

# 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**

**22 de març de 2023 (versió 27)**

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

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

- Josep Maria Miró Meda, malalties infeccioses, Hospital Universitari Clínic.
- Antoni Sisó Almirall, medicina familiar i comunitària, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra.
- Miquel Pujol Rojo, malalties infeccioses, Hospital Universitari de Bellvitge.
- Benito Almirante Grajera, malalties infeccioses, Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- Manel Ramos Casals, medicina interna, Hospital Clínic de Barcelona.
- Concepción Cañete Ramos, pneumologia, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi.
- Manel Borrell Muñoz, medicina familiar i comunitària, EAP Sarrià Vallvidrera Les Planes.
- Anna Carreras Molas, medicina d'urgències, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
- Mireia Puig Capmany, medicina d'urgències, Hospital de Sant Pau i la Santa Creu.
- 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.
- Albert Boada Valmaseda, medicina familiar i comunitària, Gerència de Processos integrats de Salut del CatSalut.
- Caridad Pontes Garcia, farmacologia clínica, Gerència del Medicament del CatSalut.
- Gemma Puig Comas, farmàcia hospitalària, 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.
- Antoni Vallano Ferraz, farmacologia clínica, Gerència del Medicament del CatSalut.

**Índex**

1	Resum dels canvis respecte a les versions prèvies .....	5
	<b>Canvis respecte a la versió 26, de 14 de setembre de 2022</b> .....	<b>5</b>
2	Context .....	6
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	<b>Tractament antiviral</b> .....	<b>14</b>
4.2.1	Remdesivir .....	14
4.2.2	Molnupiravir .....	15
4.2.3	Nirmatrelvir i ritonavir .....	16
4.3	Tractament amb corticoides .....	18
4.3.1	Corticoides sistèmics .....	18
4.3.2	Corticoides inhalats.....	19
4.4	Tractament amb tocilizumab i altres inhibidors de la interleucina-6 .....	20
4.5	Tractament amb anakinra .....	23
4.6	Tractament amb baricitinib i altres inhibidors de la cinasa JAK.....	24
4.7	Tractament amb plasma de donants convalescents.....	26
4.8	Tractament amb colquicina.....	27
4.9	Tractament amb ivermectina .....	28
4.10	<b>Tractament amb anticossos monoclonals antivirals</b> .....	<b>29</b>
4.11	Altres tractaments .....	31
4.12	Tractament amb lopinavir/ritonavir .....	35
4.13	Tractament amb hidroxicloroquina .....	35
4.14	Tractament antibiòtic.....	36

4.15	Profilaxi antitrombòtica.....	36
5	Altres consideracions .....	42
5.1	Criteris de fragilitat per a la presa de decisions en persones grans.....	42
6	Assaigs clínics i estudis observacionals en curs.....	44
7	Bibliografia.....	45
Annex 1. Condicions d'alt risc prioritzades per a l'administració de les noves alternatives terapèutiques antivirals enfront de la infecció per SARS-CoV-2.....		58
Annex 2. Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments.....		61

## 1 Resum dels canvis respecte a les versions prèvies

### Canvis respecte a la versió 26, de 14 de setembre de 2022

#### Punt 3. (resum de les recomanacions de tractament en l'àmbit del SISCAT)

- S'elimina la taula de Fàrmacs per a la profilaxi preexposició de la malaltia per SARS-CoV-2 en adults.
- S'actualitzen els fàrmacs recomanats amb dades disponibles de sensibilitat i ja no es fa la recomanació d'ús dels anticossos monoclonals.
- S'actualitza la informació en relació a l'ús de remdesivir en pacients amb insuficiència renal i hepàtica.

#### Punt 4.2. (tractament antiviral)

- S'actualitza l'evidència disponible i les dades de laboratori respecte a la sensibilitat de les noves subvariants d'òmicron davant de remdesivir en el punt 4.2.1 sobre el tractament amb remdesivir.
- S'actualitzen les recomanacions d'ús del tractament amb remdesivir en relació a la població amb insuficiència renal i hepàtica en el punt 4.2.1 sobre el tractament amb remdesivir.
- S'actualitza l'evidència disponible en el punt 4.2.2 sobre el tractament amb molnupiravir.
- S'actualitza l'evidència disponible i les dades de laboratori respecte a la sensibilitat de les noves subvariants d'òmicron davant de nirmatrelvir/ritonavir en el punt 4.2.3 sobre el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.

