

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

Consideraciones generales

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

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

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

- Aunque existen ensayos clínicos en marcha en España y en el resto del mundo, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados que permitan recomendar un tratamiento específico para SARS-CoV-2. La información general recogida de los distintos medicamentos es orientativa. Se recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de estos medicamentos a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.
- La Agencia está monitorizando de manera continua con los expertos de las agencias europeas, la EMA y otras agencias fuera de la UE todos los datos relativos al uso de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la infección respiratoria por SARS-CoV-2.
- Hasta la fecha, solo hay datos parciales, preliminares, a veces únicamente *in vitro* o incluso contradictorios, sobre la eficacia de uno u otro producto por lo que, en la medida de lo posible, debe priorizarse la posibilidad de realizar estudios clínicos aleatorizados que, al tiempo que ofrecen una alternativa de tratamiento plausible, generen conocimiento útil.
- La Agencia anima a canalizar el uso de estos medicamentos, sobre los que no hay datos, a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento. Para ello se pone a la disposición de investigadores y promotores a través de la dirección de correo electrónico innov_spain@aemps.es, ascina@aemps.es o aecaem@aemps.es.
- Los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España se pueden consultar en el Registro Español de estudios clínicos REec (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>).
- La Agencia publica también el listado de estudios observacionales que han sido clasificados como estudios posautorización promovidos por administraciones sanitarias (<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/informacion-sobre-investigacion-clinica-sobre-la-covid-19/>).
- Puede encontrarse información sobre los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en la UE en el EU CT Register (URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) e información

sobre otros estudios sobre COVID-19 en la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la OMS <https://www.who.int/ictpr/search/es/> o en www.clinicaltrials.gov

Estrategias terapéuticas potenciales

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

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

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

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

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

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

Además de los medicamentos recogidos a continuación, en estos momentos hay **otros tratamientos en investigación**. Su eficacia y seguridad se está evaluando en ensayos clínicos pero el nivel evidencia es menor o no están recogidos en los protocolos de manejo clínico. Por tanto, no es posible recoger en este documento ninguna información sobre su uso. Tal y como se ha mencionado anteriormente, la Agencia anima a canalizar el uso de todos estos medicamentos a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento. Se pueden consultar los EC en los que se está estudiando su eficacia en las fuentes indicadas anteriormente (REec, EU CT Register y clinicaltrials.gov).

Remdesivir

Es un análogo de nucleótido no autorizado que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola, pero presenta también actividad *in vitro* frente a éste y otros virus, incluyendo el coronavirus. En modelos de experimentación animal frente al coronavirus causante del MERS ha mostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón β 1b. Existen datos de seguridad y farmacocinética de un ensayo en fase III en pacientes con enfermedad causada por el virus del Ébola¹. Se ha utilizado con buenos resultados en el primer caso de infección respiratoria por el SARS-CoV-2 en EEUU. Se ha publicado los datos de los primeros 53 pacientes de un estudio abierto en el que recibieron el tratamiento por uso compasivo². Esta publicación analiza los datos correspondientes a 28 días de seguimiento desde la primera administración del fármaco de un total de 53 pacientes, de los cuales, dos tercios requerían ventilación mecánica al inicio del estudio y cuatro de ellos, oxigenación por membrana extracorpórea. El tratamiento con remdesivir se asoció con una mejoría en la necesidad de oxigenoterapia en el 68% de los pacientes tras una mediana de seguimiento de 18 días desde la primera dosis. Estos datos deben interpretarse con cautela, dado que la recogida de datos en un programa de uso compasivo es limitada, el tamaño de la cohorte analizada es pequeño, no existe un grupo de control aleatorizado y el tiempo del seguimiento de los pacientes es corto.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio³ aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio incluye 237 pacientes (158 tratados con remdesivir y 79 tratados con placebo) con infección grave. La variable principal usada fue "Tiempo hasta mejoría clínica". En este estudio, remdesivir no mostró diferencia frente a placebo en el tiempo hasta la mejoría clínica (Hazard ratio 1.23 [IC 95% 0.87-1.75]). Aunque no fue estadísticamente significativo, en un análisis exploratorio se observó un tiempo hasta mejoría clínica más rápido en los pacientes que recibieron remdesivir dentro de los primeros 10 días desde el inicio de los síntomas (Hazard ratio 1.52 [0.95 - 2.43]). Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos más amplios para confirmar este efecto en pacientes tratados precozmente.

