

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

11 de març de 2022 (versió 22)

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.



Generalitat
de Catalunya

/Salut

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

- Josep Maria Miró Meda, malalties infeccioses, Hospital Universitari Clínic.
- Antoni Sisó Almirall, medicina familiar i comunitària, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra.
- Miquel Pujol Rojo, malalties infeccioses, Hospital Universitari de Bellvitge.
- Benito Almirante Grajera, malalties infeccioses, Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- Manel Ramos Casals, medicina interna, Hospital Clínic de Barcelona.
- Concepción Cañete Ramos, pneumologia, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi.
- Manel Borrell Muñoz, medicina familiar i comunitària, EAP Sarrià Vallvidrera Les Planes.
- Anna Carreras Molas, medicina d'urgències, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
- Mireia Puig Capmany, medicina d'urgències, Hospital de Sant Pau i la Santa Creu.
- Jaume Benavent Areu, medicina familiar i comunitària, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra i Àrea Assistencial del CatSalut.
- Thaïs Roig González, geriatria i gerontologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
- 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.
- Manel Fontanet Sacristan, Gerència del Medicament del CatSalut.
- Agnès Montoya i de Manuel-Rimbau, Gerència del Medicament del CatSalut.
- 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 21 de 26 de gener de 2022..... | 4 |
| 2 | Context | 5 |
| 3 | Resum de les recomanacions de tractament en l'àmbit del SISCAT | 7 |
| 4 | Informació sobre els tractaments utilitzats | 13 |
| 4.1 | Tractament simptomàtic..... | 13 |
| 4.2 | Tractament amb remdesivir i altres antivirals | 14 |
| 4.3 | Tractament amb corticoides..... | 17 |
| 4.4 | Tractament amb tocilizumab i altres inhibidors de interleucina-6 | 19 |
| 4.5 | Tractament amb anakinra | 21 |
| 4.6 | Tractament amb baricitinib i altres inhibidors de la cinasa JAK..... | 22 |
| 4.7 | Tractament amb plasma de donants convalents | 25 |
| 4.8 | Tractament amb colquicina..... | 25 |
| 4.9 | Tractament amb ivermectina | 26 |
| 4.10 | Tractament amb anticossos monoclonals antivirals | 27 |
| 4.11 | Altres tractaments: vitamina D, altres suplementos, ozó i oxigenoteràpia hiperbàrica | 30 |
| 4.12 | Tractament amb lopinavir/ritonavir | 33 |
| 4.13 | Tractament amb hidroxicloroquina | 34 |
| 4.14 | Tractament antibiòtic | 34 |
| 4.15 | Profilaxi antitrombòtica | 35 |
| 5 | Altres consideracions..... | 40 |
| 5.1 | Criteris de fragilitat per a la presa de decisions en persones grans | 40 |
| 6 | Assaigs clínics i estudis observacionals en curs | 41 |
| 7 | Bibliografia..... | 42 |
| 8 | Annex. Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments. | 51 |

1 Resum dels canvis respecte a les versions prèvies

Canvis respecte a la versió 21 de 26 de gener de 2022

Punt 3. (taula de fàrmacs per a la profilaxi preexposició de la infecció per SARS-CoV-2)

S'actualitza la informació per incloure les condicions d'ús dels anticossos monoclonals pe a la profilaxi pre-exposició de la infecció per SARS-CoV-2.

Punt 4.2. (tractament amb remdesivir i altres antivirals)

S'actualitza la informació de la combinació de nirmatrelvir i ritonavir en pacients amb malaltia lleu o moderada.

Punt 4.6. (tractament amb baricitinib i altres inhibidors de les cinases)

S'actualitza la informació del tractament amb baricitinib i altres inhibidors de les cinases en pacients hospitalitzats.

Punt 4.10 (tractament amb anticossos monoclonals antivirals)

S'actualitza la situació d'autorització dels diferents medicaments i les condicions d'accés precoç via medicaments en situacions especials de l'AEMPS per al grup terapèutic.

Punt 4.11 (altres tractaments: vitamina D, altres suplementes, ozó i oxigenoteràpia hiperbàrica)

S'actualitza la informació del tractament amb oxigenoteràpia hiperbàrica.

S'han marcat amb un fons blau els continguts modificats o afegits respecte a la versió anterior (versió 21, de 26 de gener de 2022).

2 Context

Per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2, es disposa d'assaigs clínics controlats que permeten realitzar recomanacions basades en l'evidència. Actualment s'estan duent a terme encara 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 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 les avaluacions de l'Agència Europea del Medicament (EMA), 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](#), [els criteris per valorar l'administració de les noves alternatives terapèutiques antivirals davant de la infecció per SARS-CoV-2 \(per ordre de prioritació\)](#), [les recomanacions per a seleccionar persones candidates a rebre Evusheld per a la prevenció de Covid-19](#), [Persones candidates a rebre Evusheld a Espanya](#), 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 la pandèmia 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.

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, ascina@aemps.es o aecaem@aemps.es. La Gerència del Medicament del CatSalut (harmonitzacioMHDA@catsalut.cat) s'ofereix com a suport per a l'elaboració de protocols de recerca i facilitar el contacte amb l'AEMPS per a la seva posada en marxa.

Finalment, en aquesta situació de canvi, 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 es disposa ja dels resultats d'alguns assaigs clínics. Tanmateix, les evidències disponibles per al maneig d'aquests pacients són encara limitades.

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 (vegeu l'apartat 4.1, Tractament simptomàtic). També es recomanen les mesures habituals d'educació sanitària per afavorir la circulació venosa.

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 disponibles i les seves condicions d'ús.

El tractament antibiòtic està recomanat només si se sospita de sobreinfecció o coinfecció bacteriana (vegeu l'apartat 4.14, 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 4.15, 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 a la profilaxi preexposició de la malaltia per SARS-CoV-2 en adults

| Quadre clínic | Tractament de preferència* i pauta | Accés | Comentaris (vegeu l'annex per a més informació) |
|---|---|--|--|
| Absència de clínica en adults amb condicions de risc prioritzades | Tixagevimab/cilgavimab: dues dosis, cadascuna de 150 mg/150 mg administrades consecutivament a dos llocs d'injecció diferents per via intramuscular (preferentment a cada múscul gluti). | Medicament no autoritzat ni comercialitzat a Espanya. Accés a través de medicaments en situacions especials d'acord amb criteris de prioritació.# | Valorar-ne l'ús en pacients amb factors de risc d'acord amb els criteris de prioritació#. En espera de més anàlisis, i com a mesura de precaució, es recomana no administrar la combinació de tixagevimab i cilgavimab en pacients amb almenys dos factors de risc cardiovascular preexistents (dislipèmia, diabetis, obesitat, hipertensió, tabaquisme, gent gran). |

#1) Adults ≥ 18 anys amb immunosupressió i resposta inadequada a la vacunació demostrada per un estudi serològic en les condicions de risc prioritzades següents: receptors de trasplantament de progenitors hematopoètics o CAR-T < 2 anys, tractament immunosupressor o amb malaltia d'empelt contra hoste independentment del temps des del TPH; receptors de trasplantament d'òrgan sòlid < 2 anys o en tractament immunosupressor per a esdeveniment de rebuig; immunodeficiències primàries; tractament immunosupressor amb fàrmacs anti CD20 o belimumab; càncer d'òrgan sòlid en tractament amb quimioteràpia citotòxica; 2) Adults que tenen contraindicada la vacunació enfront de SARS-CoV-2 per presentar al·lèrgia greu (incloent-hi anafilaxi) a alguns dels components de la vacuna i amb molt alt risc de malaltia greu després de la infecció per SARS-CoV-2 (grup 7 i persones en tractament amb teràpies immunosupressores).

Fàrmacs per al tractament específic de pacients adults amb malaltia lleu-moderada per SARS-CoV-2 confirmada

| Quadre clínic | Tractament de preferència* i pauta | Accés | Comentaris (vegeu l'annex per a més informació) |
|--|--|---|---|
| Malaltia lleu-moderada (sense alteració radiològica i SaO ₂ ≥ 95%) | <p>Remdesivir: 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 3 dies.</p> | <p>Medicament autoritzat i comercialitzat a Espanya. Indicació pendent de decisió de preu i finançament. Accés a través del circuit habitual.</p> | <p>Valorar-ne l'ús en pacients amb factors de risc d'acord amb els criteris de prioritització# i un màxim de 7 dies des de l'inici dels símptomes. No utilitzar si els pacients tenen filtrat glomerular < 30 ml/min/1,73 m² o ALT ≥ 5 cops el límit superior de la normalitat.</p> |
| | <p>Casirivimab/imdevimab: dosi única de 1.200 mg / 1.200 mg per via iv o injecció subcutània.</p> | <p>Medicament autoritzat i comercialitzat a Espanya. Indicació pendent de decisió de preu i finançament. Accés a través de medicaments en situacions especials d'acord amb criteris de prioritització.#</p> | <p>Sempre que sigui possible, caldria discriminar la variant del virus. En els pacients amb infecció per variant no òmicron, l'anticòs monoclonal d'elecció és casirivimab. No ha mostrat activitat <i>in vitro</i> davant de la variant òmicron.</p> |

| Quadre clínic | Tractament de preferència* i pauta | Accés | Comentaris (vegeu l'annex per a més informació) |
|---------------|--|---|---|
| | <p>Sotrovimab: dosi única de 500 mg via iv.</p> | <p>Medicament autoritzat i comercialitzat a Espanya. Indicació pendent de decisió de preu i finançament. Accés a través de medicaments en situacions especials d'acord amb criteris de prioritització.*</p> | <p>Sempre que sigui possible, caldria discriminar la variant del virus. En pacients amb infecció per variant òmicron, sotromivab és l'únic anticòs monoclonal actualment disponible amb activitat <i>in vitro</i> davant d'òmicron.</p> |

*Receptors de trasplantament de progenitors hematopoètics o CAR-T < 2 anys, tractament immunosupressor, o amb malaltia d'empelt contra hoste independentment del temps des del TPH; receptors de trasplantament d'òrgan sòlid < 2 anys o en tractament immunosupressor per a esdeveniment de rebuig; immunodeficiències primàries; tractament immunosupressor amb fàrmacs anti-CD20 o belimumab en els 3 mesos anteriors (6 mesos en cas de rituximab); fibrosi quística; síndrome de Down ≥ 40 anys.

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

| Quadre clínic | Tractament de preferència* i pauta | Accés | Comentaris (vegeu l'annex per a més informació) |
|--|--|---|---|
| Pneumònia moderada-greu (alteració radiològica amb infiltrats pulmonars i SaO ₂ <95%) | Remdesivir : 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. | Medicament autoritzat i comercialitzat a Espanya. Accés a través del circuit habitual. | <p>Valorar-ne l'ús en 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 ≥ 24 rpm, SaO₂ $\leq 94\%$ en aire ambient i PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg.</p> <p>No utilitzar si els pacients requereixen oxigen d'alt flux, ventilació mecànica o ECMO, tenen filtrat glomerular < 30 ml/min/1,73 m² o ALT ≥ 5 cops el límit superior de la normalitat, requereixen dos inotròpics per mantenir la pressió arterial i si hi ha evidència de fracàs multiorgànic.</p> |
| | Dexametasona *: dosi de 6 mg/dia de dexametasona base per via oral o iv. Durada recomanada de 10 dies (valorar suspendre abans si alta hospitalària). | Medicament autoritzat i comercialitzat a Espanya. Accés a través del circuit habitual. | <p>Es recomana en pacients greus amb inici dels símptomes > 7 dies que requereixin oxigen suplementari, ventilació mecànica o ECMO.</p> <p>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 gèmens on es poden utilitzar altres antibiòtics.

| Quadre clínic | Tractament de preferència* i pauta | Accés | Comentaris (vegeu l'annex per a més informació) |
|---------------|--|---|---|
| | <p>Tocilizumab: dosi ajustada per pes per via iv.</p> <p>>90 kg dosi única de 800 mg</p> <p>≤90 i >65 kg dosi única de 600 mg</p> <p>≤65 i >40 kg dosi única de 400 mg</p> <p>≤40 kg dosi única de 8 mg/kg</p> <p>Si durant les 12- 24 hores després de la primera dosi no s'observa millora clínica, es pot valorar l'administració d'una segona infusió.</p> | <p>Medicament autoritzat, indicació pendent de preu i finançament.</p> <p>Accés a través del circuit habitual.</p> <p>Registre a història clínica</p> | <p>S'ha d'administrar associat a corticoides.</p> <p>Es recomana en pacients adults hospitalitzats que duen al voltant de 7 o més dies d'evolució clínica, i amb malaltia:</p> <p>1) moderada amb alteracions de la funció respiratòria, definida per una SaO₂ <92% o necessitat d'oxigen suplementari i amb paràmetres d'inflamació definits per un augment de les concentracions de proteïna C reactiva (PCR) ≥75 mg/L.</p> <p>2) greu o crítica en les primeres 24 a 48 hores de l'inici del suport respiratori amb oxigen nasal d'alt flux, pressió positiva contínua de les vies respiratòries (CPAP), ventilació mecànica no invasiva o invasiva, o del suport cardiovascular amb fàrmacs vasopressors.</p> |
| | <p>Casirivimab/imdevimab: dosi única de 1.200 mg / 1.200 mg per via iv o injecció subcutània.</p> <p>Sotrovimab: dosi única de 500 mg per via iv.</p> | <p>Medicament no autoritzat per a pacients hospitalitzats amb pneumònia.</p> <p>Accés a través de medicaments en situacions especials d'acord amb criteris de prioritació.#</p> | <p>Sempre que sigui possible, caldria discriminar la variant del virus.</p> <p>En els pacients amb infecció per variant no òmicron, l'anticòs monoclonal d'elecció és casirivimab.</p> <p>En pacients amb infecció per variant òmicron, sotromivab és l'únic anticòs monoclonal actualment disponible amb activitat <i>in vitro</i> davant d'òmicron, però no s'ha demostrat l'eficàcia en pacients hospitalitzats amb pneumònia.</p> |

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

#Receptors de trasplantament de progenitors hematopoètics o CAR-T < 2 anys, tractament immunosupressor, o amb malaltia d'empelt contra hoste independentment del temps des del TPH; receptors de trasplantament d'òrgan sòlid < 2 anys o en tractament immunosupressor per a esdeveniment de rebuig; immunodeficiències primàries; tractament immunosupressor amb fàrmacs anti-CD20 o belimumab en els 3 mesos anteriors (6 mesos en cas de rituximab); fibrosi quística; síndrome de Down ≥ 40 anys.

