

# 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**

**Àrea Assistencial. Servei Català de la Salut**

**30 d'octubre de 2020 (versió 11)**

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 Despi 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.
- Thaïs Roig González, 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.
- Diego Castillo Villegas, pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
- Caridad Pontes Garcia, farmacologia clínica, Gerència del Medicament del CatSalut.
- Antoni Vallano Ferraz, farmacologia clínica, Gerència del Medicament del CatSalut.

**Suport tècnic del Programa d'harmonització farmacoterapèutica:**

- Andrea Molina Nadal, Gerència del Medicament del CatSalut.
- Mercè Obach Cortadellas, Gerència del Medicament del CatSalut.
- Manel Fontanet Sacristan, Gerència del Medicament del CatSalut.
- Agnès Montoya i de Manuel-Rimbau, Gerència del Medicament del CatSalut.
- Patricia Marrero Álvarez, oficina tècnica de l'Institut Català de la Salut.
- Roser Vives Vilagut, Gerència del Medicament del CatSalut.
- Gemma Puig Comas, Gerència del Medicament del CatSalut.

**Índex**

1	Resum dels canvis respecte a les versions prèvies .....	4
	Canvis respecte a la versió 10 de 21 de setembre.....	4
2	Context .....	5
3	Resum de les recomanacions de tractament en l'àmbit del SISCAT .....	7
4	Informació sobre els tractaments utilitzats .....	9
4.1	Tractament simptomàtic.....	9
4.2	Tractament amb remdesivir .....	10
4.3	Tractament amb corticoides.....	11
4.4	Tractament amb plasma de donants convalescents .....	12
4.5	Tractament amb tocilizumab.....	12
4.6	Tractament amb lopinavir/ritonavir .....	14
4.7	Tractament amb hidroxicloroquina .....	14
4.8	Tractament antibiòtic .....	15
4.9	Profilaxi antitrombòtica .....	15
5	Altres consideracions importants .....	18
5.1	Criteris de fragilitat per a la presa de decisions en persones grans .....	18
5.2	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 10 de 21 de setembre

<p><b>Punt 3 (taula de recomanacions de tractament):</b> S'inclou una consideració sobre l'ús del plasma de donants convalsents. S'elimina la recomanació sobre el tocilizumab.</p>
<p><b>Punt 4.2 (tractament amb remdesivir):</b> S'afegeix un resum breu de la nova evidència disponible (publicació final de l'ACTT-1 i publicació preliminar de l'assaig SOLIDARITY).</p>
<p><b>Punt 4.4 (tractament amb plasma de donants convalsents):</b> Nou apartat del document. S'inclou un resum sobre l'evidència disponible per al plasma de donants convalsents.</p>
<p><b>Punt 4.5 (tractament amb tocilizumab):</b> Es canvia aquest apartat al punt 4.5. S'actualitza la informació per afegir les darreres evidències publicades i es modifica la recomanació d'ús per limitar-lo en l'entorn d'assaig clínic.</p>
<p><b>Punt 5.1 (criteris de fragilitat per a la presa de decisions en persones grans)</b> S'inclou informació sobre la utilitat del NIDT per a la presa de decisions en el tractament de residents amb COVID-19. Vegeu també l'algorisme modificat d'atenció a les residències geriàtriques.</p>

S'han marcat amb un fons blau els continguts modificats o afegits respecte a la versió anterior (versió 10, de 21 de setembre).

## 2 Context

**Per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2, es disposa ja d'alguns assaigs clínics controlats que permeten realitzar recomanacions basades en l'evidència.** Actualment 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, amb el suport de les recomanacions de societats científiques i grups d'experts, i amb 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 COVID-19, les [disposicions i consideracions sobre els tractaments disponibles de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris \(AEMPS\)](#), [el protocol farmacoclínic d'ús de remdesivir del Ministeri de Sanitat](#) i els [documents per a professionals del CatSalut](#) sobre el 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 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 associat encara a la malaltia.** Així mateix, també s'inclou informació pràctica de maneig dels fàrmacs per als professionals sanitaris i les notificacions relacionades amb medicaments que s'estan fent durant l'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 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 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. L'AEMPS publica periòdicament un [resum](#) de les sospites de reaccions adverses notificades amb tractaments per a la COVID-19.

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](mailto:innov_spain@aemps.es), [ascina@aemps.es](mailto:ascina@aemps.es) o [aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es). La Gerència del Medicament del CatSalut ([harmonitzacioMHDA@catsalut.cat](mailto: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, malgrat es disposa ja d'alguns assaigs clínics, les evidències disponibles per al maneig d'aquests pacients són encara limitades.

En pacients amb 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 4.1, Tractament simptomàtic).

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

El tractament antibiòtic està recomanat només si se sospita de sobreinfecció o coinfecció bacteriana (vegeu l'apartat 4.7, Tractament antibiòtic).

En els pacients ingressats, es recomana realitzar profilaxi antitrombòtica amb heparines de baix pes molecular (HBPM), sempre que no hi hagi contraindicació (vegeu l'apartat 4.8, Profilaxi antitrombòtica).

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.