Estos resultados contrastan con una noticia⁴ publicada por el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID). En esta noticia se presenta los resultados iniciales de un ensayo clínico aleatorizado y controlado para evaluar la seguridad y la eficacia del remdesivir en pacientes hospitalizados por neumonía SARS-Cov-2. Se trata de un análisis preliminar realizado por el Comité de seguimiento de seguridad del estudio. Los resultados indican que los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo hasta mejoría clínica un 31% más rápido que los que recibieron placebo ($p < 0.001$). Específicamente, el tiempo medio hasta mejoría clínica fue de 11 días para los pacientes tratados con remdesivir en comparación con 15 días para los que recibieron placebo. Los resultados también sugirieron un beneficio en la supervivencia, con una tasa de mortalidad de 8.0% para el grupo que

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

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

³ Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [published online April 29, 2020]. J Lancet. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

⁴ NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

recibió remdesivir versus 11.6% para el grupo placebo ($p = 0.059$). Estos datos deben interpretarse con cautela, hasta que sea posible analizar todos los datos una vez estén disponibles.

Remdesivir está sometido a ensayos clínicos en diferentes partes del mundo, incluyendo cinco ensayos clínicos en España⁵.

Acceso

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

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

La información general sobre el medicamento es la siguiente:

Dosis Adultos

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

Dosis Pediátricas⁶

- Para ≥ 40 kg de peso, igual que adultos: dosis de carga inicial de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.
- Para < 40 kg de peso: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg IV desde el día 2 al día 9.

Reacciones adversas/precauciones

Es un medicamento con un perfil no bien caracterizado aún. La principal reacción adversa es la hipotensión infusional. Otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal etc.). Se debe asimismo tener en cuenta los criterios de exclusión del ensayo clínico 2020-000841-15⁷: ALT o AST $> 5 \times$ Límite Superior de Normalidad (LSN) y aclaramiento de creatinina < 50 mL/min/1.73 m² (debido a que se formula con ciclodextrina como potenciador, que podría acumularse dando lugar a toxicidad)

Instrucciones sobre la preparación.

- Remdesivir 150mg por vial. Cada vial debe reconstituirse con 30 mL de agua para inyección (API), obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. La dosis requiere una

⁵ <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>. Número EudraCT 2020-000842-32, 2020-000841-15, 2020-001366-11, 2020-001453-49 y 2020-001052-18

⁶ Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por sars-cov2. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/24_3_aep-seip-secip-seup_documento_de_manejo_clinico_del_paciente_pediatrico_-_extracto_del_documento_del_ministerio_propuestas.pdf

⁷ Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000841-15/ES#F>



dilución posterior en un volumen de 100 a 250 ml de suero fisiológico (SF) a administrar en 30 min.

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

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de LPV/r para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. La información general sobre el medicamento que se incluye a continuación es orientativa. Se recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

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

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

Ha sido el tratamiento recomendado por las autoridades sanitarias chinas durante la crisis en este país. Se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto en pacientes adultos hospitalizados con infección confirmada por el SARS-CoV-2 y enfermedad respiratoria⁸. Los pacientes recibieron una dosis de LPV/r de 400/100mg cada 12 horas vía oral y se compararon con el tratamiento estándar (SoC).

El ensayo incluyó un total de 199 pacientes, 99 tratados con LPV/r y 101 con el SoC. La variable principal de este estudio fue "tiempo hasta mejoría clínica", que en ambos brazos fue 16 días. La población ITT modificada (200 pacientes) mostró solo un día de diferencia, pero el número de pacientes en cada subgrupo es muy pequeño y la potencia del estudio es baja. Los resultados de algunas variables secundarias mostraron una tendencia a favor del grupo de LPV/r, por ejemplo, una reducción no significativa de la mortalidad entre los pacientes que fueron tratados precozmente. Desde el punto de vista virológico no se observó ningún efecto del tratamiento. Los autores concluyen que no se observó un efecto beneficioso del tratamiento con LPV/r por encima del SoC aunque sin descartar que ese efecto beneficioso pudiera ser demostrado en otros estudios. Se especula, por ejemplo, con que la dosis administrada para el tratamiento de VIH es subóptima teniendo en cuenta la CE50 *in vitro*. Además, el tiempo en el inicio del tratamiento (13 días de mediana desde el inicio de la enfermedad hasta la aleatorización) puede ser también un factor clave para explicar estos resultados y, por tanto, persiste incertidumbre sobre el beneficio del tratamiento en etapas más tempranas de la infección, que es actualmente su sitio en terapéutica. Hay otros ensayos clínicos en marcha en los que se comparan diversas alternativas, de las que LPV/r forma parte, pero todavía sin resultados publicados.

Acceso

Dada la menor demanda y que actualmente no existe un problema de stock, el acceso a este medicamento, tanto para enfermedades crónicas no relacionadas con COVID-19 como para tratamientos relacionados con COVID-19 volverá a realizarse a través de los cauces habituales, no siendo necesaria su solicitud a través de medicamentos en situaciones especiales.

⁸ B. Cao, Y. Wang, D. Wen, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM 2020; this article was published on March 18, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

. La AEMPS recomienda priorizar el uso en pacientes que estaban en tratamiento previamente por las enfermedades incluidas en su indicación, pacientes incluidos en ensayos clínicos y, finalmente, el resto de tratamientos.

