</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 a 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. *****Tocilizumab:** Si el malalt bé directament a urgències i té infiltrats, PAFI < 300 i compleix els criteris del punt 3, no fa falta esperar més.

4 Informació sobre els tractaments utilitzats

4.1 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.

4.2 Tractament amb hidroxiclороquina

La hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina 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'hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina 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, prolongació del QT i de mort cardiovascular en pacients que inicien tractaments combinats d'hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina i/o al lopinavir/ritonavir.

S'ha elaborat una [nota informativa](#) sobre l'ús d'hidroxicloroquina en l'àmbit extrahospitalari que recull els aspectes pràctics de maneig d'aquest medicament (interaccions, reaccions adverses, precaucions i recomanacions per a l'inici i seguiment del tractament).

4.3 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. **No obstant això, publicacions recents semblen indicar que no hi ha diferències en el temps per assolir una milloria clínica dels pacients tractats amb aquesta combinació antiviral respecte a la teràpia convencional.**

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 (vegeu l'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 per cas la idoneïtat d'emprar-lo, i la seva utilització en l'entorn extrahospitalari hauria de ser excepcional.

4.4 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, EUA i Japó en programes d'ús compassiu.

Recentment s'han publicat les dades d'un assaig clínic realitzat a la Xina en el qual no s'observen diferències estadísticament significatives en el temps fins a la milloria clínica entre el grup remdesivir i el grup placebo. En paral·lel també s'han difós els resultats preliminars d'un assaig clínic internacional que suggereixen un possible efecte beneficiós del remdesivir. Cal precaució amb la interpretació d'aquests resultats preliminars i es considera que cal esperar fins a la publicació de les dades finals de l'assaig per poder fer recomanacions formals sobre aquest medicament.

4.5 Tractament amb tocilizumab

El tocilizumab és un anticòs monoclonal davant del receptor d'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 situacions diferents a la COVID-19, i de l'experiència xinesa en el tractament d'aquesta infecció.

Es recomana utilitzar la presentació de concentrat per solució per administrar perfusions, i preservar les altres presentacions per a les indicacions autoritzades a la 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 (vegeu els criteris d'inclusió i exclusió a la taula).

S'han proposat algunes alternatives al tractament amb tocilizumab, com el sarilumab (anticòs monoclonal davant del receptor d'IL-6), el siltuximab (anticòs monoclonal davant de les formes solubles d'IL6), l'anakinra (antagonista del receptor d'IL1) i el ruxolitinib i el baricitinib (inhibidors selectius de la janus cinasa). Per totes aquestes molècules es troben en marxa diversos assaigs clínics per al tractament de pacients amb SARS-CoV-2.

L'accés a aquests tractaments es pot realitzar via assaig clínic i/o ús compassiu a través de l'aplicació de l'AEMPS de medicaments en situacions especials, excepte amb l'anakinra i el baricitinib amb els quals s'han de seguir els circuits habituals dels medicaments utilitzats fora de les seves indicacions aprovades en la fitxa tècnica (*off-label*).

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 (colchicina, tofacitinib, favipiravir, entre d'altres), es recomana consultar el [document de l'AEMPS](#).¹

4.6 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.

5 Altres consideracions importants

5.1 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, d'altra banda, evitar sobretractament), 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.

¹No existeix cap pauta recomanada en aquests tractaments per a la seva utilització en pacients amb SARS-CoV-2. Les dosis **recomanades en adults** que s'especifiquen es basen en criteris de seguretat i en dades d'assaigs clínics. **Sarilumab**: la dosi recomanada en adults és 200 o 400 mg IV en una única infusió. **Siltuximab**: la dosi recomanada en adults és 11 mg/kg, si la PCR no disminueix es pot realitzar una segona dosi a les 12 hores. En funció dels resultats de la 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. **Anakinra**: 400mg/dia (4 dosis sc de 100 mg cada 6 hores) un màxim de 15 dies; **Ruxolitinib**: la dosi recomanada en adults és de 5 mg dos cops al dia, durant 14 dies; **Baricitinib**: 4mg/dia via oral durant 7-14 dies (en pacients ≥ 75 anys o amb infeccions cròniques o recurrents 2mg/dia).










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

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

Aquests criteris de valoració de fragilitat són fonamentals per establir els nivells d'adequació diagnosticoterapèutics (NIDT). Els NIDT són l'eina proposada per ajudar en la decisió de derivació assistencial en pacients atesos a les residències, que ha de ser compartida amb el pacient i la família o els cuidadors.