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

Quadre clínic	Tractament de preferència* i pauta (dispensació a l'àmbit hospitalari)	Consentiment	Comentaris (vegeu l'annex per a més informació)
Pneumònia moderada-greu (alteració radiològica amb infiltrats pulmonars i SaO <sub>2</sub> <95%)	<p><b>Remdesivir**</b>: dosi de càrrega 200 mg iv el primer dia seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/dia iv a partir del dia 2. Durada recomanada de 5 dies.</p> <p><b>Dexametasona<sup>‡</sup></b>: dosi de 6 mg/dia per via oral o iv. Durada recomanada de 10 dies (valorar suspendre abans si alta hospitalària).</p>	<p>Medicament autoritzat a Europa, pendent de preu i finançament. Requereix consentiment informat. Accés via MSE (vegeu la columna de comentaris) o per assaig clínic.</p> <p>Medicament fora d'indicació. Requereix consentiment informat. Accés a través del circuit habitual. No requereix sol·licitud via MSE. Registre a història clínic.</p>	<p>Per a la seva administració s'han de complir els criteris següents: pacients hospitalitzats amb un màxim de 7 dies des de l'inici dels símptomes, que requereixin oxigen suplementari i que compleixin un mínim de dos dels tres criteris següents: freqüència respiratòria <math>\geq</math> 24 rpm, SaO<sub>2</sub> &lt; 94% en aire ambient i PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 300 mmHg.</p> <p>No utilitzar si els pacients requereixen oxigen d'alt flux, ventilació mecànica o ECMO, tenen filtrat glomerular &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o ALT <math>\geq</math> 5 cops el límit superior de la normalitat, requereixen dos inotrópics per mantenir la pressió arterial, en dones embarassades*** i lactants i si hi ha evidència de fracàs multiorgànic.</p> <p>Per a la seva administració s'han de complir els criteris següents: pacients greus amb inici dels símptomes &gt; 7 dies que requereixin oxigen suplementari, ventilació mecànica o ECMO. No utilitzar en pacients que no requereixen oxigenoteràpia ni durant els primers 7 dies des de l'inici de la simptomatologia.</p>

\*Antibioteràpia només si se sospita sobreinfecció bacteriana. Es recomana la utilització de betalactàmics, excepte en cas de sospita o confirmació d'infecció per altres gèrmens on es poden utilitzar altres antibiòtics.

\*\*Mentre no es disposi de més informació, el plasma de donants convalescents podria ser una opció a valorar en pacients amb contraindicació a l'ús de remdesivir (per exemple, si FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) durant la primera setmana des de l'inici de la simptomatologia. Prioritzar l'ús en context d'assaigs clínics. La utilització de plasma de convalescents no impedeix la utilització d'altres opcions terapèutiques per a la COVID-19.

\*\*\*L'accés al medicament durant l'embaràs i en menors de 18 anys que no compleixen els criteris del protocol farmacoclínic d'ús de remdesivir en el tractament de la malaltia per COVID-19 del Sistema Nacional de Salut es realitza a través d'un programa específic d'ús compassiu.

<sup>‡</sup>Si no es disposa de dexametasona, considerar l'ús de metilprednisolona 32 mg/dia o prednisona 40 mg/dia.



## 4 Informació sobre els tractaments utilitzats

### 4.1 Tractament simptomàtic

En pacients amb 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	
<b>Adults</b>	500 mg-1 g cada 6-8 hores <b>No s'ha de superar la dosi de 4 g en 24 h</b>
<b>Insuficiència renal o hepàtica</b> <b>Consum habitual d'alcohol</b>	Reduir les dosis o espaiar l'administració cada 8 hores <b>No s'ha de superar la dosi de 2 g en 24 h</b>

En relació amb les informacions que van relacionar 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 és necessari, es poden 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 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 d'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 mecànica. A Espanya, des del 20 de maig està obert l'accés a remdesivir com a ús compassiu per al tractament de pacients hospitalitzats amb infecció per SARS-CoV-2 i malaltia greu.

Un assaig clínic de la Xina no va mostrar diferències estadísticament significatives en el temps fins a la millora clínica entre remdesivir i placebo. En canvi, els resultats de l'assaig clínic internacional ACTT-1 amb la participació de dos hospitals de Catalunya mostren un temps menor fins a la recuperació amb remdesivir respecte a placebo (10 dies vs. 15 dies), amb resultats més favorables en el subgrup de pacients hospitalitzats amb oxigen suplementari de flux baix (resultats *post hoc*). En aquest estudi no s'observen diferències estadísticament significatives en la mortalitat als 29 dies (HR 0,73; IC 95% 0,52 a 1,03). Recentment, s'ha difós la publicació preliminar de l'assaig SOLIDARITY de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), en la qual tampoc s'observen diferències en la mortalitat hospitalària als 28 dies entre remdesivir i el grup control (RR 0,95; IC 95% 0,81 a 1,11).

Al juliol la Comissió Europea va autoritzar de forma condicional el remdesivir per al tractament de la COVID-19 en adults i adolescents ( $\geq 12$  anys i d'almenys 40 kg) que presentin pneumònia i que requereixin oxigen suplementari. Està previst que l'Agència Europea del Medicament (EMA) revisi properament la nova evidència.

D'altra banda, el Ministeri de Sanitat ha publicat un [protocol farmacoclínic d'ús de remdesivir en el tractament de la COVID-19 en el Sistema Nacional de Salut](#) en el qual es recomana utilitzar-lo en la indicació autoritzada únicament en pacients hospitalitzats que requereixin oxigen suplementari de baix flux i que compleixin dos dels criteris següents: freqüència respiratòria  $\geq 24$  rpm, SaO<sub>2</sub> < 94% en aire ambient, i PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg.