#### Punt 4.9 (tractament amb anticossos monoclonals antivirals)

- S'actualitza l'evidència disponible sobre la sensibilitat dels anticossos.

#### Punt 4.11 (altres tractaments)

- S'actualitza l'evidència disponible en relació amb l'ús de vitamina D.

#### Punt 4.15 (Profilaxi antitrombòtica)

- S'actualitza l'evidència disponible en relació amb la profilaxi antitrombòtica

#### Annex 2. Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments

- S'actualitza la informació dels apartats de contraindicacions i precaucions sobre el tractament de remdesivir en relació als pacients amb insuficiència renal i hepàtica.

S'han marcat amb un fons groc els continguts modificats o afegits respecte a la versió anterior (versió 26, de 14 de setembre 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, encara s'estan duent a terme diversos estudis per generar nova evidència sobre tractaments ja estudiats prèviament o possibles nous tractaments. La qualitat metodològica d'aquests estudis és variable i sovint la comunicació dels resultats encara es realitza de forma preliminar sense revisió per experts, prèvia a la publicació en les revistes científiques o, fins i tot, en comunicats a través de notes de premsa o de xarxes socials. D'altra banda, atesa l'evolució de l'epidèmia i la capacitat de mutació del virus, així com la variació del grau de cobertura de vacunació de la població, sovint l'evidència disponible no reflexa el context assistencial actual. Així doncs, la presa de decisions s'ha de basar en l'evidència disponible de millor qualitat, junt amb el context epidemiològic de la malaltia, 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, [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](#), 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 d'acord amb l'aparició de novetats científiques rellevants clínicament, decisions de les autoritats sanitàries sobre els tractaments específics i tenint en compte el context d'incertesa terapèutica associat amb l'evolució epidemiològica de 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.

A més, seria recomanable que totes les intervencions terapèutiques fora de les recomanacions oficials i sense evidència prèvia, s'inscriguessin en protocols de recerca. En aquest sentit, des de l'AEMPS s'anima a realitzar assaigs clínics per generar coneixement dels medicaments utilitzats en el tractament de persones afectades per SARS-CoV-2 dels quals encara no es disposa d'evidència científica robusta. Per aquest motiu, posa a disposició les adreces de correu electrònic següents: [innov\\_spain@aemps.es](mailto:innov_spain@aemps.es), [ascina@aemps.es](mailto:ascina@aemps.es) o [aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es).

**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

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 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.

En relació amb el tractament amb anticossos dirigits a la proteïna de l'espícula, malgrat no disposar de dades clíniques, els resultats de laboratori mostren una pèrdua de la sensibilitat d'aquests tractaments enfront de les variants BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, BQ.1 i BQ.1.1. En aquest context, no seria recomanable l'ús dels anticossos monoclonals, ja sigui com a profilaxi o com a tractament de la infecció per SARS-CoV-2. S'aconsella l'ús d'altres tractaments alternatius, com els antivirals. Aquesta recomanació està

subjecta a canvis, atès que es desenvolupen mutacions de la proteïna de l'espícula del virus SARS-CoV-2, amb l'aparició de noves variants davant les quals els anticossos monoclonals puguin tornar a tenir activitat neutralitzant o bé que apareguin nous tractaments efectius.

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 "Resum: recomanacions de tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2" amb un resum gràfic de les recomanacions exposades en aquest document.