La información general sobre el medicamento es la siguiente:

Dosis Adultos

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

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

Dosis pediátrica

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

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

Advertencias

- Los comprimidos de lopinavir/ritonavir se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar. Se debe administrar con alimentos.
- La solución oral contiene un 42,4% de alcohol (v/v) y 15,5% de propilenglicol (p/v) como excipiente. Se deberá tener especial precaución si se realiza el tratamiento con la solución oral, debido a la posible toxicidad por propilenglicol.



- Esta combinación puede interaccionar con muchos medicamentos, disminuyendo o aumentando su efecto, pudiendo ser necesario ajustar la dosis de los mismos.

Reacciones adversas

Entre las reacciones adversas frecuentes destacar la diarrea, náuseas, vómitos, alteraciones de la glucosa, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, ansiedad, cefalea, aumento tensión arterial, hepatitis, erupciones cutáneas, mialgias, pancreatitis, infección del tracto respiratorio superior, discrasias sanguíneas.

Cloroquina/Hidroxiclороquina

Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de Cloroquina/Hidroxiclороquina para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. La información general sobre el medicamento que se incluye a continuación es orientativa. Se recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

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

- DOLQUINE 200 mg comprimidos
- HIDROXICLOROQUINA RATIOPHARM 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
- XANBAN 200 MG comprimidos recubiertos con película EFG
- DUPLAXIL 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG
- HIDROXICLOROQUINA ALDO-UNION 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

La única presentación disponible de cloroquina es:

- RESOCHIN 155 mg comprimidos recubiertos

Hay un número limitado de ensayos clínicos publicados que presentan muchas limitaciones y no permiten sacar conclusiones claras, aunque sí hay datos *in vitro* y una revisión sobre el papel de la cloroquina en el manejo de la infección por SARS-CoV-2⁹. La cloroquina parece ser efectiva para limitar la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro*¹⁰. Hay datos *in vitro* que sugieren que la hidroxiclороquina es más potente que la cloroquina. Esto justificaría su uso con el objetivo de recabar información de la eficacia clínica en pacientes en el contexto de ensayos clínicos.

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

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

⁹ Cortegiani A. et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>

¹⁰ Xueting Yao et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. Oii: ciaa237. Doi: 10.1093/cid/ciaa237

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

Estos resultados contrastan con los reportados por Molina JM, et al¹², que ponen en duda la efectividad antiviral de esta combinación, al menos en pacientes más graves. En un estudio prospectivo, se evaluaron los resultados virológicos y clínicos de 11 pacientes hospitalizados (siete hombres y cuatro mujeres con una edad media de 59 años) que recibieron hidroxiclороquina 600 mg/día durante 10 días) y azitromicina (500 mg en día 1 y 250 mg en los días 2 a 5); ocho pacientes tenían comorbilidades significativas. En el momento del inicio del tratamiento, 10 de cada 11 tenían fiebre y recibieron oxigenoterapia nasal. En cinco días, un paciente falleció y dos fueron transferidos a la UCI. En un paciente, hidroxiclороquina y azitromicina se suspendieron después de cuatro días debido a una prolongación del intervalo QT del ECG. La PCR aún era positiva para el ARN del SARS-CoV2 en ocho de 10 pacientes en los días 5 a 6 después del inicio del tratamiento. Por tanto, considerando la falta de evidencia de eficacia y los riesgos potenciales, actualmente no se recomienda la utilización sistemática de azitromicina en combinación con hidroxiclороquina en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2

[\(https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/\)](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/).

Son pues necesarios ensayos clínicos controlados y de calidad para establecer el papel de hidroxiclороquina en esta enfermedad.

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

Acceso

El uso de cloroquina seguirá los cauces habituales de distribución.

Finaliza la distribución controlada de hidroxiclороquina en oficinas de farmacia para el tratamiento de pacientes crónicos con indicaciones no relacionadas con Covid-19, por lo que la distribución del medicamento se realizará a través de los cauces habituales.

En el caso del tratamiento para pacientes con Covid-19 se mantiene la solicitud en el ámbito hospitalario a través de la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales, controlando así su distribución y a la espera de los resultados de los estudios clínicos que permitan establecer la eficacia y seguridad de este tratamiento.

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

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

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

- Las solicitudes de los hospitales incluirán, en una única solicitud semanal (de una de las presentaciones), el número de envases necesarios para el tratamiento de pacientes ingresados en el hospital o en centros donde se está prestando asistencia a estos pacientes bajo su dependencia, así como el número de envases dedicados para ensayos clínicos autorizados. A estos efectos, se recuerda que con un envase de 30 comprimidos de hidroxiclороquina se puede tratar a más de un paciente.
- Es necesario recordar la necesidad de no almacenar por encima de las necesidades.
- Entendiendo que muchos de los tratamientos se limitarán a duraciones cortas, para aquellos pacientes que por su gravedad requieran más días de tratamiento (hasta un máximo de 10 días), el servicio de farmacia puede proporcionar la medicación del stock del que disponga. En la semana posterior, justificará esos tratamientos adicionales al hacer la nueva solicitud.