No es recomana utilitzar-lo en els pacients que requereixen oxigen d'alt flux, ventilació mecànica (invasiva o no invasiva) o ECMO, en els pacients amb filtrat glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o ALT  $\geq 5$  cops el límit superior de la normalitat, que requereixin dos inotròpics per mantenir la pressió arterial, en dones embarassades i lactants o en pacients amb evidència de fracàs multiorgànic.

L'accés del medicament durant l'embaràs i pels menors de 12 anys, que no compleixen els criteris definits en el protocol farmacoclínic, es realitza a través d'un programa específic d'ús compassiu.

### 4.3 Tractament amb corticoides

S'ha descrit un increment dels marcadors d'inflamació que s'ha relacionat amb un pronòstic pitjor, i alguns pacients evolucionen amb una síndrome de dificultat respiratòria aguda (SDRA). Juntament amb les troballes radiològiques, histològiques i exsudats inflamatoris compatibles amb la malaltia inflamatòria pulmonar, es va proposar que els corticoides podrien tenir un benefici en la COVID-19.

Els resultats de la branca de dexametasona a dosis baixes (6 mg/dia durant 10 dies) de l'estudi RECOVERY mostren una reducció de la mortalitat als 28 dies respecte al tractament estàndard en els pacients amb ventilació mecànica i en els que reben oxigenoteràpia quan s'inicia el tractament a partir dels 7 dies des de l'inici dels símptomes.

Tot i que aquest assaig presenta algunes limitacions metodològiques (disseny obert, exclusió de pacients per no ser candidats al tractament, canvis en la disponibilitat de la medicació durant l'assaig, distribució desequilibrada de factors pronòstics, etc.), és la primera evidència provinent d'un assaig clínic d'un tractament en pacients hospitalitzats amb infecció per SARS-CoV-2 que demostra una reducció de la mortalitat. A més, una metanàlisi recent que ha analitzat les dades del subgrup de pacients amb ventilació mecànica de l'assaig RECOVERY juntament amb les dades d'altres sis assaigs clínics que han inclòs pacients crítics amb COVID-19, ha conclòs que l'administració de corticoides sistèmics, en comparació amb l'atenció habitual o el placebo, s'associa amb una mortalitat menor als 28 dies.

Pel que fa a la seguretat, cal tenir en compte diferents aspectes que en limiten la seva utilització només a partir de la setmana de l'inici dels símptomes, en pacients greus o en progressió de requeriments d'oxigen, a dosi reduïdes i durant un temps limitat. Fora d'aquest context, podria comportar riscos de seguretat.

La guia de la societat *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) ha establert una recomanació condicional en pacients hospitalitzats amb saturació d'oxigen  $\leq 94\%$  a l'aire ambient que necessiten oxigen addicional, ventilació mecànica o ECMO. En canvi, no els recomana en els pacients hospitalitzats sense hipoxèmia. La guia de l'OMS sobre l'ús de corticoides en la COVID-19 només en recomana l'ús en pacients crítics i greus. L'EMA també ha avalat l'ús de dexametasona en pacients amb COVID-19 amb necessitats d'oxigen o de ventilació mecànica.

En resum, les dades actuals indiquen que no s'ha d'utilitzar la dexametasona ni altres corticoides sistèmics per al tractament de la COVID-19 en pacients que no requereixen oxigenoteràpia ni durant els primers 7 dies des de l'inici de la simptomatologia. Per a pacients greus amb oxigen suplementari, ventilació mecànica o ECMO i més de 7 dies d'evolució clínica, es recomana l'ús de dexametasona (o altres corticoides a dosis equivalents si aquesta no està disponible).

#### 4.4 Tractament amb plasma de donants convalescents

S'ha postulat que el plasma ric amb anticossos contra el SARS-CoV-2 podria ser un tractament efectiu per a la COVID-19. Aquest plasma s'obté de persones que han patit anteriorment la COVID-19 i ja s'han curat.

Es disposa de diverses sèries de casos, dos assaig clínics i cohort americana que ha inclòs més de 35.000 pacients en el context d'un programa d'accés expandit que suggereixen un possible benefici clínic si s'utilitza els primers dies d'inici de la simptomatologia i amb títols d'anticossos alts. No obstant això, l'evidència que recolza l'ús del plasma de donants convalescents és encara escassa i presenta diverses limitacions, per la qual cosa els resultats s'han d'interpretar amb precaució.

A finals d'agost, l'FDA va emetre una autorització d'ús d'emergència per al tractament amb plasma de convalescents en pacients hospitalitzats amb COVID-19. A Espanya, el Ministeri de Sanitat, a través del Comitè Científic per a la Seguretat Transfusional (CCST), ha publicat unes [directrius](#) per a l'obtenció de plasma de donants convalescents de la COVID-19.

Amb la informació disponible actualment, i ateses les incerteses en l'eficàcia i el balanç benefici-risc del tractament, no es recomana la utilització sistemàtica de plasma de donants convalescents, i el seu ús s'hauria de limitar al context dels assaigs clínics. Es pot considerar el seu ús en pacients amb contraindicació a l'ús de remdesivir (per exemple, si  $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) i durant la primera setmana des de l'inici de la simptomatologia.

#### 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 i malaltia greu es va observar un increment de la resposta immunològica i una síndrome d'alliberació de citocines. Actualment es disposa ja dels resultats d'alguns assaigs clínics publicats.