## Fàrmacs per al tractament específic de pacients adults amb 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 <sub>2</sub> ≥ 95%) en adults amb condicions de risc prioritzades	<b>Nirmatrelvir/ritonavir:</b> dosi: 2 comprimits de 150 mg de nirmatrelvir i 1 comprimit de 100 mg de ritonavir cada 12 hores i durant 5 dies.	Medicament autoritzat i comercialitzat a Espanya. Indicació pendent de decisió de preu i finançament. Accés a través del circuit habitual de recepta electrònica.	Opció <u>preferent</u> . Valorar tractament si compleix criteris d'ús establerts segons els criteris de prioritització <sup>#</sup> i un màxim de 5 dies des de l'inici dels símptomes. Garantir l'absència de contraindicacions <sup>‡</sup> : 1) TFG <sub>e</sub> < 30 ml/min; 2) insuficiència hepàtica greu; 3) embaràs i lactància; 4) problemes de deglució importants; 5) intolerància a galactosa, deficiència lactasa o problemes absorció glucosa i galactosa. Revisar les interaccions. Si malaltia renal moderada (TFG <sub>e</sub> 30-60 ml/min) ajustar la dosi a 1 comprimit de 150 mg de nirmatrelvir i 1 comprimit de 100 mg de ritonavir cada 12 hores i durant 5 dies.
	<b>Remdesivir:</b> dosi de càrrega 200 mg iv el primer dia seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/dia iv els dies 2 i 3.	Medicament autoritzat i finançat a Espanya. Accés a través del circuit habitual.	Es considera un tractament <u>alternatiu</u> a la combinació de nirmatrelvir/ritonavir en tots els grups definits segons els criteris de prioritització <sup>#</sup> i un màxim de 7 dies des de l'inici dels símptomes.

<sup>#</sup>Grup 1) Persones immunocompromeses i amb altres condicions de risc alt, independentment de l'estat de vacunació: 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); tractament substitutiu renal (hemodiàlisi i diàlisi peritoneal); immunodeficiències primàries: combinades i de cèl·lules B en què s'hagi demostrat absència de resposta vacunal; tractament actiu amb quimioteràpia mielotòxica per a malalties oncològiques o hematològiques (exclou l'ús d'hormonoteràpia, inhibidors de punt de control (*checkpoint*) immunes o altres tractaments que no condicionin augment en el risc d'infecció (per exemple, anticossos monoclonals antiidiana no mielotòxics); pacients amb tractaments oncohematològics no citotòxics amb neutropènia (< 500 neutròfils/ $\mu$ L) o limfopènia (< 1000 limfòcits/ $\mu$ L) en el moment de la infecció; infecció per VIH  $\leq$  200 cèl·lules/ml (analítica en els darrers 6 mesos); fibrosi quística; síndrome de Down  $\geq$  40 anys; tractament immunosupressor amb corticoides orals a dosis altes o durant temps prolongat i certs immunomoduladors no biològics: tractament amb corticoides orals a dosis altes de manera continuada (equivalent a  $\geq$  20 mg/dia de prednisolona durant  $\geq$  10 dies consecutius en els 30 dies previs); tractament prolongat amb corticoides orals a dosis moderades (equivalent a  $\geq$  10 mg/dia de prednisolona durant més de 4 setmanes consecutives en els 30 dies previs); tractament amb dosis altes de corticoides orals (equivalent a  $>$  40 mg/dia de prednisolona durant més d'una setmana) per qualsevol motiu durant els 30 dies previs; tractament en els 3 mesos anteriors amb fàrmacs immunomoduladors no biològics, com metotrexat ( $>$  20 mg/setmana o  $>$  15 mg/m<sup>2</sup>/set, oral o subcutani), leflunomida, 6-mercaptopurina ( $>$  1,5 mg/kg/dia) o azatioprina ( $>$  3 mg/kg/dia), ciclosporina, micofenolat, tacrolimús (formes orals), sirolimús i everolimús en els 3 mesos previs; tractament immunosupressor amb immunomoduladors biològics, definit com a persones que han rebut en els tres mesos anteriors (sis mesos en cas d'anti CD20) teràpia específica amb algun dels fàrmacs dels grups

següents: anticossos monoclonals anti CD20 (rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab i ibritumomab tiuxetan), inhibidors de la proliferació de cèl·lules B (ibrutinib, acalabrutinib), proteïnes de fusió supressores de limfòcits T (abatacept), inhibidors de la interleucina 1 (IL-1) (anakinra i canakinumab), anticossos monoclonals anti CD52 (alemtuzumab), moduladors del receptor de l'esfingosina-1-fosfat (fingolimod, siponimod, ozanimod i ponedismod), inhibidors de la proteïnasa (afatinib, axitinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimús, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimús, vandetanib, etc.), inhibidors de la família cinasa Janus (cinasa JAK): tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, abrocitinib i filgotinib.