La información general sobre el medicamento es la siguiente:

Dosis Adultos

- Inicialmente tratar durante 5 días, según la gravedad del paciente (duración máxima de 10 días). Día 1: Hidroxiclороquina sulfato 400 mg cada 12h;
- Días 2º-5º: Hidroxiclороquina sulfato 200 mg cada 12h desde el 2º al 5º día.

Dosis Pediátricas

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

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

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

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

Precauciones de uso y reacciones adversas

La hidroxiclороquina puede prolongar el intervalo QT del ECG, por lo que se debe de extremar la precaución en pacientes con síndrome congénito de intervalo QT largo, desequilibrio hidroelectrolítico no corregido, cardiopatía y no se aconseja el tratamiento simultáneo con medicamentos que pueden alargar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado (<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>). En caso de necesitar administrarlo en alguna de estas condiciones, se realizará una vigilancia estrecha del paciente. Si el



tratamiento con hidroxiclороquina se prolonga más de 5 días, se debería realizar un ECG, especialmente si concurre alguna de las circunstancias especificadas anteriormente.

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

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

Tocilizumab (TCZ)

Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de TCZ para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. La información general sobre el medicamento que se incluye a continuación es orientativa. Se recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

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

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

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

El ensayo más grande (N = 188) se inició tras observar los resultados de 21 pacientes con neumonía grave o crítica que fueron tratados con TCZ más medicación estándar¹⁴.

La Sociedad Española de Reumatología ha emitido una nota informativa sobre el uso de tocilizumab y eculizumab para el tratamiento de SARS-CoV-2¹⁵.

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

Acceso

- El acceso a la presentación ROACTEMRA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión se mantenía hasta ahora controlado. A día de hoy, teniendo en cuenta la menor demanda y dado que actualmente no hay problema de stock, el acceso a este medicamento, tanto para enfermedades crónicas no relacionadas con COVID-19 como para tratamientos relacionados con COVID-19 vuelve a realizarse a través de los cauces habituales, no siendo necesaria su solicitud a través de medicamentos en situaciones especiales.

Se hace un llamamiento a no almacenar por encima de las necesidades y ajustar el tratamiento a grupos de pacientes que, en ausencia de otra evidencia, estén más graves.

La información general sobre el medicamento es la siguiente:

¹⁴ Xiaoling Xu et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>

¹⁵ Disponible en: <https://www.ser.es/nota-informativa-sobre-el-uso-de-tocilizumab-y-eculizumab-para-el-tratamiento-de-covid-19/>

Dosis Adultos

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

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

Excepcionalmente, se puede valorar una segunda infusión a las 12 horas desde la primera infusión en aquellos pacientes que experimenten un repunte de los parámetros analíticos tras una mejoría parcial, ya sea clínica y/o analítica. Se debe descartar que este repunte no se deba a una infección secundaria (por ejemplo, infecciones subcutáneas o perforación intestinal) u otras etiologías. En este sentido, se recomienda, además, no considerar como parámetro de referencia el aumento de niveles de IL-6, dado que debido al mecanismo de acción de Tocilizumab (bloqueante del receptor de IL-6) es de esperar que los niveles de IL-6 aumenten tras la administración del fármaco.

Dosis Pediátricas

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

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

Se empleará una dosis única. Excepcionalmente, y en tanto existe una evidencia como la que se está generando en adultos, si hay una respuesta favorable, se puede valorar una segunda infusión a las 12 horas desde la primera infusión. A pesar de las dosis recomendadas hay una tendencia a emplear 8 mg/kg/iv a en todos los niños, para evitar efectos secundarios y reacciones de hipersensibilidad.

Consejos de preparación y administración

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

Precauciones de uso y reacciones adversas

No se recomienda el uso de tocilizumab en caso de:

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

Las reacciones adversas más graves identificadas en los pacientes tratados con tocilizumab fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, reacciones de hipersensibilidad neutropenia y/o trombocitopenia y riesgo de sangrado y daño hepático.

Además de la ficha técnica, existen materiales específicos de minimización de riesgos dirigidos a los profesionales de la salud con información sobre los principales riesgos y una



guía de ayuda para su preparación y administración. Estos materiales están disponibles en la web de la AEMPS junto con la ficha técnica y el prospecto.

Pacientes candidatos a tratamiento con tocilizumab

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

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

Sarilumab

Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de sarilumab para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. La información general sobre el medicamento que se incluye a continuación es orientativa. Se recomienda la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

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

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

En estos momentos no hay datos del uso de Sarilumab en pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2. En base a que el aumento de citoquinas pro-inflamatorias se ha asociado con la gravedad y la mortalidad de la neumonía por otros coronavirus (MERS y SARS), en estos momentos se está explorando si el uso de otros anti IL-6, como Sarilumab, puede reducir la morbilidad / mortalidad de la neumonía por SARS-CoV-2. En estos momentos ya existen ensayos clínicos en marcha en España y la Unión Europea.