Fins avui, els diferents assaigs clínics amb tocilizumab evidencien resultats negatius en l'anàlisi de la variable principal. A la prepublicació de l'assaig clínic COVACTA no s'observen diferències entre tocilizumab i placebo ni en la millora de l'estat clínic ni en la mortalitat. D'altra banda, en tres assaigs clínics publicats recentment tampoc s'observen diferències estadísticament significatives en les variables principals (millora clínica, ingrés a UCI, necessitat d'intubació o mort segons l'assaig). Quant a l'assaig EMPACTA, hi ha una nota de premsa on es comunica que tocilizumab respecte a placebo ha reduït la necessitat de ventilació mecànica, però de moment no es disposa de la publicació.

En tot aquest context, i amb l'evidència disponible actualment, es recomana reservar la utilització de tocilizumab només en el context d'un assaig clínic.

En els últims mesos 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), el ruxolitinib i el baricitinib (inhibidors selectius de la Janus cinasa). Per totes aquestes molècules es troben en marxa diversos assaigs clínics. De moment, en una nota de premsa de la companyia farmacèutica s'han comunicat resultats negatius d'un assaig clínic amb sarilumab en pacients crítics i greus i, a la llum d'aquests resultats, la empresa no preveu la realització d'altres assaigs clínics.

Per a més informació sobre aquests tractaments es recomana consultar el [document de l'AEMPS](#).<sup>1</sup>

S'aconsella que l'accés a aquests tractaments es realitzi principalment via assaig clínic. Es pot sol·licitar siltuximab i ruxolitinib com a ús compassiu a través de l'aplicació de l'AEMPS de medicaments en situacions especials. Per a la utilització de tocilizumab, sarilumab, anakinra i baricitinib s'han de seguir els circuits habituals dels medicaments utilitzats fora de les seves indicacions aprovades (*off-label*).

---

<sup>1</sup>No 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. Si no s'assoleix una reducció del 90% del valor de la PCR després de la 3a dosi es recomana suspendre el tractament. **Anakinra**: 400mg/dia (4 dosis iv 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**: 4 mg/dia via oral durant 7-14 dies (en pacients ≥ 75 anys o amb infeccions cròniques o recurrents 2 mg/dia) .

#### 4.6 Tractament amb lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir és un inhibidor de la proteasa per tractar el VIH. Es va postular que podia tenir activitat sobre les proteases dels coronavirus i capacitat per inhibir-ne la replicació viral.

Els resultats de diferents assaigs clínics indiquen que no hi ha diferències respecte al tractament estàndard ni en el temps per assolir una millora clínica ni en la mortalitat. D'altra banda, presenta efectes adversos freqüents, especialment gastrointestinals, i un perfil d'interaccions de difícil maneig.

Atesa la manca d'evidències d'eficàcia i el seu perfil de seguretat, actualment no es recomana la utilització de lopinavir/ritonavir en el tractament de la infecció per SARS-CoV-2.

#### 4.7 Tractament amb hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina i la cloroquina són fàrmacs autoritzats per a la profilaxi i tractament del paludisme, el lupus eritematós i l'artritis reumatoide. Es va proposar que interferien en la fusió del virus SARS-CoV-2 amb la membrana cel·lular, en la glucosilació de receptors i en l'augment del pH vesicular. Algunes dades d'experimentació in vitro i models farmacocinètics basats en aquestes dades suggerien una eficàcia superior d'hidroxicloroquina respecte a cloroquina.

Es disposa d'assaigs clínics en profilaxi pre-exposició, post-exposició, en pacients amb malaltia lleu-moderada en l'àmbit ambulatori i en pacients greus hospitalitzats. Tots els assaigs publicats sobre la hidroxicloroquina, amb azitromicina o sense, no indiquen que tingui eficàcia antiviral, ni que millori l'evolució clínica ni la mortalitat.

Les dades disponibles també suggereixen un augment del risc d'efectes adversos gastrointestinals, generalment lleus, i d'alteracions del QT, poc freqüents però que poden ser molt greus. També s'han descrit, de forma poc freqüent, trastorns neuropsiquiàtrics.

Atesa la manca d'evidències d'eficàcia i els riscos potencials de seguretat identificats, no es recomana la utilització d'hidroxicloroquina, amb azitromicina o sense, en el tractament de la infecció per SARS-CoV-2.

## 4.8 Tractament antibiòtic

La prescripció excessiva o inadequada d'antibiòtics en el context de la COVID-19 podria facilitar el desenvolupament de resistències bacterianes i reduir l'eficàcia de futurs tractaments. Així doncs, cal fer-ne un ús responsable.

Per a pacients hospitalitzats, en cas de coinfecció o 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 coinfecció o 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.

Des de l'AEMPS s'ha emès una [nota informativa](#) amb les recomanacions del Pla nacional davant de les resistències a antibiòtics (PRAN) per a l'ús prudent dels antibiòtics durant la pandèmia.

## 4.9 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
<b>Enoxaparina</b>	< 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.
<b>Tinzaparina</b>	< 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.
<b>Bemiparina</b>	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
<b>Enoxaparina</b>	1 mg / kg / 24 h s.c.	0,5 mg / kg / 24 h s.c.
<b>Tinzaparina</b>	75 UI / Kg / 24 h s.c.	75 UI / kg / 24 h s.c.
<b>Bemiparina</b>	5.000 UI / 24 h s.c.	3.500 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>

Per a la decisió de la pauta de tractament profilàctic, es recomana considerar la gravetat del quadre clínic de COVID-19 i els 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 <  $800 \times 10^6/L$
- 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



**Factors de major risc trombotic en pacients amb COVID-19**

Cirurgies recents

Gestació

Teràpia hormonal substitutiva

Adaptat de *Recomendaciones de tromboprolifaxis 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-tromboprolifaxis-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 duïen 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 la situació clínica de cada pacient.