5.2 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 de risc)

Dosis profilàctiques	Funció renal	
	FG ≥ 30 ml/min	FG < 30 ml/min
Enoxaparina	< 80 kg: 40 mg / 24 h s.c. 80–100 kg: 60 mg /24 h s.c. > 100 kg: 40 mg / 12 h s.c.	< 80 kg: 20 mg / 24 h s.c. > 80 kg: 40 mg / 24 h s.c.
Tinzaparina	< 60 kg: 3500 UI/ 24 h s.c. > 60 kg: 4500 UI / 24 h s.c.	< 60 kg: 3500 UI / 24 h s.c. > 60 kg: 4500 U I/ 24 h s.c.
Bemiparina	3.500 UI/24 h s.c.	2.500 UI/24 h 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 a pacients de major risc	Funció renal	
	FG ≥ 30 ml/min	FG < 30 ml/min
Enoxaparina	1 mg / kg / 24 h s.c.	0,5 mg / kg / 24 h s.c.
Tinzaparina	75 UI / Kg / 24 h s.c.	75 UI / kg / 24 h s.c.
Bemiparina	5.000 UI / 24 h s.c.	3.500 UI / 24 h s.c.

Adaptat de *Recomendaciones de trombopprofilaxis 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-trombopprofilaxis-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:

- Proteïna C reactiva (PCR) > 150 mg/L
- Dímer D > 1.500 ng/mL
- Ferritina > 1.000 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

Trombofília biològica coneguda

Cirurgies recents

Gestació

Teràpia hormonal substitutiva

Adaptat de *Recomendaciones de trombopprofilaxis 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-trombopprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19.pdf>*

*La teràpia hormonal de la menopausa o l'anticoncepció hormonal combinada augmenta el risc de tromboembolisme venós. S'ha elaborat una [nota informativa](#) sobre quin maneig cal fer en dones amb infecció o sospita d'infecció per SARS-CoV-2 tractades amb aquests medicaments.

El tractament profilàctic s'ha de mantenir 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 utilitzar 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 hidroxiclороquina 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.

5.3 Tractament amb corticoesteroides sistèmics

En la infecció per SARS-CoV-2 s'ha descrit un increment dels marcadors d'inflamació, els quals s'han relacionat amb un pitjor pronòstic. Així mateix, de forma general, entre un 3%-17% dels pacients, el 20%-42% dels pacients hospitalitzats i el 67%-85% dels pacients de les unitats de crítics evolucionen amb una síndrome de dificultat respiratòria aguda (SDRA). Juntament amb les

troballes radiològiques, histològiques i exsudats inflamatoris compatibles amb malaltia inflamatòria pulmonar, s'ha proposat que els corticoesteroides podrien tenir un benefici en la infecció per SARS-CoV-2.

Malgrat això, l'evidència del benefici del tractament amb corticoesteroides en pacients amb infecció per SARS-CoV-2 és molt limitada i no concloent. Tampoc s'ha demostrat que l'administració de corticoesteroides de forma primerenca pugui prevenir el desenvolupament de la SDRA i l'estat hiperinflamatori. En el mateix sentit, l'evidència disponible per altres pneumònies víriques, incloent-hi altres coronavirus, suggereix un increment dels riscos, en particular d'infeccions greus.

Per tant, no es recomana la utilització de corticoesteroides per prevenir la SDRA en pacients amb infecció per SARS-CoV-2 en cap àmbit assistencial, ja que no hi ha evidències que pugui prevenir la SDRA ni evitar-ne l'evolució en fases inicials, i pot augmentar el risc d'efectes adversos greus.

D'altra banda, 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 a altres indicacions. En aquests casos s'ha de fer una valoració individualitzada dels beneficis i riscos de mantenir el tractament.

5.4 Notes informatives d'especial interès

Tractament amb IECA i ARA II

Fa unes setmanes van sorgir algunes informacions que relacionaven 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. Es va suggerir 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 descarten un increment del risc d'infecció per SARS-CoV-2, del risc d'empitjorament de la clínica respiratòria i del risc de mortalitat en pacients que reben aquests medicaments**. Així doncs, no hi ha motius per suspendre aquests tractaments per prevenir la infecció per 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. **Properament està previst actualitzar la nota del CatSalut per incloure la nova informació disponible.** 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 resistent 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 hipoglucemiants 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.