Grup 2) Persones no vacunades (persones que no han rebut la pauta de vacunació completa [incloses les dosis de record] i no han patit la malaltia en els darrers tres mesos) > 80 anys.

Grup 3) Persones no vacunades (persones que no han rebut la pauta de vacunació completa [incloses les dosis de record] i no han patit la malaltia en els darrers tres mesos) > 65 anys i amb almenys un factor de risc per progressió.

Grup 4) Persones vacunades (> 6 mesos), amb > 65 anys i almenys un factor de risc per progressió.

Els factors de risc per progressió inclouen: malaltia renal crònica (pacients amb estadis de malaltia renal crònica 3b, 4 o 5 (taxa de filtració glomerular < 45 ml/min), malaltia hepàtica crònica: pacients amb una classificació a l'escala de Child-Pugh de classe B o C (malaltia hepàtica descompensada), malaltia neurològica crònica: (esclerosi múltiple, esclerosi lateral amiotròfica, miastènia gravis o malaltia de Huntington), malalties cardiovasculars, definides com a antecedents de qualsevol dels següents: infart de miocardi, accident cerebrovascular (ACV), accident isquèmic transitori (AIT), insuficiència cardíaca, angina de pit amb nitroglicerina prescrita, empelts de revascularització coronària, intervenció coronària percutània, endarterectomia carotídia i derivació aòrtica, malaltia pulmonar crònica: MPOC d'alt risc (FEV1 postbroncodilatació < 50 % o dispnea [mMRC] de 2-4 o dues o més exacerbacions en el darrer any o un ingrés), asma amb requeriment de tractament diari, diabetis *mellitus* amb afectació d'òrgan diana, obesitat (IMC ≥ 35), baix pes (IMC ≤ 18,5).

\*Recomanació per a l'inici i seguiment del tractament amb Paxlovid® per a pacients amb COVID-19 lleu-moderada amb risc alt de progressar a formes greus: [https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/\\_A-Z/C/coronavi.rus-2019-ncov/professionals/recomanacions-inici-seguiment-tractament-paxlovid.pdf](https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavi.rus-2019-ncov/professionals/recomanacions-inici-seguiment-tractament-paxlovid.pdf).

## 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 <sub>2</sub> < 95%)	<b>Remdesivir:</b> dosi de càrrega 200 mg iv el primer dia seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/dia iv a partir del dia 2. Durada recomanada de 5 dies.	Medicament autoritzat i comercialitzat a Espanya. Accés a través del circuit habitual.	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 $\geq 24$ rpm, SaO <sub>2</sub> $\leq 94$ % en aire ambient i PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg.  No utilitzar si els pacients requereixen oxigen d'alt flux, ventilació mecànica o ECMO, tenen filtrat glomerular < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> o ALT $\geq 5$ cops el límit superior de la normalitat, requereixen dos inotrópics per mantenir la pressió arterial i si hi ha evidència de fracàs multiorgànic.
	<b>Dexametasona</b> #: 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.	Es recomana en pacients greus amb inici dels símptomes > 7 dies que requereixin oxigen suplementari, ventilació mecànica o ECMO. No utilitzar en pacients que no requereixen oxigenoteràpia ni durant els primers 7 dies des de l'inici de la simptomatologia.
	<b>Tocilizumab:</b> dosi ajustada per pes per via iv. > 90 kg dosi única de 800 mg $\leq 90$ i > 65 kg dosi única de 600 mg $\leq 65$ i > 40 kg dosi única de 400 mg $\leq 40$ 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.	Medicament autoritzat, indicació pendent de preu i finançament. Accés a través del circuit habitual. Registre a història clínica	S'ha d'administrar associat a corticoides. Es recomana en pacients adults hospitalitzats 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 SaO <sub>2</sub> < 92 % o necessitat d'oxigen suplementari i amb paràmetres d'inflamació definits per un augment de les concentracions de proteïna C reactiva (PCR) $\geq 75$ mg/L.  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.