Acceso

Hasta este momento el suministro de este medicamento se estaba gestionando a través de medicamentos en situaciones especiales. A partir de ahora, se podrá acceder al medicamento a través de los cauces habituales.

Dado que el stock es limitado, se recomienda restringir su utilización a las indicaciones autorizadas y en el caso de COVID, dentro del marco de un ensayo clínico.

En base a la experiencia disponible, se facilita la siguiente información.

Dosis Adultos

200 o 400 mg IV en una única infusión.

Dosis Pediátrica

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

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

Consejos de Preparación y administración

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

Reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas incluyen las infecciones graves como neumonía y la celulitis. Se han notificado también casos de infección oportunista, neutropenia, ALT elevada, eritema en el lugar de la inyección, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario.

Ruxolitinib (RXT)

Aunque existen ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de RXT para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. La información general sobre el medicamento que se incluye a continuación es orientativa. Se recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

RXT es un agente inmunosupresor, inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Estas quinasas median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune.

En base a que el aumento de citoquinas pro-inflamatorias se ha asociado con la gravedad y la mortalidad de la neumonía por otros coronavirus (MERS y SARS), el uso de RXT podría reducir la tormenta de liberación de citoquinas inflamatorias al inhibir la vía jak1 / jak2. Estas quinasas están también implicadas en la transducción de señal de otras citoquinas tanto proinflamatorias (IFN e IFN) así como citoquinas antiinflamatorias (IL-10). Podrá por tanto tener un potencial papel para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar. Sin embargo, en la actualidad, no existe evidencia clínica con respecto a la seguridad y la eficacia de RXT en el tratamiento de SARS-CoV-2.

Las presentaciones disponibles comercialmente son:

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

En estos momentos hay en marcha dos ensayos clínicos independientes, en China y en España (EudraCT 2020-001405-23). También se ha mencionado en prensa los resultados de una cohorte de 8 pacientes tratados con RXT. Sin embargo, no hay datos publicados para ninguno de ellos hasta la fecha.

Acceso

En España se puede acceder al tratamiento para pacientes con infección COVID-19, fundamentalmente a través del ensayo clínico que hay autorizado y si esto no es posible, a través de uso compasivo.

Los criterios propuestos para su uso compasivo son:

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

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

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

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

En base a la limitada experiencia disponible, se facilita la siguiente información:

Dosis Adultos

5 mg dos veces al día durante 14 días

Dosis Pediátrica

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

Consejos de Preparación y administración

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

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

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

- Diluir el comprimido en aproximadamente 40 ml de agua, agitando durante 10 minutos.
- La suspensión se puede administrar a través de un tubo nasogástrico con una jeringa adecuada dentro de las 6 horas posteriores a la preparación de la dilución.

Enjuagar el tubo con aproximadamente 75 ml de agua. No se ha evaluado la compatibilidad de RXT con la administración de nutrición enteral.

Precauciones de uso y reacciones adversas

No se recomienda el uso de RXT en caso de:

- Neutrófilos < 500 células/mm³;
- Plaquetas < 50.000 células/mm³;
- Hemoglobina < 80 g/L (PV)
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2;
- Tratamiento con fluconazol > 200 mg/día
- Embarazo

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Jakavi contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis recomendada.

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

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

Pacientes candidatos a tratamiento con ruxolitinib

Ya se ha mencionado anteriormente que es recomendable seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital. Este medicamento se puede solicitar a través de uso compasivo, sin embargo, se recomienda la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Siltuximab (STX)

Aunque existen ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de STX para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. La información general sobre el medicamento que se incluye a continuación es orientativa. Se recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

STX es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8).

Las presentaciones disponibles son:

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

Se han publicado los resultados de un estudio observacional de casos y controles con STX en pacientes con COVID-19 y que desarrollaron complicaciones respiratorias graves¹⁶. Este estudio presenta una recopilación de datos y el análisis de una serie de 25 pacientes tratados en un programa de uso compasivo con STX en Italia. Un 33% (n=7) de los pacientes experimentó una mejoría clínica con una menor necesidad de soporte de oxígeno y un 43% (n = 9) de los pacientes vio estabilizarse su condición. Como contraste, se observó un empeoramiento de la enfermedad en 3 (14%) pacientes, mientras que 1 (5%) paciente falleció y 1 (5%) experimentó un evento cerebrovascular, que no se consideró relacionado con el tratamiento.

En estos momentos hay en marcha un ensayo clínico independiente en España (EudraCT 2020-001413-20). Sin embargo, no hay datos publicados hasta la fecha.