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.

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

En relació amb les informacions que 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 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 COVID-19. El [NICE](#) va realitzar una revisió de l'evidència i va concloure 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 i altres antivirals

Remdesivir és un nou antiviral anàleg de nucleòtid que bloqueja l'RNA polimerasa. Va ser desenvolupat per tractar les infeccions pel virus de l'Ebola i el virus de 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, a partir del 20 de maig de 2020, es va obrir 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 realitzat als hospitals de la ciutat xina de Wuhan no mostra 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). A l'assaig SOLIDARITY de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), que va incloure més de 5.500 pacients, 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). L'assaig clínic SIMPLE, que compara dues pautes de tractament i que no té grup control placebo, mostra resultats clínics similars amb la pauta de 5 i de 10 dies de tractament en pacients que no requereixen ventilació mecànica. A l'assaig DisCoVeRy, que va ser un assaig obert que va comparar el tractament de remdesivir amb el tractament estàndard, no es va observar cap benefici clínic del tractament amb remdesivir en els pacients hospitalitzats que necessitaven oxigen suplementari i feia més de 7 dies que havien iniciat els símptomes de la malaltia.

El juliol de l'any 2020, l'EMA va autoritzar de forma condicional el remdesivir per al tractament de la COVID-19 en adults i adolescents (≥ 12 anys i d'almenys 40 kg) que presentin pneumònia i que requereixin oxigen suplementari. Posteriorment, el desembre de l'any 2020, després de revisar totes les dades d'eficàcia i seguretat disponibles, se'n va limitar l'autorització d'ús als pacients amb requeriments d'oxigen de flux baix, flux alt o ventilació no invasiva, i se'n va excloure els pacients amb ventilació invasiva o ECMO.

La interpretació de la rellevància clínica dels resultats observats en els assaigs clínics de remdesivir ha generat molta controvèrsia. A més, també hi ha

discrepàncies en les recomanacions d'ús de remdesivir entre la guia de l'OMS i les guies de les societats científiques. La guia de l'OMS no recomana l'ús de remdesivir atès que no ha demostrat disminució de la mortalitat. En canvi, degut als resultats de menor durada de l'hospitalització en els pacients tractats amb remdesivir, la guia de la Societat Americana de Malalties Infeccioses (IDSA) fa una recomanació condicional d'ús en pacients amb malaltia greu ($\text{SaO}_2 \leq 94\%$ en aire i necessitat d'oxigen), i la guia de la Societat Espanyola de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica (SEIMC) també el recomana ($\text{SaO}_2 \leq 94\%$ en aire i necessitat d'oxigen de flux baix).

A l'Estat espanyol, la Direcció General de Cartera Comuna de Serveis del Sistema Nacional de Salut (SNS) i Farmàcia ha fixat una restricció del finançament del medicament únicament a les condicions establertes en el [Protocol farmacològic d'ús de remdesivir en el tractament de la COVID-19 en el SNS](#). Els criteris de selecció són els pacients hospitalitzats amb pneumònia greu per COVID-19 que compleixin tots els criteris següents: 1) edat ≥ 12 anys i pes ≥ 40 kg; 2) necessitat de suplement d'oxigen que reverteix amb oxigenoteràpia de flux baix (ulleres nasals o mascareta simple, amb o sense reservori); 3) infecció per SARS-CoV-2 confirmada amb un màxim de 7 dies de símptomes, i 4) que compleixin dos dels criteris següents: freqüència respiratòria ≥ 24 rpm, $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ en aire ambient i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg. A més, es recomana no superar els 5 dies de tractament amb un màxim de 6 vials.

D'altra banda, també s'ha avaluat l'eficàcia d'una pauta de 3 dies remdesivir per via intravenosa en pacients ambulatoris no vacunats amb infecció simptomàtica per SARS-CoV-2 en els 7 dies previs i que tenien almenys un factor de risc preexistent de progressió a COVID-19 greu. El tractament amb remdesivir es va associar amb una disminució dels d'ingressos hospitalaris. A la fitxa tècnica de remdesivir s'ha ampliat la seva indicació inicial, i s'ha inclòs el tractament dels pacients adults que no requereixen oxigen suplementari i que presenten un risc més alt d'evolució a COVID-19 greu. Aquesta indicació actualment està pendent de la decisió de preu i finançament.

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 m² o ALT ≥ 5 cops el límit superior de la normalitat, que requereixin dos inotròpics per mantenir la pressió arterial o en pacients amb evidència de fracàs multiorgànic.

El mes d'octubre de 2021, l'EMA ha iniciat el procés de revisió contínua de molnupiravir que és un nou antiviral d'administració oral. El molnupiravir actua com un substrat alternatiu competitiu per a les ARN polimerases dirigides per ARN codificades pel virus (RdRp) i s'incorpora a l'ARN de cadena naixent tot provocant errors de còpia durant la replicació de l'ARN viral i generant virus no viables incapaçs d'infectar. Els resultats preliminars dels estudis preclínics i clínics suggereixen que el fàrmac podria reduir la capacitat de replicació viral. S'han publicat els resultats finals de l'assaig clínic MOVE-OUT amb cegament doble i controlat amb placebo, que va incloure 1.443 pacients ambulatoris no vacunats amb malaltia lleu o moderada i almenys un factor de risc de progressió de la malaltia i que van ser tractats en els primers 5 dies des de l'inici dels símptomes. En una anàlisi intermèdia que va incloure 775 pacients, el fàrmac va reduir el risc d'una variable combinada que va ser l'hospitalització o la mort en un període de 29 dies en comparació amb placebo (7,3% vs. 14,1%; $p=0,0012$). Tanmateix, a l'anàlisi final de tota la població inclosa, la reducció del risc amb molnupiravir va ser menor (6,8% vs. 9,7%; $p=0,0218$). Es va registrar una defunció en els pacients que van rebre molnupiravir, en comparació amb nou defuncions en pacients que van rebre placebo. La incidència d'esdeveniments adversos relacionats amb la medicació va ser similar entre els pacients tractats amb el fàrmac i amb placebo.

Nirmatrelvir (PF-07321332) és un agent antiviral administrat per via oral dirigit a inhibir l'enzim cisteïna proteasa del SARS-CoV-2, que és una proteïna essencial en el cicle de replicació viral. El nirmatrelvir es metabolitza principalment pel CYP3A4 i l'administració conjunta de nirmatrelvir amb una dosi baixa de 100 mg de ritonavir, un inhibidor del CYP3A4, augmenta les concentracions plasmàtiques i l'efecte antiviral de nirmatrelvir. El mes de gener de 2022 es va autoritzar la comercialització de la combinació antiviral oral de l'inhibidor de proteasa nirmatrelvir (PF-07321332) amb ritonavir per al tractament de la COVID-19 en adults que no requereixen oxigen i que tenen un risc elevat de progressió a COVID-19 greu. S'han publicat els resultats de l'assaig EPIC-HR amb cegament doble i controlat amb placebo i que va incloure 2.246 pacients ambulatoris no vacunats que tenien una malaltia lleu o moderada amb almenys un factor de risc de progressió de la malaltia i que van ser tractats en els primers 5 dies des de l'inici dels símptomes. A l'anàlisi per intenció de tractar dels 1.379 pacients que van rebre almenys una dosi del medicament i que van iniciar el tractament en els primers 3 dies des de l'inici dels símptomes, el medicament va reduir el risc d'una variable combinada que va ser l'hospitalització o la mort en un període de 28 dies en comparació amb placebo (0,72% vs. 6,45%; $p < 0,001$). Es van registrar 13 defuncions en els pacients tractats amb placebo i cap defunció en els pacients tractats amb el fàrmac. La càrrega viral al cinquè dia de tractament va ser menor en els pacients tractats amb el medicament que amb placebo. En una anàlisi de subgrups la magnitud del benefici, és a dir, la diferència en valor absolut de la variable principal entre el medicament i placebo, va ser major

en els pacients seronegatius (-10,25% IC 95% -13,28 i -7,21) que en els pacients seropositius (-1,34; IC 95% - 2,45 i - 0,23). Des del Ministeri de Sanitat s'ha anunciat una compra d'aquest medicament a càrrec d'un fons extraordinari de l'Estat espanyol, però resta pendent de definir les vies de distribució de l'Estat, els circuits de prestació per a la seva utilització i els criteris de selecció dels pacients a tractar.

4.3 Tractament amb corticoides

Corticoides sistèmics

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 de dexametasona base 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 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.

D'altra banda, en un assaig amb baix poder estadístic, en pacients amb hipoxèmia, que necessiten oxigen a baix flux o ventilació mecànica, el tractament amb una dosi diària de 12 mg de dexametasona no ha demostrat millors resultats que amb una dosi de 6 mg en termes de dies de supervivència sense suport vital 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 l'OMS sobre l'ús de corticoides en la COVID-19 recomana el seu ús en pacients crítics i greus. L'EMA també ha autoritzat 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).

Corticoides inhalats

S'ha suggerit que l'ús de corticoides inhalats podria ser eficaç en pacients ambulatoris amb símptomes de COVID-19. L'assaig obert STOIC, que va comparar un tractament amb un inhalador de pols seca de budesonida amb la teràpia de suport amb antipirètics, va suggerir que el tractament amb budesonida inhalada s'associava amb menys visites urgents. No obstant això, l'assaig no va incloure el nombre inicial de pacients estimats i no es pot descartar un potencial error de tipus 1 en la interpretació dels resultats. D'altra banda, s'ha difós la prepublicació dels resultats de l'anàlisi intermèdia de l'assaig clínic PRINCIPLE, adaptatiu, multicèntric, aleatoritzat i obert i que va incloure pacients ambulatoris ≥ 65 anys o ≥ 50 anys amb comorbiditat i símptomes de COVID-19 en un termini de 14 dies. Es va comparar el tractament amb budesonida inhalada durant 14 dies i la teràpia habitual de suport amb antipirètics. Es van avaluar dues covariables primàries als 28 dies. La mediana del temps fins a la recuperació va ser 3 dies menor en els pacients tractats amb budesonida inhalada, però no es van observar diferències d'hospitalització o mortalitat. A més, en un comunicat d'una empresa farmacèutica promotora d'un assaig clínic amb cegament doble i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia i la seguretat d'un inhalador de ciclesonida en 400 pacients ambulatoris ≥ 12 anys amb infecció simptomàtica per COVID-19, s'indicava que no es van observar diferències estadísticament significatives en el temps fins a la millora dels símptomes, ni en el percentatge de pacients que milloraven els símptomes.

D'altra banda, el grup de treball COVID-19 de l'EMA (COVID-ETF) va emetre un comunicat sobre l'ús de corticoides inhalats per tractar els pacients amb COVID-19 després de revisar l'evidència del tractament amb corticoides inhalats en pacients ambulatoris amb COVID-19. El grup de treball va concloure que actualment no hi ha proves suficients sobre els beneficis del tractament amb corticoides inhalats en pacients amb COVID-19 i, tot i que fins ara no s'han identificat riscos de seguretat en els estudis, no es pot excloure la possibilitat de danys derivats de l'ús de

corticoides inhalats en pacients amb COVID-19 amb nivells normals d'oxigen. El comunicat indicava que és necessària més evidència dels assaigs clínics per establir els beneficis dels corticoides inhalats en els pacients amb COVID-19.

Actualment no hi ha proves concloents per recomanar l'ús de corticoides inhalats en pacients ambulatoris amb COVID-19.