6 Assaigs clínics i estudis observacionals en curs

Es recomana consultar les pàgines web següents:

1. [Registre espanyol d'estudis clínics](#)
2. [ClinicalTrials.gov](#)
3. [Estudis observacionals autoritzats per l'AEMPS](#) (actualització setmanal)

7 Bibliografia

1. Documento Técnico: Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Madrid (España): Ministerio de Sanidad; 3 març 2020 [consulta: 18 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 [consulta: 18 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 [consulta: 18 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 [consulta: 18 març 2020]. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/ca/inici/>
5. Nota informativa en relació amb l'ús dels IECA i ARA II i la infecció per coronavirus SARS-CoV-2. Servei Català de la Salut (CatSalut); 13 març 2020 [consulta: 18 març 2020]. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/ca/inici/>.
6. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* [consulta: 23 abril 2020]. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624
7. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB Sr, Harrington DP. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMe2012924.
8. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible a: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
9. 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. Disponible a: <http://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
10. 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.
11. 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)
12. 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>
13. 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>
14. 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
15. 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. [consulta: 28 març 2020]. Disponible a: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf
16. Mitjà O and Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *Lancet Glob. Health.* 19 març 2020 [consulta: 28 març 2020]. Disponible a: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2820%2930114-5>
 17. 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 Yinzong, 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>
 18. 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>
 19. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with covid-19 in Belgium. 16 març 2020 [consulta: 18 març 2020]. Disponible a: https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
 20. 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).
 21. 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).
 22. Krishnaswami, A. et al. Deprescribing in Older Adults With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 73 2584–2595 (2019).
 23. Maclagan, L. C. et al. Frailty and Potentially Inappropriate Medication Use at Nursing Home Transition. *J. Am. Geriatr. Soc.* 65, 2205–2212 (2017).
 24. Rockwood, K. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 173, 489–95 (2005).
 25. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. SETH. Disponible a: <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19.pdf>
 26. 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>
 27. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Vol. 395, *The Lancet.* Lancet Publishing Group; febrer 2020. p. 473-5.
 28. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;
 29. World Health Organization (WHO): Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance [Internet]. 2020 [citat abril 2020]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 30. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. abril 2020 [citat abril 2020]. Disponible a: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
 31. Ministerio de Sanidad. Documento técnico Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria [Internet]. 2020 [citat abril 2020]. Disponible a: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
 32. National Institute of Health (NIH): COVID-19 Treatment guidelines [Internet]. 2020 [citat abril 2020]. Disponible a: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

8 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.
CONTRAIINDICACIONS	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 l'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 fluconazole, el tramadol, alguns antipsicòtics (ex. haloperidol, clorpromazina, sulpirida), antidepressius (ex. citalopram, escitalopram) 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 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_5_mayo%202020_COVID_19.pdf Informació sobre els fàrmacs amb risc de prolongació de l'interval QT a 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 50 mg de ritonavir cada 12 hores (2 comprimits/12 hores). Amb aliments o sense. 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. • Hemofília: 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 l'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>- Sinergia amb la hidroxicloroquina en risc de prolongació de l'interval QT de l'ECG.</p> <p>- Es recomana no administrar conjuntament: rifampicina, disopiramida, flecaïnida, apixaban, rivaroxaban, clopidogrel, ticagrelor, ziprasidona i domperidona. Alguns antihipertensius (aliskirèn, 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 5 mayo%202020 COVID 19.pdf</p>
INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA	<p>No requereix ajustaments segons la funció renal.</p> <p>Contraïndicat en 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. Vegeu la fitxa tècnica.</p>
COMENTARIS	MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT ORAL. ACCÉS VIA MSE EN UNA ÚNICA SOL·LICITUD DEL NOMBRE 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/dohtml/p/01172008/P_01172008.html</p> <p>SOLUCIÓ ORAL: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/01172003/FT_01172003.html</p>

Tocilizumab solució per a 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 – 24 hores després de la primera dosi si no s'observa millora en criteris gasomètrics.
DURADA	Dosi única. Excepcionalment una segona dosi.
CONTRAINDICACIONS	No es recomana l'ús de tocilizumab en cas de: AST/ALT > x 10 cops el nivells de la normalitat; neutròfils < 500 cèl·lules/mmc; plaquetes < 50.000 cèl·lules/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 l'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</u> iniciar el tractament si el recompte de neutròfils està per sota de $2 \times 10^9/L$.
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/
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 NOMBRE D'ENVASOS EN FUNCIO DELS PACIENTS IDENTIFICATS. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA. Es recomana reservar la ploma/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 (vegeu els criteris d'inclusió i exclusió a la taula inicial del document).
FITXA TÈCNICA	https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/08492001/FT_08492001.html