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.

## 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 realitza 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.

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 sobrevinguts, 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.

La Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la Infecció per SARS-CoV-2 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), nivells de fragilitat 7-8-9 (fragilitat greu, molt greu, condició terminal). Vegeu la presentació gràfica de l'escala de fragilitat a la pàgina següent.

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

Aquests criteris de valoració de fragilitat són fonamentals per establir els nivells d'adequació diagnosticoterapèutics (NIDT). El NIDT ve determinat per la valoració de la funcionalitat i les comorbiditats de cada pacient, per la qual cosa s'ha de fer l'avaluació de la situació clínica i de fragilitat. Un o més dels criteris de gravetat de malalties cròniques i fragilitat i uns valors de CFS  $\geq$  de 7 orienten cap a NIDT 4 o 5.

La proposta de tractament per als residents amb COVID-19 depèn de la tipificació de cadascú en relació amb la intensitat terapèutica òptima a aplicar. Tal com mostra l'algorisme corresponent (vegeu el document amb els algorismes), es proposa emprar els NIDT. D'altra banda, tota decisió assistencial i de derivació cal que sigui compartida amb el/la resident, la família i/o el cuidador/a.

## 5.2 Notes informatives d'especial interès

### Tractament amb IECA i ARA II

Fa uns mesos 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 SARS-CoV-2. Es va suggerir que 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 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.

### 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 suggereixen que apareix leucopènia i limfopènia en un percentatge variable de pacients amb COVID-19. 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.

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

### Tractament amb ISGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina i ertugliflozina)

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 sospiti una cetoacidosis diabètica. 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.

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: [Registre espanyol d'estudis clínics](#) i [ClinicalTrials.gov](#)

Així mateix, l'AEMPS publica periòdicament a la seva pàgina web una [actualització](#) sobre els assaigs clínics i els estudis observacionals que hi ha actualment en curs per a medicaments per tractar la COVID-19.

## 7 Bibliografia

- Wang Y, Zhang D, Du G, Zhao J, Jing Y, Fu S, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial. Lancet 2020. Disponible a: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31022-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31022-9.pdf)
- Beigel JW et al, for the ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final Report. N Engl J Med 2020 DOI:10.1056/NEJMoa2007764. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>
- Spinner C, Gottlieb R, Criner J, Arribas JR, Cattelan AM, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate Covid-19: A randomized trial. JAMA 2020. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871>.
- WHO Solidarity trial consortium, Hongchao Pan, Richard Peto, Quarraisha Abdool Karim, Marissa Alejandria, Ana Maria Henao-Restrepo, César Hernández García, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. Preprint. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
- Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al, RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. NEJM. 17 Juliol 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436. Disponible a: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436#article\\_references](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436#article_references)
- The WHO evidence appraisal for COVID-19 therapies (REACT) working group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. A meta-analysis. JAMA 2020. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279>
- World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. 2 September 2020 WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- Salazar E, et al. Treatment of COVID-19 Patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. Am J Pathol 2020. Disponible a: [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(20\)30370-9/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(20)30370-9/fulltext)
- Ling L et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2020. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2766943>
- Joyner MJ, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: Initial three-month experience. medRxiv preprint doi:<https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.12.20169359v1>
- Agrawal A, Mkerjee A, Kumar G, Chatterjee, Bhatnagar T, Malhotra P, on behalf of the PLACID Trial Collaborators- Convalescent plasma in the management of the moderate covid-19 in adults in India: opena label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ 2020; 371:m3939 doi:10.1136/bmj.m3939.
- Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter BH, Bhagani S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. Preprint. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2>
- Salvarini C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. Published online October 20, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772186>
- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. Published online October 20, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772187>
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Eng J Med. October 21, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028836>
- 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>
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferón beta-1b, lopinavir-ritonavir, and rivabirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020. DOI: 10.1016/S0140-6737(20)31042-4. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31042-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31042-4/fulltext)

- RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4). Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32013-4/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32013-4/fulltext#articleInformation)
- Abella BS et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers. *JAMA Intern Med* 2020 doi:10.1001/jamainternmed.2020.6319. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2771265>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *NEJM* 2020. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638>
- Skipper CP, Pastick KA, Engen MS, Bangdiwala AS, Abassi M, Logfren SM, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19. A randomized trial *Ann Intern Med* 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-4207>. Disponible a: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207>
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Tobias A, Ballana E, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020. Doi:10.1093/cid/ciaa1009. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589>
- 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>
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate COVID-19: an open label, randomised, controlled trial. *BMJ* 2020; 369: m1849. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
- RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv Preprint*. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.20151852v1>
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020. Doi:10.1056/NEJMoa2019014. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2019014?articleTools=true>
- 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.onlinejacc.org/content/75/23/2950>
- 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).
- 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).
- Krishnaswami, A. et al. Deprescribing in Older Adults With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 73 2584–2595 (2019).
- Maclagan, L. C. et al. Frailty and Potentially Inappropriate Medication Use at Nursing Home Transition. *J. Am. Geriatr. Soc.* 65, 2205–2212 (2017).
- Rockwood, K. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 173, 489–95 (2005).
- World Health Organization (WHO): Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance [Internet]. 2020 [consulta: juliol 2020]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. abril 2020 [consulta: juliol 2020]. Disponible a: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- National Institute of Health (NIH): COVID-19 Treatment guidelines [Internet]. 2020 [consulta: juliol 2020]. Disponible a: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