4.4 Tractament amb tocilizumab i altres inhibidors de interleucina-6

El tocilizumab és un anticòs monoclonal que actua a nivell del receptor de la interleucina 6 (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 dels resultats de diversos assaigs clínics, amb diferents dissenys i diferents grups control, i de diferents revisions sistemàtiques i metanàlisi dels assaigs clínics.

Alguns dels assaigs clínics disponibles (COVACTA, BACC BAY, RCT-TCZ-COVID-19, CORIMUNO-19, COVINTOC) evidencien resultats negatius en l'anàlisi de la variable principal (millora clínica, ingrés a unitat de cures intensives, necessitat d'intubació o mort). En un altre assaig, l'EMPACTA, sí que s'observen resultats estadísticament significatius en la variable combinada principal de percentatge de pacients que requerien ventilació mecànica o que havien mort en 28 dies, tot i que, igual que en la resta d'assaigs, no hi ha diferències en la mortalitat entre grups. Tanmateix, l'assaig clínic TOCIBRAS, en una mostra reduïda de pacients amb COVID-19 greu o crític, no mostra cap milloria clínica a les dues setmanes de tractament amb tocilizumab i, en canvi, s'observa una tendència a una major mortalitat respecte als pacients que van rebre tractament estàndard (21% vs. 9%).

D'altra banda, els resultats de l'assaig clínic de disseny bayesià REMAP-CAP suggereixen una millora de la supervivència amb tractament immunomodulador (tocilizumab o sarilumab), en pacients ingressats a unitats de cures intensives durant les primeres 24 hores, i que van necessitar suport respiratori o cardiovascular, davant del grup control (pacients sense tractament immunomodulador). La mortalitat dels pacients tractats amb tocilizumab i sarilumab va ser menor (28% i 22%, respectivament) que la dels pacients del grup control (36%). Cal destacar que la majoria de pacients inclosos a l'anàlisi també van ser tractats amb corticoides.

Els resultats publicats de l'assaig RECOVERY, que va incloure més de 4.000 pacients hospitalitzats amb saturació d'oxigen < 92% o necessitat d'oxigen, i proteïna C reactiva ≥ 75 mg/L, mostren una disminució de la mortalitat als 28 dies en els pacients tractats amb tocilizumab en comparació amb els pacients del grup de tractament estàndard (31% i 35%, respectivament, RR 0,85 [IC 95% 0,76 a 0,94]).

A l'anàlisi de subgrups, la mortalitat és menor en els pacients que també estan tractats amb corticoides (29% amb tocilizumab i 35% amb tractament estàndard; RR 0,79 [IC 95% 0,70 a 0,89]), i no hi ha diferències de mortalitat en els pacients no tractats amb corticoides. Així doncs, l'assaig RECOVERY, malgrat les limitacions metodològiques (disseny obert i manca d'un grup control tractat amb placebo), inclou la mostra més gran de pacients fins ara tractats amb tocilizumab, avalua la variable principal més rellevant clínicament que és la mortalitat i suggereix l'eficàcia de tocilizumab associat a corticoides. A més, en la publicació de l'assaig RECOVERY, també es presenten les dades d'una metanàlisi de tots els assaigs que han avaluat l'eficàcia de tocilizumab, sense fer una selecció dels estudis en funció del tipus de disseny o dels grups control de comparació, i els resultats suggereixen una menor mortalitat en el grup de tocilizumab respecte al grup control, que és del 25% i del 28%, respectivament (RR 0,86 [IC 95% 0,78 a 0,94]).

En una metanàlisi de la col·laboració Cochrane, que avalua l'eficàcia dels inhibidors de la IL-6 en el tractament dels pacients amb COVID-19, es conclou que tocilizumab redueix la mortalitat als 28 dies en comparació amb l'atenció estàndard. No obstant això, tocilizumab només té un efecte petit o nul en la millora clínica definida com a alta hospitalària o millora mesurada per les escales clíniques definides als assaigs en un període de 28 dies. L'impacte del tocilizumab en altres resultats és incert. Els autors indiquen que es necessiten metanàlisis amb les dades de pacients individuals per poder identificar quins pacients tenen més probabilitats de beneficiar-se d'aquest tractament. D'altra banda, per ara, l'evidència d'efecte del sarilumab és incerta i no hi ha evidències amb altres inhibidors de la IL-6. En una revisió sistemàtica, que va seleccionar 27 assaigs clínics amb dades de més de 10.900 pacients, els inhibidors de la IL-6, i més concretament el tocilizumab associat amb corticoides, en comparació amb placebo o el tractament estàndard, van disminuir el risc de mortalitat als 28 dies i de progressió de la malaltia que va requerir ventilació mecànica invasiva, i no va augmentar el risc d'infeccions. En una altra revisió sistemàtica i metanàlisi en xarxa de tots els tractaments proposats per als pacients amb COVID-19 es conclou que, en els pacients greus, les noves evidències suggereixen que els inhibidors de la IL-6 probablement redueixen la probabilitat de necessitar ventilació mecànica (grau de certesa moderat) i poden reduir la durada de l'hospitalització (baix grau de certesa). Actualment, hi ha en curs, o finalitzats sense resultats disponibles, diversos assaigs clínics d'inhibidors de la IL-6.

La guia de la IDSA suggereix que tocilizumab podria ser una opció terapèutica, juntament amb els corticoides, en els pacients hospitalitzats amb malaltia greu o crítica que tenen els marcadors d'inflamació sistèmica elevats (recomanació condicional, baixa seguretat de l'evidència). La guia de la SEIMC recomana l'ús de tocilizumab associat a dexametasona en pacients amb malaltia greu, que tenen SaO₂ < 92% i PCR > 75 mg/L, i en pacients crítics.

L'NHS, després de la difusió dels resultats del RECOVERY, ha elaborat unes recomanacions provisionals d'ús de tocilizumab per a pacients adults hospitalitzats amb pneumònia per COVID-19 que: 1) estan tractats amb corticoides, amb concentracions plasmàtiques de proteïna C reactiva d'almenys 75 mg/L i amb una SaO₂ < 92% o amb oxigen suplementari; o 2) en les primeres 24 a 48 hores de l'inici del suport respiratori amb oxigen nasal d'alt flux, pressió positiva contínua de les vies respiratòries (CPAP), ventilació mecànica no invasiva o invasiva. Es recomana precaució per utilitzar tocilizumab en pacients amb altres infeccions coexistents, amb augments cinc vegades per sobre del límit superior de la normalitat de les transaminases i en aquells amb condicions clíniques o tractaments previs que provoquin una immunosupressió contínua.

En resum, el tractament amb tocilizumab associat a corticoides pot ser una opció terapèutica adient en pacients adults hospitalitzats amb pneumònia per COVID-19, que duen al voltant de 7 o més dies d'evolució clínica, i amb malaltia: 1) moderada amb alteracions de la funció respiratòria, definida per una saturació d'oxigen < 92% o necessitat d'oxigen suplementari, i amb paràmetres d'inflamació definits per un augment de les concentracions de PCR ≥ 75 mg/L (a l'assaig clínic RECOVERY la mediana de les concentracions de PCR abans de l'inici del tractament va ser aproximadament de 140 mg/L i l'amplitud interquartílica de 100 a 200 mg/L); i 2) greu o crítica en les primeres 24 a 48 hores de l'inici del suport respiratori amb oxigen nasal d'alt flux, CPAP, ventilació mecànica no invasiva o invasiva, o del suport cardiovascular amb fàrmacs vasopressors. No es recomana utilitzar tocilizumab sense corticoides associats.

S'aconsella valorar acuradament la relació benefici-risc del tractament amb tocilizumab i tenir precaució en pacients amb antecedents de reaccions d'hipersensibilitat, altres infeccions coexistents, trastorns hematològics, malaltia hepàtica i tractament concomitant amb altres immunosupressors que causin una immunosupressió continuada.

4.5 Tractament amb anakinra

Anakinra és un antagonista del receptor de la interleucina (IL)-1 que bloqueja l'activitat de les citocines proinflamatòries IL-1 α i IL-1 β i s'utilitza per tractar trastorns autoinflamatoris. S'ha suggerit que anakinra podria ser un fàrmac eficaç en el tractament dels pacients amb COVID-19 que presenten símptomes hiperinflamatoris associats a la tempesta de citocines, atès que és eficaç en pacients amb la síndrome d'activació de macròfags, que també cursa amb alliberament de diferents citocines (IL-1, IL-6, IL-18 i interferó γ). A més, en una nova anàlisi d'un assaig clínic que avaluava anakinra en la sèpsia també va mostrar beneficis significatius de supervivència en pacients amb hiperinflamació.

S'han publicat dades d'estudis de cohorts de pacients hospitalitzats amb COVID-19 tractats amb anakinra que han suggerit una millora clínica, i també reduccions tant de la necessitat de ventilació mecànica invasiva a l'UCI com de la mortalitat en pacients amb formes greus de COVID-19. Actualment, es disposa dels resultats publicats de l'assaig clínic CORIMUNO-ANA-1, de disseny obert, i que va comparar el tractament amb anakinra davant del tractament estàndard en pacients hospitalitzats amb pneumònia lleu o moderada per COVID-19 que no requerien ingrés a la unitat de cures intensives i amb una concentració sèrica de proteïna C reactiva superior a 25 mg/L. No es van observar diferències en les dues variables coprimàries principals que van ser la proporció de pacients que havien mort o necessitaven ventilació mecànica o no invasiva al quart dia, i la supervivència sense necessitat de ventilació mecànica o no invasiva (inclòs oxigen d'alt flux) als catorze dies. També es disposa dels resultats de l'assaig clínic SAVE-MORE, amb cegament doble i controlat amb un grup placebo, que va incloure pacients hospitalitzats amb malaltia moderada o greu i nivells plasmàtics del receptor activador del plasminogen soluble tipus urocinasa (suPAR) ≥ 6 ng/ml. El tractament amb una dosi diària subcutània d'anakinra durant 7 dies es va associar amb una millora clínica que va ser la variable principal, i també amb una disminució de la mortalitat als 28 dies i una reducció de l'estada hospitalària que van ser variables secundàries. Actualment, la determinació del suPAR no està implementada a la pràctica clínica i, per tant, no es pot emprar per seleccionar els pacients que haurien de ser tractats. D'altra banda, actualment hi ha planificat un braç de tractament amb anakinra a l'assaig clínic RECOVERY per al tractament de nens amb una síndrome inflamàtoria multisistèmica pediàtrica associada temporalment a la COVID-19 (PIMS).

Amb la informació disponible actualment, no hi ha proves per recomanar l'ús d'anakinra en pacients hospitalitzats amb COVID-19, i ateses les incerteses en l'eficàcia, es recomana reservar la seva utilització només en el context dels assaigs clínics.

4.6 Tractament amb baricitinib i altres inhibidors de la cinasa JAK

Baricitinib és un inhibidor selectiu i reversible dels enzims cinasa Janus tipus 1 (JaK1) i tipus 2 (JaK2), que inicien la transducció del senyal iniciat per la unió d'IL-6 al seu receptor, i del senyal d'altres citocines, tant proinflamàtores com antiinflamàtores (IL-10). Els inhibidors de la cinasa JAK interfereixen en la fosforilació del transductor de senyal i activador de proteïnes de transcripció que participen en les funcions cel·lulars vitals, incloses la senyalització, el creixement i la supervivència. Per tant, s'ha suggerit que baricitinib i els altres inhibidors de la cinasa JAK podrien tenir un potencial efecte terapèutic per reduir la inflamació sistèmica i el dany pulmonar associat a la síndrome d'alliberació de citocines.

A més, també s'ha suggerit que baricitinib podria reduir l'endocitosi viral, atès que inhibeix tant la proteïna cinasa 1 associada a les proteïnes de membrana intracel·lular de l'hoste (AAK1) com la cinasa associada a la ciclina G (GAK), i ambdues estan relacionades amb l'endocitosi de molts virus, inclòs el SARS-CoV-2. Així doncs, baricitinib a l'inhibir AAK1 i GAK, podria interrompre el pas del virus a les cèl·lules i també l'acoblament intracel·lular.

Actualment, es disposa dels resultats de diversos estudis observacionals, i de dos assaigs clínics que han avaluat l'eficàcia de baricitinib. A més, també hi ha publicats assaigs clínics amb altres inhibidors de la cinasa JAK, com tofacitinib i ruxolitinib.

Hi ha disponible la prepublicació de l'assaig COV-BARRIER, amb emmascarament doble i controlat amb un grup placebo, que va avaluar una dosi diària de baricitinib durant 14 dies, juntament amb el tractament estàndard enfront del tractament estàndard en pacients hospitalitzats. No es van assolir diferències estadísticament significatives en la variable principal combinada, que va ser la proporció de pacients que van progressar i van necessitar ventilació no invasiva (inclòs oxigen d'alt flux) o ventilació mecànica invasiva (incloent-hi l'ECMO) o que van morir en els 28 dies (OR 0,85; IC 95% 0,67-1,08; $p = 0,18$). Tanmateix, la mortalitat als 28 dies, que va ser una variable secundària, va ser menor en el grup de pacients tractats amb baricitinib (HR 0,57; IC 95% 0,41-0,78; $p = 0,0018$).