Acceso

En España se puede acceder al tratamiento para pacientes con infección COVID-19, fundamentalmente a través del ensayo clínico que hay autorizado y si esto no es posible a través de uso compasivo.

Los criterios propuestos para el uso compasivo son:

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

¹⁶ Pre-publication online in www.medrxiv.org. Anticipated on press Release 18th March 2020. EUSA Pharma and the Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy announce initiation of an observational case-control study of siltuximab in patients with COVID-19 who have developed serious respiratory complications

niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 400 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento).

- Paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI.

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

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

- Las solicitudes de los hospitales incluirán, en una única solicitud, todos los pacientes identificados y el número de envases necesarios. A estos efectos, se recuerda que cada envase de Sylvant contiene 100 o 400 mg de siltuximab polvo para concentrado para solución para perfusión. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml, en ambos casos.
- Según la posología recomendada, en caso de que los valores de Proteína C Reactiva (PCR) no se reduzcan un paciente necesitará varias dosis. En este sentido, se deberán solicitar los viales necesarios para cubrir, como máximo, las 3 dosis por paciente.

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

En base a la limitada experiencia disponible, se facilita la siguiente información:

Dosis Adultos

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

- 1ª dosis de STX a 11 mg/kg durante 1 hora, en perfusión intravenosa.
- 2ª dosis de STX a 11 mg/kg durante 1 hora, en perfusión intravenosa, administrada 12 horas después de la primera infusión, si la PCR no disminuye.
- 3ª dosis de STX a 11 mg/kg durante 1 hora, en perfusión intravenosa, administrada 24 horas después de la segunda infusión, si la PCR no ha disminuido al 90% de su valor inicial o no se ha alcanzado una mejoría clínica significativa.
- Es recomendable monitorizar la PCR cada 8 horas durante las primeras 24 horas y diariamente a partir de entonces. Una vez la PCR se normalice tras la 1ª, 2ª o 3ª dosis, o se alcance una mejoría clínica significativa, se suspenderá el tratamiento. Si se produce un incremento del 50% en el valor de la PCR se hace recomendable la administración de la 2ª o 3ª dosis, si estas no se habían administrado.
- Más allá de esta 3ª dosis no se recomienda mantener una pauta acelerada debido a la farmacocinética del fármaco.
- Si después de 3 dosis no se ha conseguido una reducción del 90% del valor de la PCR se recomienda la suspensión del tratamiento.

Dosis Pediátrica

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

Consejos de Preparación y administración

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

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

La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión.

Precauciones de uso y reacciones adversas

No se recomienda el uso de STX en caso de:

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

Las reacciones adversas más frecuentes descritas para STX son prurito, infección del tracto respiratorio superior, erupción maculopapular, edema localizado, aumento de peso, dolor abdominal, reacciones relacionadas con la perfusión, nasofaringitis, trombocitopenia, insuficiencia renal, hipertrigliceridemia, hipertensión, neutropenia y reacción anafiláctica.

Pacientes candidatos a tratamiento con siltuximab

Ya se ha mencionado anteriormente que es recomendable seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital. Este medicamento se puede solicitar a través de uso compasivo, sin embargo, se recomienda la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Baricitinib (BAR)

Aunque existen ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de BAR para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. La información general sobre el medicamento que se incluye a continuación es orientativa. Se recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Es un agente inmunosupresor autorizado para la artritis reumatoide en adultos, inhibidor selectivo y reversible de las quinasas asociadas a Janus (JAK), JAK1 y JAK2. Las JAK son enzimas que transducen la señalización de una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, la inflamación y la función inmune. Estas dos quinasas inician la transducción de señal iniciada por la unión de la IL-6 a su receptor y también están implicadas en la transducción de la señal de otras citoquinas tanto proinflamatorias (IFN α e IFN γ) así como citoquinas antiinflamatorias (IL-10). Puede por tanto tener un potencial papel para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar. Baricitinib, además podría reducir la endocitosis viral mediada por el receptor al inhibir la cinasa AAK1. Sin embargo, estas conclusiones se basan en datos preclínicos y por tanto es necesario generar evidencias en el contexto de ensayos clínicos. En estos momentos, hay varios ensayos clínicos en marcha que están evaluando la eficacia y seguridad de BAR en pacientes con neumonía por COVID-19.

Las presentaciones comercializadas en España son:

- Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película
- Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película

Cada envase de Olumiant contiene 28 comprimidos.

Acceso

Ya se ha mencionado anteriormente que es recomendable seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital. Se recomienda la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Dado que por el momento se considera que el stock disponible no es limitado, el acceso para pacientes fuera de los ensayos clínicos se realizará a través de los cauces habituales, como un uso en condiciones diferentes a las autorizadas no siendo controlado el mismo a través de medicamentos en situaciones especiales.

En base a la limitada experiencia disponible, se facilita la siguiente información:

Dosis Adultos

4 mg una vez al día durante 7-14 días por vía oral*. La duración del tratamiento se podría extender, a juicio clínico.

La dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes \geq 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes.

En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. No se recomienda el uso de BAR en pacientes con aclaramiento de creatinina $<$ 30 ml/min.

*El laboratorio titular recomienda esta pauta. Se basa en los datos de uso fuera de indicación de BAR en un estudio piloto en 12 pacientes donde se evaluó la seguridad e impacto clínico de BAR en pacientes con SARS-CoV-2.¹⁷

Dosis Pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de BAR en niños y adolescentes de 0 a 18 años.

Existen 4 ensayos en marcha, en los que se está estudiando BAR 4 mg en población pediátrica con artritis idiopática juvenil (AIJ), artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) y uveítis asociada a AIJ (NCT03773965, NCT03773978, NCT04088396, NCT04088409).

Consejos de Preparación y administración

BAR se administra por vía oral, con o sin alimentos, y se puede tomar en cualquier momento del día.

Aunque no existen datos sobre la absorción de BAR cuando se administra por sonda nasogástrica, se está empleando esta vía en distintos estudios. Para consultas sobre la preparación extemporánea del fármaco, diríjase al laboratorio.

Precauciones de uso y reacciones adversas

No se recomienda el uso de BAR en caso de:

- Linfocitos < 200 células/mm³
- Neutrófilos < 500 células/mm³
- Plaquetas < 50.000 células/mm³
- Hemoglobina < 8 g/dL
- Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad
- Aclaramiento de creatinina < 30 mL/min
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2
- Embarazo
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En pacientes que toman inhibidores OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Se recomienda profilaxis de tromboembolismo venoso con terapia anticoagulante en aquellos pacientes con factores de riesgo, puesto que los pacientes de COVID-19 con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) presentan mayor inflamación y, además, podrían presentar un mayor riesgo de, al menos, trombosis de vasos pequeños [16].

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con BAR en monoterapia o en combinación con FAMES sintéticos convencionales, fueron aumento del colesterol LDL, infecciones del tracto respiratorio superior y náuseas. Las infecciones notificadas con el tratamiento con BAR incluyeron Herpes zoster.

¹⁷ Cantini F et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact, *Journal of Infection* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>

Anakinra (ANK)

Aunque existen ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de ANK para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. La información general sobre el medicamento que se incluye a continuación es orientativa. Se recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento

ANK es un antagonista del receptor de IL-1. Está autorizado para el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR), Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS) y Enfermedad de Still. ANK neutraliza la actividad biológica de la IL-1alfa e IL-1beta inhibiendo competitivamente su unión al receptor de tipo I de la interleucina-1 (IL-1RI). También reduce los niveles de otras citoquinas proinflamatorias (incluidas IL-6 e IL-18) y de reactantes de fase aguda como PCR y ferritina. Por lo tanto, ha sido utilizado en el control de los síndromes autoinflamatorios y en pacientes con Síndrome de Activación Macrofágica (SAM)¹⁸⁻¹⁹. Además, recientemente se han comunicado datos de un ensayo controlado aleatorio fase 3 de bloqueo de IL-1 con ANK en sepsis con características de SAM, el cual mostró una mejoría significativa en la tasa de supervivencia a 28 días frente a placebo (65,4% Anakinra vs. 35,3% placebo)²⁰. Por tanto, ANK podría tener un potencial uso para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar producido por SARS-CoV2 sin que esto se haya demostrado en ensayos clínicos hasta la fecha.

Anakinra está aprobado para el tratamiento crónico de una serie de enfermedades inflamatorias como tratamiento subcutáneo (dosis de 100 mg/día o en dosis basadas en el peso de hasta 8 mg / kg / día). La administración de anakinra se ha estudiado en ensayos clínicos en voluntarios sanos y en pacientes críticos con sepsis e hiperinflamación en dosis variables de hasta 3500 mg/día durante 72h.

Las presentaciones comercializadas en España son:

- Kineret 100 mg/0,67 ml solución inyectable en jeringa precargada

Acceso

Ya se ha mencionado anteriormente que es recomendable seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital. Se recomienda la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Dado que por el momento se considera que el stock disponible no es limitado, el acceso para pacientes fuera de los ensayos clínicos se realizará a través de los cauces habituales, como un uso en condiciones diferentes a las autorizadas no siendo controlado el mismo a través de medicamentos en situaciones especiales.

En base a la limitada experiencia disponible, se facilita la siguiente información:

¹⁸Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. Clin Rheumatol. 2018;37(12):3329–35.