## 8 Annex: Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments

<b>Remdesivir solució per a perfusió</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	Dosi de càrrega el primer dia de 200 mg per via iv seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/dia iv (vegeu l'apartat de durada). Vial de 100 mg: cada vial s'ha de reconstituir en 19 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 30-120 minuts. Estabilitat de 4 h a temperatura ambient i 24 h a la nevera.
<b>DURADA</b>	La fitxa tècnica indica que la durada del tractament ha de ser d'almenys 5 dies i fins a un màxim de 10 dies. D'acord amb <a href="#">el protocol farmacoclinic d'ús de remdesivir del Ministeri de Sanitat</a> , la durada recomanada és de 5 dies.
<b>CONTRAINDICACIONS</b>	- ALT $\geq$ 5 cops el límit superior de la normalitat. - Filtrat glomerular $<$ 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> .
<b>PRECAUCIONS</b>	L'ús de remdesivir es limita a centres sanitaris en els quals els pacients puguin ser controlats adequadament. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hipersensibilitat, incloses les reaccions anafilàctiques i les relacionades amb la perfusió.</b> Pot aparèixer hipotensió, hipertensió, taquicàrdia, bradicàrdia, hipòxia, pirèxia, dispnea, sibilàncies, angioedema, erupció, nàusees, vòmits, diaforesi i calfreds. Es pot reduir la velocitat de perfusió fins a 120 minuts per prevenir potencialment aquests signes i símptomes. S'ha de suspendre l'administració si hi ha una reacció d'hipersensibilitat significativa.</li> <li>• <b>Elevació de les transaminases.</b> S'ha de determinar la funció hepàtica abans de començar el tractament i durant el tractament quan sigui clínicament adequat. En pacients amb insuficiència hepàtica valorar balanç benefici-risc. S'ha d'interrompre el tractament si ALT <math>\geq</math> 5 cops el límit superior de la normalitat o si elevació de l'ALT juntament amb signes d'inflamació hepàtica o augment de la bilirubina conjugada, la fosfatasa alcalina o l'INR.</li> <li>• <b>Insuficiència renal.</b> En estudis en animals s'ha observat toxicitat renal, es desconeix quin és el mecanisme. Conté com a excipient bedatex sulfobutilèter de sodi que s'elimina per via renal i pot contribuir a la toxicitat. S'ha de determinar la funció renal abans de començar el tractament.</li> </ul>
<b>INTERACCIONS</b>	Es desconeix actualment el potencial general d'interaccions de remdesivir. Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources">https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</a> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No es recomana l'ús concomitant amb hidroxicloroquina o cloroquina ja que podrien tenir un efecte antagònic.</li> <li>• No es recomana l'administració concomitant amb hipèric (herba de Sant Joan), rifamicina i alguns antiepilèptics (carbamazepina, primidona).</li> <li>• Es recomana precaució amb medicament inotròpics i vasopressors (adrenalina, dobutamina, noradrenalina, vasopressina).</li> </ul>
<b>INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA</b>	Vegeu els apartats de contraindicacions i precaucions.
<b>EF. ADVERSOS</b>	El perfil de seguretat del remdesivir és encara incomplet. Les reaccions adverses descrites com a freqüents o molt freqüents són: transaminases elevades, erupció, nàusees i cefalea. Com a rares s'han descrit: reaccions d'hipersensibilitat i relacionades amb la perfusió.
<b>COMENTARIS</b>	<b>MEDICAMENT AUTORITZAT A EUROPA, PENDENT DE PREU I FINANÇAMENT A ESPANYA. REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT. ACCÉS VIA MSE (vegeu els criteris de tractament a la taula inicial del document) O PER ASSAIG CLÍNIC</b>
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_es.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_es.pdf</a>



<b>Dexametasona comprimits o solució per a injecció</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	<p>6 mg/24h per via oral o intravenosa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Via oral: els comprimits es poden partir, triturar i administrar per sonda nasogàstrica. Les ampul·les també es poden administrar per via oral. Administrar preferentment amb menjar o després dels àpats.</li> <li>- Via intravenosa: injectar lentament (de 2 a 3 minuts) o en 50-100 mL de sèrum fisiològic per a administració intravenosa durant 30 minuts - 1 hora.</li> </ul> <p>*Si no es disposa de dexametasona, es pot utilitzar com a alternativa metilprednisolona (32 mg de metilprednisolona equivalen a 6 mg de dexametasona) o prednisona (40 mg de prednisona equivalen a 6 mg de dexametasona).</p>
<b>DURADA</b>	<p>Durada recomanada de 10 dies (valorar suspendre abans si alta hospitalària)</p> <p>Considerar la necessitat de realitzar una pauta de descens abans de suspendre la dexametasona segons la durada que hagi tingut el tractament.</p>
<b>PRECAUCIONS i INTERACCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es recomana precaució en dones embarassades o mares lactants i valorar l'ús d'altres corticoides com la metilprednisolona o la hidrocortisona.</li> <li>- Està contraindicada en cas d'hipersensibilitat al principi actiu i administració concomitant amb vacunes vives.</li> <li>- Es recomana precaució en pacients amb úlcera d'estómac o duodenal, insuficiència cardíaca greu, hipertensió arterial o diabetis mal controlades, malalties psiquiàtriques amb risc de suïcidi, glaucoma, i úlceres o lesions corneals.</li> <li>- <b>Interaccions:</b> és un substrat del CYP3A4. Precaució si s'administra amb AINES, antidiabètics orals o insulina, anticoagulants orals, antiarítmics i antiepilèptics inductors enzimàtics. <b>Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent:</b> <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources">https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</a></li> </ul>
<b>EF. ADVERSOS</b>	<p>Les reaccions adverses més habituals descrites a la fitxa tècnica són alteracions de la glucèmia, trastorns psicològics, augment de pes, infeccions i insuficiència adrenocortical transitòria. Les reaccions adverses apareixen principalment en tractaments crònics.</p> <p>En tractaments de curta durada, el principal efecte advers és la hiperglucèmia, per la qual cosa es recomana monitoratge de les glucèmies i especial precaució en pacients diabètics. En pacients d'edat avançada cal tenir precaució ja que pot desencadenar quadres de síndrome confusional aguda.</p>
<b>COMENTARIS</b>	<p><b>MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT. ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA.</b></p> <p><b>NO UTILITZAR EN PACIENTS HOSPITALITZATS QUE NO REQUEREIXIN OXÍGEN O VENTILACIÓ MECÀNICA</b></p> <p><b>NO UTILITZAR DURANT ELS PRIMERS 7 DIES DES DE L'INICI DE LA SIMPTOMATOLOGIA</b></p>
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<p>Comprimits: <a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81414/FT_81414.html">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81414/FT_81414.html</a></p> <p>Solució injectable: <a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57036/FT_57036.html">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57036/FT_57036.html</a></p>