S'han publicat els resultats de l'assaig ACTT-2 amb emmascarament doble i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia de baricitinib en els pacients hospitalitzats amb COVID-19. Tots els pacients van rebre remdesivir durant 10 dies o, si es produïa abans, fins a l'alta hospitalària o la mort dels pacients. La variable principal va ser el temps fins a la recuperació clínica en un període de 15 dies. El temps mitjà fins a la recuperació en els pacients que rebien baricitinib va ser de 7 dies (IC 95%, de 6 a 8 dies), i en els pacients del grup control de 8 dies (IC 95%, de 7 a 9 dies) (OR 1,16; IC 95% 1,01-1,32; $p = 0,03$). En una anàlisi de subgrups *post hoc*, i concretament en el subgrup de pacients que rebien oxigen d'alt flux o ventilació no invasiva, el temps de recuperació va ser menor en els pacients tractats amb baricitinib (10 dies) que en els pacients tractats amb placebo (18 dies) (RR 1,51; IC 95%, 1,10-2,08). En canvi, no es van observar diferències de mortalitat ni als 14 ni als 28 dies entre els pacients tractats amb baricitinib i els tractats amb placebo.

D'altra banda, també es disposa de la publicació dels resultats de l'assaig clínic STOP-COVID amb cegament doble, i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia de tofacitinib en pacients hospitalitzats amb pneumònia. La variable principal combinada va ser la mort o la insuficiència respiratòria (que va incloure els pacients amb ventilació no invasiva o dispositius d'oxigen d'alt flux, ventilació

mecànica invasiva o ECMO) als 28 dies. Es van observar diferències estadísticament significatives entre el grup dels pacients tractats amb tofacitinib (18%) i el dels pacients tractats amb placebo (29%) (OR 0,63; IC 95% 0,41-0,97; $p = 0,04$). Tanmateix, no es van observar diferències de mortalitat entre els dos grups.

També s'ha publicat un assaig clínic amb cegament simple controlat amb un placebo impur, que contenia àcid ascòrbic, i amb una mida de mostra reduïda que va avaluar l'eficàcia d'un altra inhibidor de la cinasa JAK, ruxolitinib, en pacients hospitalitzats amb malaltia greu. La variable principal va ser el temps fins a la millora clínica, que es va definir com una millora de 2 punts en una escala ordinal de 7 categories o l'alta hospitalària de l'hospital. El tractament amb ruxolitinib no es va associar amb una disminució del temps fins a la millora clínica.

S'ha difós la prepublicació de l'assaig clínic obert RECOVERY que va incloure 8.156 pacients hospitalitzats amb COVID-19, i va comparar el tractament amb baricitinib, junt amb el tractament estàndard, i el tractament estàndard. El tractament amb baricitinib va reduir el risc absolut de mortalitat als 28 dies, que va ser d'un 12% amb baricitinib i d'un 14% amb el tractament estàndard, va augmentar la probabilitat d'alta hospitalària als 28 dies i, entre els pacients que no rebien ventilació mecànica invasiva a l'atzar, va reduir la probabilitat de progressió de la malaltia, ja fos la necessitat de ventilació mecànica invasiva o la mort. Els beneficis van ser consistents en tots els subgrups de pacients, inclosos els que van rebre un corticoesteroide sistèmic i/o un bloquejador del receptor IL-6. Tanmateix, en una metaanàlisi de 9 assaigs clínics amb diferents inhibidors de la cinasa JAK (baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib), que va incloure 11.888 pacients, la taxa de mortalitat mitjana va ser de 0,8 (0,71-0,89; $p < 0,001$).

La majoria de les dades sobre efectes adversos dels inhibidors de la cinasa JAK es refereixen al seu ús crònic. Els efectes adversos inclouen infeccions (típicament infeccions del tracte respiratori i urinari) i la reactivació dels virus de l'herpes o dels micobacteris de la tuberculosi. Altres toxicitats addicionals inclouen mielosupressió i augment de les concentracions de transaminases, i també s'han associat a un risc una mica més gran d'esdeveniments trombòtics i perforació gastrointestinal.

Actualment, la companyia propietària de baricitinib ha presentat a l'EMA una sol·licitud d'autorització de comercialització per al tractament dels pacients amb COVID-19 que està en procés d'avaluació.

4.7 Tractament amb plasma de donants convalsents

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.

Les primeres dades disponibles provinents d'estudis observacionals i de programes d'accés expandit suggerien un possible benefici clínic els primers dies d'inici de la simptomatologia i si hi havia títols d'anticossos alts. Es disposa de cinc assaigs clínics amb inclusió d'uns 1.200 pacients amb malaltia moderada, greu o crítica que han comparat l'ús de plasma de convalsents amb el tractament estàndard i que no mostren diferències estadísticament significatives en l'anàlisi de la variable principal (milloria clínic o mort). Cal tenir en compte que tres dels cinc assaigs es van interrompre de forma prematura per problemes de reclutament. En una [nota de premsa](#) sobre l'anàlisi preliminar dels resultats del RECOVERY, amb més de 10.400 pacients, s'indica que no s'observen diferències significatives de la mortalitat als 28 dies entre els pacients tractats amb plasma de convalsents i el tractament estàndard (18% vs. 18%; RR 1,04; IC 95% 0,95 a 1,14). No obstant això, en un assaig clínic amb pacients de 65 a 74 anys amb comorbiditat o majors de 74 anys no hospitalitzats que tenien una malaltia lleu o moderada de menys de 48 hores d'evolució i que va comparar el tractament amb plasma de convalsents amb títols d'anticossos alts amb placebo sí que s'observa una disminució significativa de la progressió de la malaltia en els tractats amb plasma de convalsents.

Els resultats d'una metaanàlisi que incorpora les dades de 10 assaigs clínics i més d'11.000 pacients (4 assaigs clínics publicats en revistes amb revisió per parells que inclouen 1.060 pacients i 6 assaigs clínics difosos en forma de prepublicacions sense revisió per parells que inclouen 10.722 pacients) no mostren diferències en la mortalitat, la durada d'hospitalització i la necessitat de ventilació mecànica entre els pacients tractats amb plasma de convalsents i els pacients dels grups control amb tractament estàndard o placebo.

Amb la informació disponible actualment, i ateses les incerteses en l'eficàcia i el balanç benefici-risc del tractament, es recomana reservar la utilització de plasma de donants convalsents només en el context dels assaigs clínics.

4.8 Tractament amb colquicina

La colquicina és un alcaloide derivat de plantes del gènere *Colchicum* que actua com un inhibidor de la polimerització de microtúbuls i un inhibidor de les interleucines 1 (IL-1), 6 (IL-6), factors estimulants de colònies de macròfags i granulòcits i altres mediadors d'inflamació. S'ha proposat el seu ús com una opció terapèutica en els pacients amb COVID-19 atès el seu efecte antiinflamatori.

L'assaig clínic obert GRECO-19 en 105 pacients suggeria una disminució del temps fins a la milloria clínica en els pacients hospitalitzats tractats amb colquicina respecte al tractament estàndard. No obstant això, en una [nota de premsa](#), es va comunicar la finalització de la branca de colquicina a l'assaig RECOVERY davant la manca d'evidència de benefici amb les dades d'una anàlisi preliminar. La publicació dels resultats finals de l'assaig, amb dades de més d'11.000 pacients hospitalitzats, va concloure que el tractament amb colquicina no es va associar amb reduccions de la mortalitat als 28 dies (21% amb colquicina vs. 21% amb tractament estàndard; RR 1,01 [IC 95% 0,93 a 1,10; p=0,77]), ni tampoc de la durada de l'estada hospitalària, ni del risc de progressió de la malaltia que motivés ventilació mecànica invasiva o la mort en els pacients que a l'inici de l'assaig no estaven amb ventilació mecànica.

Per un altre costat, s'han publicat els resultats de l'assaig clínic COLCORONA, amb cegament doble i controlat amb placebo, que va incloure més de 4.400 pacients ambulatoris amb criteris de risc. No s'observen diferències estadísticament significatives en la variable principal combinada de mortalitat o d'hospitalització entre la colquicina i el placebo. Tanmateix, en l'anàlisi del subgrup de pacients amb confirmació de la malaltia per PCR, sí que hi ha diferències estadísticament significatives entre colquicina (4,6%) i placebo (6%), provocades per una menor taxa d'hospitalització però sense diferències en la mortalitat ni en la necessitat de ventilació mecànica. Les reaccions adverses van ser més freqüents en els pacients tractats amb colquicina, que sobretot van ser gastrointestinals.

Amb la informació disponible actualment, i ateses les incerteses en l'eficàcia i el balanç benefici-risc del tractament, es recomana reservar la utilització de colquicina només en el context dels assaigs clínics.

4.9 Tractament amb ivermectina

La ivermectina és un antiparasitari que podria tenir un efecte antiviral en bloquejar la replicació del SARS-CoV-2 a partir d'estudis cel·lulars *in vitro* i estudis d'experimentació animal, tot i que a concentracions molt més elevades que les assolides amb les dosis autoritzades actualment en les indicacions aprovades.

S'han publicat revisions sistemàtiques i metaanàlisis d'estudis que han avaluat l'eficàcia i seguretat de la ivermectina amb resultats dispars. No obstant això, els estudis clínics que avaluen la seva eficàcia i seguretat en pacients amb COVID-19 són de qualitat baixa, fins i tot s'han descrit casos de frau científic, tenen limitacions metodològiques amb biaixos i potencials factors de confusió, inclouen un nombre reduït de pacients, i les pautes de dosificació d'ivermectina i l'ús de medicaments concomitants són heterogènies. Els resultats són variables, des d'alguns estudis que no evidencien cap benefici a altres que mostren beneficis potencials en la prevenció

de la malaltia i la disminució de la mortalitat. Una revisió dels assaigs que ha avaluat els resultats segons una estratificació de la qualitat de l'assaig ha conclòs que l'efecte significatiu de la ivermectina sobre la supervivència depèn sobretot dels assaigs de mala qualitat i potencialment fraudulents. Un dels assaigs principals, amb cegament doble i controlat amb placebo, en 470 pacients amb malaltia lleu de durada igual o menor als 7 dies, no mostra diferències en la mediana de temps fins a la resolució dels símptomes entre la ivermectina i el placebo. L'assaig IVERCOR-COVID-19, amb cegament doble i controlat amb placebo en 501 pacients ambulatoris amb malaltia lleu, tampoc va mostrar diferències estadísticament significatives en les hospitalitzacions dels pacients tractats amb ivermectina a dosis ajustades per pes durant dos dies i dels pacients tractats amb placebo.

Tot i que la ivermectina sol ser ben tolerada a les dosis autoritzades per a altres indicacions, els efectes adversos podrien augmentar amb les dosis molt més altes que són necessàries per obtenir concentracions d'ivermectina al parènquima pulmonar que siguin efectives contra el virus. Per tant, no es pot excloure la toxicitat quan s'utilitza la ivermectina a dosis superiors a les aprovades.

El mes de març de 2021, després de revisar l'evidència disponible, l'EMA ha emès un [comunicat](#) en el qual s'indica que no es pot recomanar la ivermectina per a la prevenció i el tractament de la COVID-19 en condicions de pràctica clínica, i que el seu ús ha de ser dins d'assaigs clínics controlats i ben dissenyats.

Amb la informació disponible actualment, i ateses les incerteses en l'eficàcia i el balanç benefici-risc del tractament, es recomana reservar la utilització d'ivermectina només en el context dels assaigs clínics.

4.10 Tractament amb anticossos monoclonals antivirals

Amb l'objectiu d'evitar l'entrada del virus a les cèl·lules humanes a través del receptor de l'enzim conversiu de l'angiotensina (ACE2), s'han desenvolupat anticossos IgG1 humans neutralitzants dirigits cap al domini d'unió al receptor de la proteïna de l'espícula del SARS-CoV-2.

S'han avaluat diferents anticossos monoclonals neutralitzadors del virus, com bamlanivimab, la combinació de bamlanivimab i etesevimab, la combinació de casirivimab i imdevimab (REGN-COV), sotrovimab, regdanvimab i la combinació de tixagevimab i cilgavimab.

Una revisió sistemàtica i metaanàlisi en xarxa sobre els tractaments de la COVID-19 que s'actualitza periòdicament va concloure al setembre del 2021 que: 1) la combinació de casirivimab i imdevimab probablement redueix l'hospitalització en pacients amb COVID-19 no greu; 2) la combinació de casirivimab i imdevimab pot

reduir la mortalitat en pacients amb malaltia greu o crítica que no tenen anticossos detectables, i 3) els anticossos bamlanivimab, la combinació de bamlanivimab i etesevimab i sotrovimab poden reduir l'hospitalització.