¹⁹Yoo DH. Biologics for the treatment of adult-onset still's disease. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2019;19(11):1173–90. Available from: <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1652591>

²⁰Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1

Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. Crit Care Med. 2016;44(2):275–281

Dosis Adultos

400 mg por día, dividido en 4 i.v. dosis de 100 mg cada 6 horas* (máximo 15 días)

*El laboratorio titular recomienda esta pauta. Se basa en los datos de uso fuera de indicación de anakinra en pacientes con artritis juvenil idiopática y síndrome de activación macrofágica. Hay un ensayo clínico en marcha que está evaluando la eficacia de anakinra en niños con esta patología (NCT02780583). En este ensayo, anakinra se administra en dosis de 10 mg/kg/día a un máximo de dosis de 200 mg/día dividido cada 12 horas (para niños ≤ 40 kg) o 5 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 400 mg/día divididos cada 6 horas (niños > 40 kg y adultos).

Dosis Pediátrica

No se dispone de datos en niños menores de 8 meses de edad.

Consejos de Preparación y administración

Anakinra se suministra listo para inyectar en una jeringa precargada que permite administrar la dosis de 100 mg. La jeringa precargada no debe agitarse.

Precauciones de uso y reacciones adversas

No se debe iniciar el tratamiento con ANK en pacientes con neutropenia ($RAN < 1,5 \times 10^9/l$)

No se recomienda el uso de ANK en caso de valores de AST/ALT superiores a 1,5 veces el límite superior de la normalidad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ANK fueron infecciones graves (principalmente relacionadas con las vías respiratorias), neutropenia y trombocitopenia, cefalea, reacción en el lugar de la inyección y Aumento de los niveles sanguíneos de colesterol.

Además de la ficha técnica, existen materiales encaminados a minimizar los riesgos que explican cómo preparar y calcular la dosis e informan de las reacciones adversas principales. Dichos materiales se encuentran disponibles en la página web de la AEMPS, dentro del centro de información de medicamentos, junto a la ficha técnica y prospecto del medicamento

Interferón Beta-1B (IFN β) e Interferón Alfa-2B

Aunque existen ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de los interferones de tipo I para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. Es más, hay evidencias recientes del grupo de Ordovas-Cordobés *in vitro* muestran como el interferón es capaz de aumentar la expresión de ACE2 en células epiteliales humanas lo cual puede favorecer la infección²¹.

Por tanto, se recomienda la utilización de esto fármacos únicamente a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

²¹ Ziegler CGK et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. Cell. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035

COORDINACIÓN

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

HAN PARTICIPADO EN LA REDACCIÓN:

Asociación Española de Pediatría (AEP) / Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Cristina Calvo Rey (SEIP). Milagros García López-Hortelano (SEIP). María de Ceano. José Tomás Ramos (SEIP). Fernando Baquero Artigao (SEIP). María Luisa Navarro (SEIP). Carlos Rodrigo (SEIP). Olaf Neth (SEIP). Victoria Fumadó (SEIP). Ana Méndez Echevarría (SEIP). Teresa del Rosal (SEIP). Cristina Epalza (SEIP). Javier Pérez-Lescure. Antonio Pérez Martínez. Esmeralda Núñez (SEIP). Cinta Moraleda (SEIP). Luis Escosa (SEIP). Talía Sainz (SEIP). David Aguilera (SEIP). Laura Espinosa. María Isabel Barrio. María José Mellado (SEIP).

Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Juan Carlos de Carlos Vicente. José Luis Vázquez Martínez. María Slocker Barrio. Amaya Bustinza Arriortua. Iolanda Jordán García. Juan José Menéndez Suso. Javier Pilar Orive.

Sociedad Española de Inmunología (SEI). Marcos López Hoyos. África González Fernández.

Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Juan González del Castillo.

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Antonio Lalueza Blanco. Carlos Lumbreras Bermejo.

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). José Ramón Arribas López. José Miguel Cisneros Herreros.

Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). María Dolores BARGUES Castelló. Fernando de la Calle Prieto.

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Rosario Menéndez Villanueva. Antoni Torres Martí.

Sociedad Española de Medicina Intensiva. Crítica y Unidades Coronarias (SEMICyUC). Mercedes Catalán González. Emilio Díaz Santos. Ricard Ferrer Roca. Xavier Nuvials Casals. Jordi Riera del Brio, Pablo Vidal Cortés.

Sociedad Española de Medicina Preventiva. Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). Judith Chamorro Camazón. Inmaculada Salcedo Leal. Rafael Ortí Lucas. Jorge del Diego Salas.

Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). César Aldecoa Álvarez-Santullano. Juan Vicente Llau Pitarch. Carlos Ferrando Ortola. Pablo Monedero Rodríguez. Emilio Maseda Garrido. Ana Montero Feijoo.

Sociedad Española de Reumatología (SER). Juan Gómez Reino

Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). Cristina Avendaño Solá. Arantxa Sancho López. María Concepción Payares

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Olga Delgado Sánchez. Celia Martínez Fernández-Llamazares. Maria Goretti López Ramos

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Área de Enfermería Respiratoria. David Peña Otero.



m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cesar Hernández García.
Antonio López Navas.

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. María José Sierra.

Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. María Dolores Fraga Fuentes.