<b>Tocilizumab solució per a injecció</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	- Pacients amb pes $\geq$ 75 kg: <b>dosi única</b> de 600 mg. Pacients amb pes < 75 kg: <b>dosi única</b> de 400 mg. Preparació: diluït en 50 o 100 ml de sèrum fisiològic segons dosi per administrar IV en una hora.
<b>DURADA</b>	Dosi única. Excepcionalment una segona dosi a les 12 – 24 hores després de la primera dosi si no s'observa millora en criteris gasomètrics.
<b>CONTRAINDICACIONS</b>	<b>No es recomana</b> en cas de: <b>AST/ALT &gt; x 10</b> cops el nivells de la normalitat; <b>neutròfils &lt; 500</b> cèl·lules/mmc; <b>plaquetes &lt; 50.000</b> cèl·lules/mmc; <b>sèpsia</b> documentada per altres patògens diferents al COVID-19; presència de <b>comorbiditats de mal pronòstic; diverticulitis</b> complicada o perforació intestinal.
<b>PRECAUCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infeccions i tuberculosi:</b> 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.</li> <li>• <b>Complicacions de la diverticulitis:</b> s'han notificat casos poc freqüents de perforacions diverticulars. La fitxa tècnica recomana precaució en pacients amb artritis reumatoide i antecedents d'úlcera intestinal o diverticulitis.</li> <li>• <b>Reaccions d'hipersensibilitat:</b> s'ha de disposar de possibilitat de tractament per si apareix una reacció d'hipersensibilitat.</li> <li>• <b>Malaltia hepàtica i elevació de transaminases:</b> s'han notificat elevacions transitòries de les transaminases hepàtiques. Vegeu l'apartat corresponent.</li> <li>• <b>Trastorns hematològics:</b> 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 <math>2 \times 10^9/L</math>.</u></li> </ul>
<b>INTERACCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es recomana no administrar amb vacunes vives o vacunes vives atenuades.</li> <li>• 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.</li> <li>• <b>Es recomana consultar informació actualitzada sobre interaccions als enllaços següents:</b> <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources">https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</a></li> </ul>
<b>INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA</b>	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.
<b>EF. ADVERSOS</b>	<b>Molt freqüents:</b> infecció de les vies respiratòries superiors i hipercolesterolèmia. <b>Freqüents:</b> 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. <b>Greus:</b> complicacions de la diverticulitis i reaccions d'hipersensibilitat.
<b>COMENTARIS</b>	<b>MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT. ES RECOMANA L'ACCÉS VIA ASSAIG CLÍNIC. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA. ES RECOMANA RESERVAR LES PRESENTACIONS COMERCIALIZADES (ploma/xeringa precarregada) PER A INDICACIONS APROVADES (ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL).</b>
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT_08492001.html">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT_08492001.html</a>

<b>Sarilumab solució per a injecció</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	200 o 400 mg iv en una <b>única infusió</b> . Es prepara diluint en 100 ml de sèrum fisiològic per a administració intravenosa durant 1 hora.
<b>PRECAUCIONS i INTERACCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- S'han descrit casos de reactivació viral i infeccions oportunistes, reaccions d'hipersensibilitat, elevacions de les transaminases i anomalies lipídiques.</li> <li>- Reaccions adverses freqüents: neutropènia, ALT elevada, eritemes, infeccions del tracte respiratori superior i del tracte urinari.</li> <li>- <b>No es recomana el seu ús en pacients amb malaltia hepàtica o insuficiència hepàtica.</b></li> <li>- 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.</li> <li>- <b>Interaccions:</b> influeix en l'expressió i activitat del CYP3A4. Precaució si s'administra amb fàrmacs que són substrat d'aquest (ex. estatinas o contraceptius).</li> </ul> <p><b>Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent:</b> <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources">https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</a></p>
<b>COMENTARIS</b>	<b>MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT. ES RECOMANA L'ACCÉS VIA ASSAIG CLÍNIC EN PACIENTS COVID. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA. ES RECOMANA RESERVAR LES PRESENTACIONS COMERCIALIZADES (ploma/xeringa precarregada) PER A INDICACIONS APROVADES (ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL).</b>
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196003/FT_1171196003.html">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196003/FT_1171196003.html</a>