El tractament amb una dosi única intravenosa de bamlanivimab no ha mostrat eficàcia en la recuperació dels pacients hospitalitzats. El tractament amb una dosi única intravenosa de la combinació de bamlanivimab amb etesevimab en pacients ambulatoris amb malaltia lleu-moderada de 3 o menys dies d'evolució i factors de risc de progressió va mostrar una disminució d'una variable combinada de risc d'hospitalització o mort als 29 dies, però l'augment de variants del SARS-CoV-2 resistents al bamlanivimab s'han associat a fracàs del tractament i va motivar que l'FDA en revocés una autorització d'ús d'emergència a l'abril del 2021. Al novembre del 2021 l'EMA ha finalitzat la revisió de la combinació de bamlanivimab i etesevimab, després que la companyia informés que es retirava del procés.

El tractament amb una dosi única intravenosa de la combinació casirivimab i imdevimab ha mostrat una disminució del risc d'hospitalització o visita a urgències en pacients ambulatoris simptomàtics. Tanmateix, el tractament amb una dosi única intravenosa de casirivimab i imdevimab en persones ambulatories, que han estat en contacte amb malalts domiciliaris, tant si estan infectats sense símptomes i són seronegatius com si no estan infectats, ha mostrat una disminució del risc de presentar una infecció simptomàtica als 28 dies.

El tractament amb una dosi única intravenosa de sotrovimab en pacients ambulatoris simptomàtics amb 1 o més factors de risc de progressió de la malaltia ha mostrat una disminució del risc de progressió de la malaltia (hospitalització durant més de 24 hores o mort als 29 dies).

En un estudi exploratori, el tractament amb una dosi única intravenosa de regdanvimab en pacients ambulatoris amb malaltia lleu o moderada va associar-se a un menor risc d'hospitalització. El tractament amb una dosi única intramuscular de la combinació de tixagevimab i cilgavimab en persones no vacunades i no infectades s'ha associat amb una disminució del risc d'infeccions als 6 mesos.

El mes de novembre de 2021 s'ha autoritzat la combinació casirivimab/imdevimab per al tractament de la COVID-19 confirmada en pacients ≥ 12 anys que no necessiten oxigen suplementari i que tenen un risc elevat de progressar a COVID-19 greu. Els factors de risc inclouen, entre d'altres, els següents: edat avançada, obesitat, malalties cardiovasculars (inclosa la hipertensió), malalties pulmonars cròniques (inclosa l'asma), diabetis *mellitus* tipus 1 o tipus 2, malalties renals cròniques (incloses les malalties en diàlisi), malaltia hepàtica crònica, i la immunosupressió (per exemple, tractament del càncer, trasplantament de medul·la

òssia o òrgans, deficiències immunològiques, VIH mal controlat o amb evidències de sida, anèmia falciforme, talassèmia i ús prolongat de medicaments immunosupressors). També s'ha autoritzat la indicació de profilaxi preexposició o postexposició.

D'altra banda, s'ha difós una prepublicació de l'assaig clínic RECOVERY adaptatiu i obert que va incloure més 9.780 pacients hospitalitzats \geq 12 anys amb sospita clínica o confirmació d'infecció per SARS-CoV-2 per prova de laboratori. Es va comparar un tractament amb una dosi única intravenosa de REGN-COV amb el tractament estàndard. En els pacients seropositius no es van observar diferències, però en els pacients seronegatius es van observar diferències de mortalitat, que eren estadísticament significatives, entre els pacients tractats amb REGN-COV i els tractats amb l'atenció estàndard.

L'EMA ha conclòs que la [combinació de casirivimab i imdevimab](#), i els medicaments [sotrovimab](#) i [regdanvimab](#) es poden utilitzar per al tractament de pacients adults amb COVID-19 que no necessiten oxigen suplementari i que tenen un risc elevat de progressar a formes greus; en el cas de sotrovimab també s'ha autoritzat el seu ús en adolescents de 12 o més anys d'edat. Tots tres medicaments s'administren per infusió intravenosa en aquestes indicacions. A més, la combinació casirivimab i imdevimab es pot administrar per via subcutània amb la indicació de profilaxi preexposició o postexposició. Pel que fa a la seguretat, la majoria dels efectes adversos notificats han estat lleus o moderats, sobretot relacionats amb la infusió, incloses reaccions al·lèrgiques. La combinació de tixagevimab i cilgavimab està en revisió continuada per part de l'EMA des del mes d'octubre de 2021.

La Comissió Europea ha coordinat una compra centralitzada dels diferents anticossos que estan en desenvolupament o recent autoritzats, i cada país, entre ells Espanya, decidirà les condicions d'accés i en quins grups de pacients se'n prioritza l'ús.

Actualment aquests tractaments només estan disponibles mitjançant un accés precoç gestionat des de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris mitjançant Medicaments en Situacions Especials, amb distribució controlada i autorització individual, atesa la seva disponibilitat reduïda. L'autorització considera uns criteris d'ús elaborats per un grup tècnic d'experts amb representants de societats científiques i dels òrgans gestors de les comunitats autònomes. Els criteris prioritzen l'accés considerant aspectes tals com la gravetat i/o el risc de complicacions del pacient, la resposta als tractaments disponibles, i el benefici esperable.

En data de febrer de 2022, l'AEMPS ha establert uns criteris de prioritització jeràrquica de les sol·licituds d'anticossos monoclonals per a adults o adolescents de més de 12 anys d'edat i > 40kg de pes hospitalitzats per COVID-19 greu o crítica, amb **serologia negativa** per a SARS-CoV-2 i que presenten una situació d'alt risc prioritzada. Aquests criteris estan sotmesos a revisió continuada quan es disposi de noves evidències científiques, segons l'evolució epidemiològica i segons la disponibilitat de subministrament dels medicaments.

D'altra banda, d'acord amb les recomanacions aprovades per la Comissió de Salut Pública del Consell Interterritorial, també s'han establert uns criteris de prioritització jeràrquica per a les sol·licituds d'ús dels anticossos monoclonals en profilaxi preexposició dels pacients adults amb condicions de risc que cursen amb immunosupressió associada a una resposta inadequada a la vacunació, i per als pacients en què es contraindica la vacunació i tenen molt alt risc de malaltia greu per SARS-CoV-2. En la situació actual amb un predomini de la variant òmicron segons estudis recents de neutralització viral *in vitro*, el medicament que conté la combinació de tixagevimab i cilgavimab manté l'activitat neutralitzant enfront d'aquesta variant. En canvi, els estudis de neutralització viral *in vitro* mostren una pèrdua completa de l'activat del medicament que conté la combinació de casirivimab i imdevimab enfront de la variant òmicron.

En resum, ateses les evidències clíniques disponibles, en el moment clínic i epidemiològic actual, en el context d'una àmplia immunització activa amb l'administració de vacunes, i l'escassetat de subministrament dels medicaments, els anticossos neutralitzadors del virus només tindrien utilitat en pacients seronegatius, en fases precoces de la infecció i amb factors d'alt risc de complicacions o **com a profilaxi preexposició en persones seronegatives que tenen factors d'alt risc de complicacions**. Es preveu que aquestes situacions siguin molt poc freqüents, i cal que els pacients es tractin en un entorn assistencial que permeti la seva administració segura. L'accés als medicaments cal sol·licitar-lo individualment a l'AEMPS via Medicaments en Situacions Especials, ja que se'n fa una distribució controlada.

4.11 Altres tractaments: vitamina D, altres suplementos, ozó i oxigenoteràpia hiperbàrica

S'ha suggerit que la vitamina D podria tenir un paper en la prevenció i el tractament de la COVID-19 atès el seu efecte en la regulació del sistema immune, així com també en la homeòstasi cardiovascular i de la coagulació amb potencials accions antiinflamatòries, antiagregants plaquetàries i anticoagulants.

S'han publicat diversos estudis observacionals, que generalment han estat cohorts retrospectives, amb resultats discordants. En alguns casos s'ha descrit una associació entre les concentracions de vitamina D i el risc de tenir una infecció per SARS-CoV-2 i la gravetat d'aquesta infecció, mentre que en altres estudis no s'ha vist cap relació.

Hi ha pocs assaigs clínics que avaluïn l'eficàcia de la vitamina D en la prevenció i el tractament de la COVID-19 i, a més, presenten importants dèficits metodològics (nombre reduït de pacients, qualitat baixa dels assaigs amb risc de biaixos, absència d'informació rellevant, diferents pautes de dosificació dels suplementes de vitamina D, entre d'altres). En un assaig clínic obert realitzat a Còrdova com a part prèvia de l'assaig clínic COVIDOL en el qual es van incloure menys d'un centenar de pacients adults hospitalitzats, s'ha observat un nombre menor d'ingressos a UCI en el grup de pacients tractats amb vitamina D i tractament estàndard respecte al grup de només tractament estàndard. L'assaig va ser pilot, obert i de qualitat metodològica baixa, amb diferències en la distribució de les comorbiditats entre els dos grups, amb dosis de vitamina D molt elevades i associades a un tractament estàndard no recomanat actualment (hidroxicloroquina, azitromicina i ceftriaxona). L'assaig clínic de millor qualitat disponible fins al moment, amb cegament doble i controlat amb placebo, i que va incloure més de 200 pacients amb malaltia moderada o greu, no ha mostrat diferències estadísticament significatives en la variable principal (durada mediana de l'estada hospitalària) ni en les variables secundàries (mortalitat hospitalària, ingressos a UCI i necessitat de ventilació mecànica). Tampoc s'observen diferències en una anàlisi *post hoc* que inclou el subgrup de pacients amb concentracions de vitamina D < 20 ng/mL.

La Societat Espanyola de Geriatria i Gerontologia ha fet públic un document de posicionament sobre la suplementació de vitamina D per a la prevenció i el tractament de la COVID-19, en el qual es recomana, d'acord amb l'opinió d'experts, l'ús de suplementes de vitamina D de manera protocol·litzada en els pacients adults grans hospitalitzats. Tanmateix, d'altra banda, el NICE ha revisat les evidències i ha conclòs que no hi ha proves suficients per recomanar l'ús de suplementes de vitamina D per prevenir o tractar la COVID-19. En una revisió sistemàtica Cochrane també es va concloure que actualment no hi ha proves suficients per determinar els beneficis i perjudicis de la suplementació amb vitamina D en el tractament de la COVID-19, i cal disposar de les dades dels assaigs finalitzats però encara sense resultats publicats o que estan en curs per actualitzar periòdicament l'evidència.

En resum, es conclou que, d'acord amb la informació actual, no hi ha evidències suficients per recomanar l'ús de vitamina D per a la prevenció o tractament de la COVID-19. Per tant, no es recomana l'administració de vitamina D per a la prevenció o per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2, excepte que sigui en el context d'un assaig clínic.

D'altra banda, també s'ha proposat que diferents suplementos orals, com per exemple zinc o àcid ascòrbic (vitamina C), poden reduir la durada i la gravetat de les infeccions virals i augmentar la resposta immune. S'ha avaluat l'eficàcia de zinc i de l'àcid ascòrbic en un assaig clínic factorial i obert que va incloure 214 pacients ambulatoris ≥ 18 anys amb infecció per SARS-CoV-2 confirmada i va comparar fer un tractament durant 10 dies amb 50 mg de gluconat de zinc, o amb 8.000 mg d'àcid ascòrbic, o amb la combinació de 50 mg de gluconat de zinc i 8.000 mg d'àcid ascòrbic, o amb un tractament estàndard. No es van observar diferències estadísticament significatives en el temps fins a la millora dels símptomes entre els diferents grups de tractament.

D'acord amb la informació actual, no hi ha evidències suficients per recomanar l'ús de zinc, àcid ascòrbic o la combinació de tots dos per a la prevenció o tractament de la COVID-19. Per tant, no es recomana l'administració de zinc, àcid ascòrbic o la seva combinació per a la prevenció o per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2, excepte que sigui en el context d'un assaig clínic.

L'ozó és una molècula d'oxigen triatòmic amb efecte oxidatiu, emprada com a desinfectant, que no està autoritzada com a medicament a l'Estat espanyol. En diverses teràpies alternatives, es proposa la seva administració per via intravenosa directa, insuflació rectal, inhalada o per cànules nasals a baix flux, o exposant a ozó la sang extreta del pacient amb reinfusió posterior (l'anomenada autohemoteràpia) o en circulació extracorpòria. S'ha proposat que l'ozó podria interferir en la replicació i penetració cel·lular dels virus, incloent-hi el SARS-CoV-2.

Quatre estudis experimentals han estudiat l'efecte de l'ozó sobre el curs clínic de la COVID-19. Són tots estudis oberts que avaluen l'autohemoteràpia, dos amb mostres extremadament petites ($N = 10$, $N = 18$) i baix nivell de protecció enfront de biaixos (no controlat i amb assignació no aleatòria, respectivament), dels quals per tant no es poden extreure conclusions. Els altres dos estudis són aleatoritzats, també de mostres petites; un d'ells ha publicat resultats preliminars per als primers 28 pacients, que no mostren diferències significatives entre grups. El darrer va incloure 60 pacients i, a més d'autohemoteràpia, va administrar ozó rectal als 30 pacients del grup experimental. Es van avaluar 6 variables principals i 8 secundàries, totes analitzades sense protecció davant d'errors de tipus 1, la qual cosa qüestiona els resultats des del punt de vista metodològic. Cap de les variables principals va mostrar diferències significatives entre grups, i només un dels 10 punts d'avaluació repetida d'una variable secundària corresponent a un punteig clínic va mostrar significació. Partint d'això, i malgrat la manca de significació de les variables principals, l'estudi conclou que l'ozó pot ser beneficiós.