Remdesivir solució per a 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. - Filtrat glomerular ≤ 30 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/
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'ha 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 el 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, infeccions 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 insuficiència renal greu i hepàtica. No s'han fet recomanacions d'ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal o hepàtica. - Interaccions: influeix en l'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 COMERCIALIZADES (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 aliments o sense. 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 insuficiència renal greu i insuficiència hepàtica. - Interaccions: si s'administra junt amb inhibidors potents del CYP3A4 o inhibidors duals dels enzims CYP3A4 i CYP2C9 (ex. fluconazole). 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 NOMBRE D'ENVASOS EN FUNCIÓ DELS PACIENTS IDENTIFICATS (1 envàs Jakavi 5 mg 56 compr. = 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 a perfusió

POSOLOGIA	Monitorar la proteïna C reactiva (PCR) cada 8 hores durant les primeres 24 h. Si la PCR normalitza o hi ha milloria clínica significativa cal suspendre el tractament. 1a dosi a 11 mg/kg durant 1 hora en perfusió IV. Si PCR no disminueix, 2a dosi a les 12 hores. Si PCR no disminueix un 90% del valor inicial o no s'observa milloria clínica significativa, 3a dosi a les 12 hores. Si la PCR augmenta més d'un 50% cal 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. Cada vial de 100 mg i 400 mg es reconstitueix amb 5,2 i 20 ml d'aigua per a preparació injectable d'un sol ús, respectivament (fins a obtenir 20 mg/ml de solució).
PRECAUCIONS i INTERACCIONS	- 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 sèpsia 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 NOMBRE 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

Anakinra solució per injecció

POSOLOGIA	100 mg cada 6 hores mitjançant injecció subcutània (dosi diària 400 mg) durant un màxim de 15 dies. Caldrà alternar el lloc d'injecció. No cal agitar la xeringa.
PRECAUCIONS i INTERACCIONS	- No es recomana el seu ús en pacients amb neutropènia (RAN < 1,5 x 10⁹/l) ni ALT/AST > x1,5 cops el límit superior de la normalitat. - Es recomana precaució en insuficiència hepàtica greu . S'han observat augments transitoris dels enzims hepàtics durant el tractament. - Es recomana precaució en insuficiència renal moderada i greu (valorar ajust de dosis en insuficiència renal greu). - Reaccions adverses molt freqüents: cefalea, reaccions al lloc d'injecció, hipercolesterolèmia. Freqüents: infeccions greus, neutropènia i trombocitopènia. - 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 PEL CIRCUIT ESTABLERT EN MEDICAMENTS UTILITZATS FORA DE LES INDICACIONS EN FITXA TÈCNICA (OFF-LABEL). REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA.
FITXA TÈCNICA	https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/102203006/FT_102203006.html

Baricitinib comprimits	
POSOLOGIA	<p>- 4 mg/24h durant 7-14 dies per via oral (extensió segons judici clínic). Amb menjar o sense, en qualsevol moment del dia.</p> <p>- 2 mg /24 h 7-14 dies per via oral en pacients \geq 75 anys, pacients amb antecedents d'infeccions cròniques o recurrents, si FG 30-60 ml/min/1,73m², o en ús concomitant d'inhibidors OAT3 potents (ex. probenecid)</p> <p>Via nasogastrica: s'està utilitzant en diferents estudis (consultar al laboratori)</p>
PRECAUCIONS i INTERACCIONS	<p>- No es recomana el seu ús en pacients amb FG < 30 mL/min</p> <p>- No es recomana l'ús de baricitinib en cas de Limfòcits < 200 cèl·lules/mmc; Neutròfils < 500 cèl·lules/mmc; Plaquetes < 50.000 cèl·lules/mmc; Hb < 8 g/dL; ALT/AST >x 5 cops el límit superior de la normalitat ; Sèpsia documentada per altres patògens diferents al COVID-19; Embaràs</p> <p>- Reaccions adverses molt freqüents: infecció del tracte respiratori superior i hipercolesterolèmia. Freqüents: herpes zòster/simple, gastroenteritis, infecció del tracte urinari, pneumònia, trombocitosi, nàusees, ALT elevada i erupcions cutànies.</p> <p>- S'han descrit casos de reactivació viral i infeccions oportunistes</p> <p>- Es recomana profilaxi de tromboembolisme venós amb teràpia anticoagulant en aquells pacients amb factors de risc</p> <p>- Interaccions: cal ajustar la dosi en ús concomitant d'inhibidors OAT3 amb fort potencial inhibidor (ex. probenecid)</p>
COMENTARIS	MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT ACCÉS VIA ASSAIG CLÍNIC O PEL CIRCUIT ESTABLERT EN MEDICAMENTS UTILITZATS FORA DE LES INDICACIONS EN FITXA TÈCNICA (OFF-LABEL). REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA.
FITXA TÈCNICA	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170010/FT_1161170010.pdf