<b>Ruxolitinib comprimits</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	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.
<b>PRECAUCIONS i INTERACCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CONSULTAR PACIENTS CANDIDATS.</b> Contraindicat en embaràs o lactància. <b>Conté lactosa.</b></li> <li>- 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.</li> <li>- És necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal greu i insuficiència hepàtica.</li> <li>- <b>Interaccions:</b> si s'administra junt amb inhibidors potents del CYP3A4 o inhibidors duals dels enzims CYP3A4 i CYP2C9 (ex. fluconazole). Caldrà ajust de dosi.</li> </ul> <p><b>Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent:</b> <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources">https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</a></p>
<b>COMENTARIS</b>	<b>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). CRITERIS D'ACCÉS DISPONIBLES AL <a href="#">DOCUMENT DE L'AEMPS</a>. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA</b>
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773005/FT_112773005.html">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773005/FT_112773005.html</a>

<b>Siltuximab pols per a solució per a perfusió</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	Monitorar la proteïna C reactiva (PCR) cada 8 hores durant les primeres 24 h. Si la PCR normalitza o hi ha millora 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 millora clínica significativa, 3a dosi a les 12 hores. Si la PCR augmenta més d'un 50% cal administrar les dosis 2 i 3. No es recomana mantenir una pauta accelerada a partir de la 3a dosi. Si no s'assoleix una reducció del 90% del valor de la PCR després de la 3a dosi 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).
<b>PRECAUCIONS i INTERACCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CONSULTAR PACIENTS CANDIDATS.</li> <li>- Reaccions adverses molt freqüents: pruíja, 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.</li> <li>- No s'han realitzat estudis en insuficiència renal o hepàtica.</li> <li>- <b>Interaccions:</b> 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.</li> </ul>
<b>COMENTARIS</b>	<b>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). CRITERIS D'ACCÉS DISPONIBLES AL <a href="#">DOCUMENT DE L'AEMPS. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA.</a></b>
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<a href="https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114928001/FT_114928001.pdf">https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114928001/FT_114928001.pdf</a>

<b>Anakinra solució per injecció</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	100 mg cada 6 hores mitjançant injecció iv (dosi diària 400 mg) durant un màxim de 15 dies.
<b>PRECAUCIONS i INTERACCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>No es recomana</b> el seu ús en pacients amb <b>neutropènia (RAN &lt; 1,5 x 10<sup>9</sup>/l)</b> ni <b>ALT/AST &gt; x1,5</b> cops el límit superior de la normalitat.</li> <li>- Es recomana precaució en <b>insuficiència hepàtica greu</b>. S'han observat augments transitoris dels enzims hepàtics durant el tractament.</li> <li>- Es recomana precaució en <b>insuficiència renal moderada i greu</b> (valorar ajust de dosis en insuficiència renal greu).</li> <li>- Reaccions adverses molt freqüents: cefalea, reaccions al lloc d'injecció, hipercolesterolèmia. Freqüents: infeccions greus, neutropènia i trombocitopènia.</li> <li>- <b>Interaccions:</b> 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. <b>Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent:</b> <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources">https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</a></li> </ul>
<b>COMENTARIS</b>	<b>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.</b>
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<a href="https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/102203006/FT_102203006.html">https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/102203006/FT_102203006.html</a>

<b>Baricitinib comprimits</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 mg/24h durant 7-14 dies per via oral (extensió segons judici clínic). Amb menjar o sense, en qualsevol moment del dia.</li> <li>- 2 mg /24 h 7-14 dies per via oral en pacients <math>\geq 75</math> anys, pacients amb antecedents d'infeccions cròniques o recurrents, si FG 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, o en ús concomitant d'inhibidors OAT3 potents (ex. probenecid)</li> <li>Via nasogàstrica: s'està utilitzant en diferents estudis (consultar al laboratori)</li> </ul>
<b>PRECAUCIONS i INTERACCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>No es recomana el seu ús en pacients amb FG &lt; 30 mL/min</b></li> <li>- <b>No es recomana l'ús de baricitinib en cas de:</b> de <b>Limfòcits &lt; 200</b> cèl·lules/mmc; <b>Neutròfils &lt; 500</b> cèl·lules/mmc; <b>Plaquetes &lt; 50.000</b> cèl·lules/mmc; <b>Hb &lt; 8 g/dL</b>; <b>ALT/AST &gt;x 5</b> cops el límit superior de la normalitat ; <b>Sèpsia</b> documentada per altres patògens diferents al COVID-19; <b>Embaràs</b></li> <li>- 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.</li> <li>- S'han descrit casos de reactivació viral i infeccions oportunistes</li> <li>- <b>Es recomana profilaxi de tromboembolisme venós amb teràpia anticoagulant en aquells pacients amb factors de risc</b></li> <li>- <b>Interaccions:</b> cal ajustar la dosi en ús concomitant d'inhibidors OAT3 amb fort potencial inhibidor (ex. probenecid). <b>Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent:</b> <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources">https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</a></li> </ul>
<b>COMENTARIS</b>	<b>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.</b>
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<a href="https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170010/FT_1161170010.pdf">https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170010/FT_1161170010.pdf</a>