S'ha referit que l'ozó és irritant en inhalació i que la seva administració intravenosa directa també pot induir dificultat respiratòria i tos, a més de flebitis. S'han descrit casos aïllats d'embolisme gasós per administració venosa, i s'ha indicat que és perillós administrar ozó a dones embarassades i a pacients amb hipotiroïdisme o dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa.

D'acord amb la informació actual, no hi ha evidències sobre que l'ozó tingui cap utilitat per a la prevenció o el tractament de la COVID-19 i, per contra, hi ha riscos potencials del seu ús. Per tant, el balanç entre beneficis i riscos és desfavorable i no es recomana l'administració d'ozó o la seva combinació amb altres teràpies per a la prevenció o per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2, excepte en el context d'assaigs clínics controlats.

S'ha suggerit diferents potencials efectes de l'oxigenoteràpia hiperbàrica en pacients amb COVID-19 (antihipoxèmics, antiinflamatoris no condicionats a la immunosupressió, hiperoxigenació complementària per a pacients en estat d'insuficiència respiratòria per evitar la ventilació mecànica, anticoagulants i en la millora de la fatiga muscular en modalitats de COVID-19 de llarga evolució i en les seqüeles residuals de pacients que han superat la malaltia). No obstant, les dades sobre l'ús oxigenoteràpia hiperbàrica en pacients amb COVID-19 provenen de casos anecdòtics i d'estudis observacionals amb molts biaixos que han inclòs un nombre reduït de pacients. Actualment, d'acord amb la informació disponible, no hi ha evidències suficients per recomanar l'ús de l'oxigenoteràpia en el tractament dels pacients amb COVID-19, ni de les seqüeles a llarg termini en els pacients que han tingut la malaltia. Per tant, no es recomana l'administració de l'oxigenoteràpia hiperbàrica per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2, excepte que sigui en el context d'un assaig clínic.

4.12 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.

4.13 Tractament amb hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina és un fàrmac autoritzat per a la profilaxi i tractament del paludisme, el lupus eritematós i l'artritis reumatoide. Es va proposar que interferia 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.

Es disposa d'assaigs clínics que han avaluat la hidroxicloroquina en la profilaxi preexposició, la profilaxi postexposició, el tractament en pacients amb malaltia lleu-moderada en l'àmbit ambulatori i el tractament 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 mostren 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.

4.14 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.

4.15 Profilaxi antitrombòtica

En el curs de la COVID-19 s'ha observat un increment del risc d'esdeveniments tromboembòlics arterials i venosos en diferents territoris vasculars. S'ha suggerit que aquests fenòmens poden ser deguts a un desequilibri entre els mecanismes anticoagulants i procoagulants, i a les alteracions de l'endoteli vascular provocades per virus, a més de l'estasi venós conseqüència de l'enllitament dels pacients.

Fins ara hi ha disponibles diversos estudis observacionals, però els resultats estan sotmesos a molts biaixos. Per ara, hi ha pocs assaigs clínics sobre les pautes amb anticoagulants i, a més, alguns tenen una qualitat baixa i han inclòs un nombre molt reduït de pacients. D'altra banda, els resultats dels assaigs de la multiplataforma que combina diferents assaigs clínics són difícils d'interpretar per la complexa metodologia del disseny i l'anàlisi estadística bayesiana, que a més han inclòs diferents tipus de pacients i amb diferents característiques que poden condicionar resultats molt variables tant pel que fa a les trombosis com als sagnats. Actualment, hi ha escassa evidència sobre les pautes amb anticoagulants basada en mètodes freqüentistes.

A l'assaig clínic INSPIRATION en 600 pacients amb COVID-19 ingressats a l'UCI, l'anticoagulació profilàctica amb dosis intermèdies en comparació amb l'anticoagulació profilàctica amb dosis estàndards no mostra diferències estadísticament significatives en el resultat d'una variable primària combinada de trombosi venosa o arterial, tractament amb ECMO o mortalitat. No obstant això, les proves diagnòstiques es van realitzar només segons criteri clínic, atès que el protocol d'estudi no recollia el cribratge sistemàtic d'esdeveniments trombòtics. També s'han publicat els resultats d'un assaig clínic multiplataforma, que és una col·laboració entre tres plataformes internacionals d'assaigs independents (ATTACC, REMAP-CAP i ACTIV-4), que avalua la seguretat i l'eficàcia d'una pauta de tromboprofilaxi amb dosis terapèutiques i d'una pauta amb dosis estàndards. Després d'una anàlisi intermèdia, es va aturar el reclutament de pacients amb malaltia crítica (ingressats a l'UCI i amb suport respiratori o cardiovascular com ventilació mèdica invasiva o vasopressors), ja que no es va observar cap millora en els dies lliures de suport respiratori o cardiovascular en pacients tractats amb anticoagulació a dosis terapèutiques però sí un índex d'alta probabilitat de danys. El reclutament de pacients amb malaltia moderadament greu (hospitalitzats però que inicialment no necessitaven atenció a l'UCI ni suport respiratori o cardiovascular) també es va aturar després d'una anàlisi intermèdia, atès que en aquest cas l'anticoagulació amb dosis terapèutiques era més eficaç que amb les dosis estàndards, independentment del nivell basal de dímer D. Tanmateix, els pacients tractats amb dosis terapèutiques van tenir més hemorràgies majors que els tractats amb dosis profilàctiques (1,9% vs. 0,9%), malgrat les diferències no van ser estadísticament significatives, i això

indica que cal tenir molta precaució en aquests pacients. Cal destacar diferents factors que poden condicionar els resultats de l'anàlisi conjunta dels assaigs clínics ATTAC, ACTIV-4a, REMAP-CAP. Hi ha factors fisiològics temporals, atès que en els pacients crítics, les lesions trombotiques i inflammatòries podien estar massa avançades, ser resistents a la inhibició de la trombina, i no es podien corregir amb dosis més altes d'heparines. També hi ha factors poblacionals perquè la majoria de pacients crítics procedien de l'assaig REMAP-CAP i de centres del Regne Unit i, en canvi, els pacients no crítics amb malaltia moderadament greu provenia dels assaigs ATTAC i ACTIV-4a en centres d'EUA i Brasil. Tanmateix, cal tenir presents els factors metodològics temporals ja que el grup tractat amb una pauta amb dosis terapèutiques i el grup control tractat amb una pauta amb dosis profilàctiques no van ser concurrents en el temps. Tot i els ajustos per període d'inclusió, és possible que aquest ajust no s'hagi corregit completament. Finalment, va existir variabilitat de les pautes d'anticoagulants en els grups que es van comparar. El mètode de profilaxi estàndard es va establir segons el criteri dels metges, i va incloure una barreja de dosis de profilaxi convencionals i dosis intermèdies. Per altra banda, en alguns dels pacients assignats a la pauta amb dosis terapèutiques no es va administrar una dosi terapèutica (al voltant d'un 12% dels pacients amb malaltia moderadament greu, i d'un 22% dels pacients amb malaltia crítica).

L'assaig clínic RAPID adaptatiu i obert va incloure pacients hospitalitzats amb infecció per SARS-CoV-2 i concentracions de dímers D per sobre del límit superior de la normalitat (LSN) durant els primers 5 dies d'ingrés en presència d'una saturació d'oxigen $\leq 93\%$, o \geq dues vegades l'LSN, independentment de la saturació d'oxigen. Es va comparar una pauta terapèutica amb heparina de baix pes molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) a dosis terapèutiques, i una pauta profilàctica amb HBPM o HNF a dosis profilàctiques. La variable principal va ser una variable combinada que va incloure l'admissió a l'UCI, ventilació mecànica invasiva o no invasiva, o la mortalitat fins als 28 dies. No es van observar diferències en la variable principal, però es va observar una disminució de la mortalitat en els pacients tractats amb una pauta terapèutica.

L'assaig obert HEP-COVID va incloure pacients hospitalitzats amb necessitat d'oxigen suplementari segons criteri de l'investigador i concentracions de dímers D que estiguessin quatre vegades per sobre del límit superior de la normalitat. Es va comparar una pauta amb HBPM o HNF a dosis profilàctiques o intermèdies amb una dosi terapèutica d'enoxaparina. La variable principal va ser una variable combinada de tromboembolisme venós, arterial o mortalitat als 30 dies (± 2 dies). La dosi terapèutica va mostrar una disminució del risc de tromboembolisme venós, arterial o mortalitat en els pacients amb concentracions molt elevades de dímer D. No obstant això, aquest efecte del tractament amb dosi terapèutica no es va observar en pacients ingressats a l'UCI.

Actualment, hi ha en marxa diversos assaigs clínics que també donaran més informació sobre l'impacte de la profilaxi antitrombòtica en l'evolució de la patologia. Cal esperar a disposar de la publicació dels resultats dels assaigs en curs per confirmar aquestes troballes i poder establir quines pautes d'anticoagulació són més adequades segons la gravetat de la malaltia dels pacients.

En aquest context d'incertesa, les recomanacions es basen en l'evidència provinent d'altres malalties greus i en l'experiència clínica adquirida amb la COVID-19.

Pacients hospitalitzats

- Es recomana emprar HBPM a dosi profilàctica en tots els pacients hospitalitzats, excepte si hi ha contraindicació.
- Després de fer una valoració acurada del balanç benefici-risc,¹ es pot considerar utilitzar HBPM a dosi intermèdia en els pacients amb factors de major risc trombòtic (per exemple, si el dímer D > 3.000 ng/ml).
- Les dosis terapèutiques només s'han d'utilitzar en pacients amb malaltia tromboembòlica.
- S'ha de valorar la funció renal i el pes dels pacients i ajustar les dosis d'HBPM en cas necessari.

Taula de dosis profilàctiques d'HBPM

| | Funció renal | |
|--------------------|--|--|
| | FG ≥ 30 ml/min | FG < 30 ml/min |
| Enoxaparina | < 80 kg: 40 mg / 24 h s.c. 80–100 kg: 60 mg /24 h s.c. > 100 kg: 40 mg / 12 h s.c. | < 80 kg: 20 mg / 24 h s.c. > 80 kg: 40 mg / 24 h s.c. |
| Tinzaparina | < 60 kg: 3.500 UI/ 24 h s.c. > 60 kg: 4.500 UI / 24 h s.c. | < 60 kg: 3.500 UI / 24 h s.c. > 60 kg: 4.500 U I/ 24 h s.c. |
| Bemiparina | 3.500 UI/24 h s.c. | 2.500 UI/24 h s.c. |

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

Taula de dosis intermèdies d'HBPM (només en pacients que tinguin factors de risc trombòtic)

| | Funció renal | |
|--------------------|------------------------|-------------------------|
| | FG ≥ 30 ml/min | FG < 30 ml/min |
| Enoxaparina | 1 mg / kg / 24 h s.c. | 0,5 mg / kg / 24 h s.c. |
| Tinzaparina | 75 UI / Kg / 24 h s.c. | 75 UI / kg / 24 h s.c. |
| Bemiparina | 5.000 UI / 24 h s.c. | 3.500 UI / 24 h s.c. |

Adaptat de *Recomendaciones de 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>

¹Cal considerar els factors de risc següents: edat ≥ 75 a, antecedents d'accident vascular cerebral (isquèmic o hemorràgic), anèmia, trombocitopènia, antecedents d'hemorràgia gastrointestinal o úlcera pèptica activa, diabetis, hipertensió arterial no controlada, neoplàsia activa, insuficiència renal o hepàtica, cirurgia recent, tractament concomitant amb AINE o antiagregants.

El tractament amb HBPM s'ha de mantenir durant tot l'ingrés. En els pacients tractats amb dosis intermèdies, es recomana valorar reduir a la dosi profilàctica d'HBPM quan es redueixi el risc trombòtic.

Posteriorment a l'alta, es recomana seguir amb el tractament durant un mínim de 7 dies. La profilaxi amb HBPM es pot mantenir més temps en pacients que han patit formes més greus de la malaltia o en cas que persisteixin els factors de risc de trombosi, sempre després de fer una valoració acurada del balanç benefici-risc.²

Pacients que no requereixen ingrés hospitalari

És molt rellevant promoure les mesures que afavoreixen la circulació venosa per a tots els pacients.

En els pacients asimptomàtics o amb simptomatologia lleu, en general no és necessària la profilaxi amb HBPM. En els pacients amb simptomatologia moderada o pneumònia, s'ha de considerar la profilaxi amb HBPM en funció de la valoració individual del pacient d'acord amb criteris clínics, factors de risc i antecedents trombòtics personals i familiars, igual que es fa amb altres situacions clíniques.

Per a pacients que duïen tractament anticoagulant per altres indicacions prèviament a la infecció per SARS-CoV-2, en general es pot mantenir el seu tractament anticoagulant habitual sempre que no existeixin contraindicacions o interaccions amb el tractament agut. En cas que sigui necessari canviar el tractament, es recomana consultar les [Pautes d'harmonització d'anticoagulants orals](#).

Pacients de les residències geriàtriques

En la mesura que sigui possible, cal realitzar les mesures no farmacològiques habituals per afavorir la circulació venosa en tots els pacients amb COVID-19.

Es recomana emprar HBPM a dosi profilàctica en tots els pacients amb pneumònia tractats a l'entorn residencial, si no hi ha contraindicacions. Les dosis recomanades són les mateixes que en els pacients hospitalitzats. És important valorar la funció renal i el pes dels pacients i ajustar les dosis en cas necessari. La profilaxi s'ha de mantenir almenys 7 dies després de la resolució de la pneumònia, però pot ser necessari prolongar-la després de valorar acuradament el balanç benefici-risc del

²Considerar els factors de risc següents: edat ≥ 75 a, antecedents d'accident vascular cerebral (isquèmic o hemorràgic), anèmia, trombocitopènia, antecedents d'hemorràgia gastrointestinal o úlcera pèptica activa, diabetis, hipertensió arterial no controlada, neoplàsia activa, insuficiència renal o hepàtica, cirurgia recent, tractament concomitant amb AINE o antiagregants.

tractament en funció dels factors de risc trombòtic, de sagnat³ i de la recuperació de la mobilitat.

En els pacients amb simptomatologia per COVID-19 però sense diagnòstic de pneumònia, s'ha de considerar la profilaxi amb HBPM en funció de les característiques individuals i la situació clínica de cada pacient.

Per a pacients que duïen tractament anticoagulant per altres indicacions prèviament a la infecció per SARS-CoV-2, en general es pot mantenir el seu tractament anticoagulant habitual sempre que no existeixin contraindicacions o interaccions amb el tractament agut. En cas que sigui necessari canviar el tractament anticoagulant, es recomana consultar les [Pautes d'harmonització d'anticoagulants orals](#).

Embaràs i puerperi

Les dones embarassades i en el període de puerperi presenten un major risc trombòtic que la població general. Davant d'aquest risc, es recomana profilaxi antitrombòtica amb HBPM en dones amb diagnòstic de COVID-19.

| Embaràs | | |
|---|---|---|
| Asimptomàtiques o malaltia lleu tractada a domicili | Malaltia moderada tractada a domicili | Pneumònia/ingrés hospitalari |
| HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual (vegeu les taules anteriors) durant 2 setmanes | HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual (vegeu les taules anteriors) durant 2 setmanes i fins a 7 dies després de la resolució del quadre | HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual (vegeu les taules anteriors). A l'alta, continuar la profilaxi un mes. En el tercer trimestre, valorar continuar fins al part i 6 setmanes postpart |
| Puerperi | | |
| Asimptomàtiques o malaltia lleu tractada a domicili | Malaltia moderada tractada a domicili | Pneumònia/ingrés hospitalari |
| Si no hi ha un altre factor de risc: HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual (vegeu les taules anteriors) durant 2 setmanes Si hi ha altres factors de risc: Considerar prolongar la profilaxi fins a 6 setmanes | HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual (vegeu les taules anteriors) durant 2 setmanes i fins a 7 dies després de la resolució del quadre | HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual (vegeu les taules anteriors) durant 6 setmanes |

Font: Guia d'actuació enfront de casos d'infecció pel SARS-CoV-2 en dones embarassades i nadons. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/web/contenut/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/guia-actuacio-embarassades.pdf>

³Considerar els factors de risc següents: edat ≥ 75 a, antecedents d'accident vascular cerebral (isquèmic o hemorràgic), anèmia, trombocitopènia, antecedents d'hemorràgia gastrointestinal o úlcera pèptica activa, diabetis, hipertensió arterial no controlada, neoplàsia activa, insuficiència renal o hepàtica, cirurgia recent, tractament concomitant amb AINE o antiagregants.

5 Altres consideracions

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.

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

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

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.

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

Remdesivir

- Wang Y, Zhang D, Du G, Zhao J, Jing Y, Fu S, et al. Remdesivir in adults with severe COVID19: a randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395:1569-78. 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; 383:1813-1826. 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.; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383:1827-1837. 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;324(11):1048-57. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871>
- WHO Solidarity trial consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med 2021; 384:497-511. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184>
- World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living guidance. 20 November 2020 WHO reference number: WHO/2019-nCov/remdesivir/2020.1. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
- Merck News Release. Merck and Ridgeback's investigational oral antiviral molnupiravir reduced the risk of hospitalization or death by approximately 50 percent compared to placebo for patients with mild or moderate COVID-19 in positive interim analysis of phase 3 study. 10/01/2021. Disponible a: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
- Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al; DisCoVeRy Study Group. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis. 2021 Sep 14:S1473-3099(21)00485-0. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00485-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00485-0/fulltext)
- Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al.; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. N Engl J Med. 2021 Dec 22:NEJMoa2116846. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116846?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Molnupiravir

- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med. 2021 Dec 16:NEJMoa2116044. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116044?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Nirmatrelvir i ritonavir

- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2118542?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Corticoides sistèmics

- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384: 693-704. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436>
- 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>

- The COVID STEROID 2 Trial Group. Effect on 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia. The COVID STEROID 2 Trial. JAMA 2021; e22118295. doi: 10.1001/jama.2021.18295. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785529>

Corticoides inhalats

- Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021 Apr 9;S2213-2600(21)00160-0. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00160-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00160-0/fulltext)
- PRINCIPLE Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. medRxiv 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.10.21254672>. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>
- Covis Pharma Group. Covis Pharma Group announces top-line safety and efficacy data from a phase 3 placebo-controlled COVID-19 study using inhaled corticosteroid (ciclesonide). Published June 1, 2021. Disponible a: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/04/15/2210630/11011/en/COVIS-PHARMA-GROUP-Announces-Top-line-Safety-and-Efficacy-Data-from-a-Phase-3-Placebo-Controlled-COVID-19-Study-Using-Inhaled-Corticosteroid-ciclesonide.html>
- EMA. Insufficient data on use of inhaled corticosteroids to treat COVID-19. Published May 27, 2021. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/news/insufficient-data-use-inhaled-corticosteroids-treat-covid-19>

Tocilizumab

- Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. N Engl J Med. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028700>
- 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. 2021;181(1):24-31. 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. JAMA Intern Med. 2021;181(1):32-40. 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. 2020;383:2333-2344. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028836>
- Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med 2021; 384:20-30. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030340>
- The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. N Engl J Med 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100433>
- Veiga Viviane C, Prats João A G, Farias Danielle L C, Rosa Regis G, Dourado Leticia K, Zampieri Fernando G, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial BMJ 2021; 372:n84. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n84>
- Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Metha Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 551-521. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00081-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00081-3/fulltext)
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397: 1637-1645. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00676-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00676-0/fulltext)
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid evidence summary: Tocilizumab for COVID-19. Evidence summary. Published 15 January 2021. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/advice/es33>
- Ghosn_L, Chaimani_A, Evrenoglou_T, Davidson_M, Graña_C, Schmucker_C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD013881. Disponible a: https://www.cochrane.org/CD013881/EMERG_can-medicines-block-interleukin-6-protein-involved-immune-responses-treat-covid-19
- The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) working group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19. A metaanalysis. JAMA 2021 doi:10.1001/jama.2021.11330. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781880>

- Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m2980. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2980>. NHS. Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia adults. Rapid Policy Statement. February, 22th 2021. Disponible a: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1143-interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-rps-v2.pdf>

Anakinra

- Sönmez 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 Dec;37(12):3329-3335. doi: 10.1007/s10067-018-4095-1. Disponible a: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4095-1>
- Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, 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: 275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378312/>
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2:e325-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252085/>
- Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 ;2: e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7259909/>
- Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbeta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147: 561-566.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.006. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7674131/>
- Pasin L, Cavalli G, Navalesi P, Sella N, Landoni G, Yavorovskiy AG, et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med*. 2021; 86: 34-40. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.016. Disponible a: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(21\)00016-9/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(21)00016-9/fulltext)
- CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7825875/>
- Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021; 27(10): 1752-1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z. Disponible a: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01499-z>

Baricitinib

- Anònim. Kinase Inhibitors: Baricitinib and other Janus kinase inhibitors, and Bruton's tyrosine kinase inhibitors. NIH. Covid treatment guidelines. Last Update July 8, 2021. Disponible a: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/kinase-inhibitors/>
- Bekerman E, Neveu G, Shulla A, Brannan J, Pu S-Y, Xiao F, et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest* 2017; 127: 1338-52. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373883/>
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395(10223): e30-e1. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30304-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30304-4/fulltext)
- Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, E. Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al on behalf of the COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. medRxiv preprint 2021 doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21255934>. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21255934v1>
- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031994?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

- RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19: a randomised, controlled open-label, platform trial and updated meta-analysis. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.02.22271623>. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1>

Tofacitinib

- Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med. 2021; NEJMoa2101643. doi: 10.1056/NEJMoa2101643. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2101643?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Ruxolitinib

- Cao Y, Wei J, Zou L, Jian T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2020;146:137-46. Disponible a: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(20\)30738-7/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30738-7/fulltext)

Plasma de donants convalescents

- 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;324(5):460-470. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2766943>
- Gharbharan A, Jordans C, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. Preprint. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>
- Agrawal A, Mkhherjee 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.
- Simonovich VA, Burgos LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Eng J Med 2020;384:619-629. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031304>
- Avendaño-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. Preprint. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.20182444v3>
- Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S., Bianchi A, Braem V, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. N Engl J Med. 2020;384:610-618. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033700>
- Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2021; 325:1185-1195. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777060>

Colquicina

- Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al; GRECCO-19 Investigators. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2020;3(6):e2013136. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2767593>
- Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. for the COLCORONA Investigators. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blind, adaptive, placebo-controlled multicentre trial. Lancet Respir Med 2021; S2213-2600(21)00222-8. doi:10.1016/S2213-2600(21)00222-8. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00222-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00222-8/fulltext)
- RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet Respir Med 2021; S2213-2600(21)00435-5. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00435-5. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00435-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00435-5/fulltext)

Ivermectina

- Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. Biotechnol Equipment. 2020;34:469-74. Disponible a: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2020.1775118>
- Scientific Advisory Group. Covid-10 scientific advisory group. Rapid Evidence Report: Ivermectin in the treatment and prevention of Covid-10. Alberta Health Services. Published February 2, 2021. Accessed March 27, 2021. Disponible a: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/ppih/if-ppih-covid-19-sag-ivermectin-in-treatment-and-prevention-rapid-review.pdf>

- López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: A randomized clinical trial. JAMA. 2021 Mar 4:e213071. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>
- Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double blind, placebo-controlled trial. BMC Infectious Diseases 2021; 21: 635. doi: 10.1186/s13063-020-04813-1. Disponible a: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-021-06348-5.pdf>
- Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Piscocya A, Vidal JE, Hernandez AV. Ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2021: ciab591. doi: 10.1093/cid/ciab591. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab591/6310839>
- Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. Open Forum Infect Dis 2021; 2021; 8(8):ofab394 doi: 10.1093/ofid/ofab394. Disponible a: <https://academic.oup.com/ofid/advance-article/doi/10.1093/ofid/ofab394/6316214>
- Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K, et al. Erratum: Expression of Concern: "Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection". Open Forum Infect Dis. 2021; 8(8):ofab394. doi: 10.1093/ofid/ofab394. Disponible a: <https://academic.oup.com/ofid/article/8/8/ofab394/6346765>
- Hilla A, Mirchandani M, Pilkington V. Ivermectin for COVID-19: addressing potential bias and medical fraud. Research Square 2021 [Preprint]; doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1003006/v1>. Disponible a: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1003006/v1>

Anticossos monoclonals

- ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 905-914. doi:10.1056/NEJMoa2033130. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033130>
- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384: 229-237. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2029849>
- Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al.; BLAZE-1 Investigators. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. N Engl J Med. 2021; 385(15): 1382-1392. doi: 10.1056/NEJMoa2102685. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2102685?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. JAMA. 2021; 325(7):632-644. doi: 10.1001/jama.2021.0202. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775647>
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoore R, et al; Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384: 238-251. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035002>
- O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al.; Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. N Engl J Med. 2021;385(13):1184-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2109682. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2109682?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan KC, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination in early SARS-CoV-2 infection. medRxiv [Preprint] 2021: 2021.06.14.21258569. doi: 10.1101/2021.06.14.21258569. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.14.21258569v2>
- Gupta A, González-Rojas Y, Juárez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D for the COMET-ICE Investigators. Early Covid-19 treatment with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.27.21257096>. medRxiv. Published May 28, 2021. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.27.21257096v1>
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juárez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al.; COMET-ICE Investigators. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. N Engl J Med. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107934?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to 3 hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial, medRxiv. doi:<https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>. Published June 16, 2021. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1>

- Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novack RM, Marovich M, Yen C, et al for the BLAZE-2 Investigators. Effect of bamlanivimab vx. Placebo on the incidence of COVID-19 among residents and staff skilled nursing and assisted living facilities. A randomized clinical trial. JAMA 2021; 326: 46-55. doi: 10.1001/jama.2021.8828. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2780870>.
- Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Díaz Martínez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al.. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2021; 374:n2231. doi: 10.1136/bmj.n2231. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2231.long>

Vitamina D i supplements

- Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020; 203:105751. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456194/>
- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). Postgrad Med J. 2020; postgradmedj-2020-139065. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139065. Disponible a: <https://pmj.bmj.com/content/early/2020/11/12/postgradmedj-2020-139065.long>
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021; 325: 1053-1060. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776738>
- Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia. Título: Suplementación de vitamina D para la prevención y el tratamiento de la COVID-19: Posicionamiento de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia. Disponible a: <https://www.segg.es/media/descargas/RecomendacionesVitDwebSEGG.pdf>
- Tarazona-Santabalbina FJ, Cuadra L, Cancio JM, Carbonell FR, Garrote JMP, Casas-Herrero Á, et al. Vitamin D supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2021; S0211- 139X(21)00004-4. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-linkresolver-vitamin-d-supplementation-for-prevention-treatment-S0211139X21000044>
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: Vitamin D. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187/resources/covid-19-rapid-guideline-vitamin-d-pdf-66142026720709>
- Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, Mikolajewska A, Metzendorf MI, Benstoem C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 24;5:CD015043. doi: 10.1002/14651858.CD015043. Disponible a: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015043/full>
- Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z randomized clinical trial. JAMA Network Open. 2021 ;4(2):e210369. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2776305>

Ozó

- Cattel F, Giordano S, Bertiond C, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. Virus Res. 2021 Jan 2;291:198207. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7585733/>
- Shah M, Captain J, Vidya V et al. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study)Clinical Trial Int Immunopharmacol 2021;91:107301. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758022/>
- Hernández A, Viñals M, Pablos A, et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. Controlled Clinical Trial Int Immunopharmacol 2021;90:107261. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/33310665/>
- Araimo F, Imperiale C, tordiglione P, et al. Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: A preliminary report of probiozovid trial. Randomized Controlled Trial J Med Virol 2021;93(4):2210-2220. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26636>
- Sharma A, Shah M, Lakshmi S et al. A pilot study for treatment of COVID-19 patients in moderate stage using intravenous administration of ozonized saline as an adjuvant treatment-registered clinical trial. Clinical Trial Int Immunopharmacol 2021;96:107743. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8084612/>

Oxigenoteràpia hiperbàrica

- Oliaei S, SeyedAlinaghi S, Mehrtak M, Karimi A, Noori T, Mirzapour P, et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review. Eur J Med Res. 2021 Aug 19; 26(1): 96. doi: 10.1186 / s40001-021-00570-2. Disponible a: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40001-021-00570-2.pdf>
- Desola J. Oxigenoterapia hiperbàrica en las enfermedades por SARS-CoV-2 coronavirus. Revisión y puesta al día.

Lopinavir/ritonavir

- 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;382:1787-1799. 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;395:1695-704. 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;396:1345-52. 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)

Hidroxicloroquina

- 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 201;181(2):195-202. 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;383:517-525. 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;173(8):623-631. 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 Infec 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 Yinzhong,LU Hongzhou. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University Medical Sciences. Disponible a: <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- 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. N Engl J Med 2020; 383:2030-2040. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022926>
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A et al. Hydroxychloroquine with o without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. N Engl J Med 2020; 383:2041-2052. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2019014>
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:417-427. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021801>

Profílaxi antitrombòtica

- Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, Zavala N, Gutiérrez O, Vargas A, et al. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomised controlled trial. Preprint. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.04.20242073v1>
- Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). Thromb Res. 2020;196:359-366. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7503069/>

- INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigomohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: The INSPIRATION randomized clinical trial. JAMA. 2021. doi: 10.1001/jama.2021.4152. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777829>
- ATTACC, ACTIV-4a & REMAP-CAP multiplatform RCT: results of interim analysis. National Heart, Lung, and Blood Institute. Published January 28, 2021. Accessed January 30, 2021. Disponible a: <https://nhlbi-connects.org/documents/mpRCT%20Interim%20Presentation.pdf>
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(8):1859-65.
- Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest [Internet]. 2020;158(3):1143-63. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- Flumignan RLG, Tinôco JD, Pascoal PIF, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MICD, Costa IKF, Souza L, Matar CF, Tendal B, Trevisani VFM, Atallah AN, Nakano LCU. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 10. Art. No.: CD013739. DOI: 10.1002/14651858.CD013739. Consulta: 26 novembre 2020.
- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. 29 de abril de 2020. Disponible a: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
- Piera A, Frías M, García O, García A, Cabrera MA, Peiró J, Carrasco E, en nombre del Grupo de trabajo de Vasculopatías de SEMERGEN. COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. Semergen. 2020;46(7):479-486.
- ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2103417?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
- ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 385(9):790-802. doi: 10.1056/NEJMoa2105911. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2105911?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
- Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021 :e216203. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785004>
- Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al.; RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. BMJ. 2021;375:n2400. doi: 10.1136/bmj.n2400. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2400.long>

Críteris de fragilitat

- 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).

Guies clíniques

- Siemieniuk R, Rochwerg B, Agoritsas T, Lamontagne F, Leo YS, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020; 370: m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379. Update in: BMJ. 2020 Nov 19;371:m4475. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>

- WHO. Therapeutics and COVID-19. Linvig guideline. 17 December 2020. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>
- NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Therapies. Disponible a: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/>
- IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published November 4, 2020. Last updated, March 18, 2021. Accessed March 22, 2021 Disponible a: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- SEIMC. Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19. Actualizado 18/3/2021. Accesible 22/3/2021. Disponible a: https://covid19.seimc.org/wp-content/uploads/2021/03/SEIMC-Recomendaciones-COVID_18-03-2021.pdf

8 Annex. Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments

| Remdesivir solució per a perfusió | |
|--|--|
| POSOLOGIA | 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). Diluir en 100-250 ml de sèrum fisiològic. Administrar en 30-120 minuts. Estabilitat de la solució preparada de 4 h a temperatura ambient i 24 h a la nevera. |
| DURADA | 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 el protocol farmacoclínic d'ús de remdesivir del Ministeri de Sanitat , la durada recomanada és de 5 dies. |
| CONTRAINDICACIONS | - ALT \geq 5 cops el límit superior de la normalitat. - Filtrat glomerular $<$ 30 ml/min/1,73m ² . |
| PRECAUCIONS | L'ús de remdesivir es limita a centres sanitaris en els quals els pacients puguin ser controlats adequadament. <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilitat, incloses les reaccions anafilàctiques i les relacionades amb la perfusió. 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. • Elevació de les transaminases. 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 \geq 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. • Insuficiència renal. 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. |
| INTERACCIONS | Es desconeix actualment el potencial general d'interaccions de remdesivir. Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent: https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources <ul style="list-style-type: none"> • No es recomana l'ús concomitant amb hidroxicloroquina o cloroquina ja que podrien tenir un efecte antagònic. • Tot i que probablement la interacció és poc rellevant clínicament, en general no es recomana l'administració concomitant amb hipèric (herba de Sant Joan), rifamicina i alguns antiepilèptics (carbamazepina, primidona). |
| INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA | Vegeu els apartats de contraindicacions i precaucions. |
| EF. ADVERSOS | 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. |
| COMENTARIS | MEDICAMENT AUTORITZAT I COMERCIALIZAT A ESPANYA. ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL. Vegeu la taula corresponent per a més informació sobre els criteris d'ús. |
| FITXA TÈCNICA | https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_es.pdf |

| Dexametasona comprimits o solució per a injecció | |
|---|---|
| POSOLOGIA | <p>6 mg/24 h de dexametasona base per via oral o intravenosa (dosi emprada a l'assaig clínic RECOVERY).</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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. <p>Equivalència: 6 mg de dexametasona base equivalen a 7,2 mg de dexametasona fosfat. Això correspon a 1,8 mL de les ampul·les de dexametasona 4 mg/mL.</p> <p>*Si no es disposa de dexametasona, es pot utilitzar com a alternativa 32 mg de metilprednisolona o 40 mg prednisona.</p> |
| DURADA | <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> |
| PRECAUCIONS I INTERACCIONS | <ul style="list-style-type: none"> - Es recomana precaució en dones embarassades o mares lactants i valorar l'ús d'altres corticoides com la metilprednisolona o la hidrocortisona. - Està contraindicada en cas d'hipersensibilitat al principi actiu i administració concomitant amb vacunes vives. - 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. - Interaccions: és un substrat del CYP3A4. Precaució si s'administra amb AINE, antidiabètics orals o insulina, anticoagulants orals, antiarrítmics i antiepilèptics inductors enzimàtics. Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent: https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources |
| EF. ADVERSOS | <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> |
| COMENTARIS | <p>MEDICAMENT AUTORITZAT I COMERCIALIZAT A ESPANYA. ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL.</p> <p>NO UTILITZAR EN PACIENTS HOSPITALITZATS QUE NO REQUEREIXIN OXÍGEN O VENTILACIÓ MECÀNICA</p> <p>NO UTILITZAR DURANT ELS PRIMERS 7 DIES DES DE L'INICI DE LA SIMPTOMATOLOGIA</p> |
| FITXA TÈCNICA | <p>Comprimits: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81414/FT_81414.html</p> <p>Solució injectable: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57036/FT_57036.html</p> |

| Tocilizumab solució per a injecció | |
|---|--|
| POSOLOGIA | Dosi única en funció del pes: > 90 kg dosi única de 800 mg; ≤ 90 i > 65 kg dosi única de 600 mg; ≤ 65 i > 40 kg dosi única de 400 mg; ≤ 40 kg dosi única de 8 mg/kg Si durant les 12 – 24 hores després de la primera dosi no s'observa millora clínica, es pot valorar l'administració d'una segona infusió a criteri mèdic. Preparació: diluït en 50 o 100 ml de sèrum fisiològic segons la dosi per administrar IV en una hora. |
| DURADA | Dosi única. Excepcionalment una segona dosi. |
| CONTRAINDICACIONS | En general, no es recomana l'ús de tocilizumab en cas de: AST/ALT > x 10 cops el nivells de la normalitat; neutròfils < 500 cèl·lules/mmc; plaquetes < 50.000 cèl·lules/mmc; sèpsia documentada per altres patògens diferents al COVID-19; presència de comorbiditats de mal pronòstic; diverticulitis complicada o perforació intestinal; infecció cutània en curs (ex. piodermitis no controlada amb tractament antibiòtic). Valorar acuradament el balanç benefici-risc del tractament en aquests casos. |
| PRECAUCIONS | <ul style="list-style-type: none"> • Infeccions i tuberculosi: s'han notificat infeccions greus i reactivacions virals (ex. virus de l'hepatitis B), en alguns casos mortals, en pacients que reben tractament immunosupressor en patologies com l'artritis reumatoide. • Complicacions de la diverticulitis: s'han notificat casos poc freqüents de perforacions diverticulars. La fitxa tècnica recomana precaució en pacients amb artritis reumatoide i antecedents d'úlceres intestinal o diverticulitis. • Reaccions d'hipersensibilitat: s'ha de disposar de possibilitat de tractament per si apareix una reacció d'hipersensibilitat. • Malaltia hepàtica i elevació de transaminases: s'han notificat elevacions transitòries de les transaminases hepàtiques. Vegeu l'apartat corresponent. • Trastorns hematològics: s'han descrit casos de disminució del recompte de neutròfils, especialment quan es combina el tractament amb metotrexat. |
| INTERACCIONS | <ul style="list-style-type: none"> • Es recomana no administrar amb vacunes vives o vacunes vives atenuades. • Està contraindicada l'administració concomitant amb metamizole. • 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. <p>Es recomana consultar informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent: https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</p> |
| INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA | No s'han fet estudis en insuficiència renal moderada-greu (es recomana precaució i monitoratge) ni en insuficiència hepàtica. S'han notificat freqüentment elevacions lleus i moderades transitòries o intermitents de les transaminases hepàtiques, sense progressió a lesió hepàtica. |
| EF. ADVERSOS | Molt freqüents: infecció de les vies respiratòries superiors i hipercolesterolèmia. Freqüents: cel·lulitis, pneumònia, herpes simple oral i zòster, dolor abdominal, ulceració oral, gastritis, reaccions cutànies, cefalea i marejos, elevacions d'ALT/AST, HTA, tos, dispnea, conjuntivitis, reaccions d'hipersensibilitat i leucopènia, neutropènia i hipofibrinogèmia. Greus: complicacions de la diverticulitis i reaccions d'hipersensibilitat. |
| COMENTARIS | MEDICAMENT AUTORIZAT. ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL. Vegeu la taula corresponent per a més informació sobre els criteris d'ús. Es recomana reservar la ploma/xeringa precarregada per a pacients amb les indicacions de la FT. |
| FITXA TÈCNICA | https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/08492001/FT_08492001.html |