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

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

# Persones immunocompromeses i amb altres condicions de risc alt, independentment de l'estat de vacunació: 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); tractament substitutiu renal (hemodiàlisi i diàlisi peritoneal); immunodeficiències primàries: combinades i de cèl·lules B en què s'hagi demostrat absència de resposta vacunal; tractament actiu amb quimioteràpia mielo tòxica per a malalties oncològiques o hematològiques (exclou l'ús d'hormonoteràpia, inhibidors de punt de control (*checkpoint*) immunes o altres tractaments que no condicionin augment en el risc d'infecció (per exemple, anticossos monoclonals anti-CD20 no mielotòxics); pacients amb tractaments oncohematològics no citotòxics amb neutropènia (< 500 neutròfils/ $\mu$ L) o limfopènia (< 1000 limfòcits/ $\mu$ L) en el moment de la infecció; infecció per VIH  $\leq$  200 cèl·lules/ml (analítica en els darrers 6 mesos); fibrosi quística; síndrome de Down  $\geq$  40 anys; tractament immunosupressor amb corticoides orals a dosis altes o durant temps prolongat i certs immunomoduladors no biològics: tractament amb corticoides orals a dosis altes de manera continuada (equivalent a  $\geq$  20 mg/dia de prednisolona durant  $\geq$  10 dies consecutius en els 30 dies previs); tractament prolongat amb corticoides orals a dosis moderades (equivalent a  $\geq$  10 mg/dia de prednisolona durant més de 4 setmanes consecutives en els 30 dies previs); tractament amb dosis altes de corticoides orals (equivalent a  $>$  40 mg/dia de prednisolona durant més d'una setmana) per qualsevol motiu durant els 30 dies previs; tractament en els 3 mesos anteriors amb fàrmacs immunomoduladors no biològics, com metotrexat ( $>$  20 mg/setmana o  $>$  15 mg/m<sup>2</sup>/set, oral o subcutani), leflunomida, 6-mercaptopurina ( $>$  1,5 mg/kg/dia) o azatioprina ( $>$  3 mg/kg/dia), ciclosporina, micofenolat, tacrolimús (formes orals), sirolimús i everolimús en els 3 mesos previs; tractament immunosupressor amb immunomoduladors biològics, definit com a persones que han rebut en els tres mesos anteriors (sis mesos en cas d'anti CD20) teràpia específica amb algun dels fàrmacs dels grups següents: anticossos monoclonals anti CD20 (rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab i ibritumomab tiuxetan), inhibidors de la proliferació de cèl·lules B (ibrutinib, acalabrutinib), proteïnes de fusió supressores de limfòcits T (abatacept), inhibidors de la interleucina 1 (IL-1) (anakinra i canakinumab), anticossos monoclonals anti CD52 (alemtuzumab), moduladors del receptor de l'esfingosina-1-fosfat (fingolimod, siponimod, ozanimod i ponedismod), inhibidors de la proteïnasa (afatinib, axitinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimús, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimús, vandetanib, etc.), inhibidors de la família cinasa Janus (cinasa JAK): tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, abrocitinib i filgotinib.

## 4 Informació sobre els tractaments utilitzats

### 4.1 Tractament simptomàtic

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

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

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

En relació amb les informacions que van relacionar l'ús d'ibuprofèn i d'altres antiinflamatoris no esteroïdals amb un empitjorament de l'afectació del coronavirus, cal indicar que actualment no es disposa d'evidència que contraindiqui específicament l'ús d'aquests medicaments en la infecció per 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 antiviral

Les dades de laboratori que han estudiat la sensibilitat de diferents tractaments antivirals (incloent-hi remdesivir, molnupiravir i nirmatrelvir/ritonavir) enfront de les noves subvariants emergents d'òmicron mostren que el tractament antiviral manté l'activitat també davant aquestes variants. Així doncs, s'espera que el tractament antiviral mantingui la seva efectivitat contra les subvariants emergents de SARS-CoV-2.

### 4.2.1 Remdesivir

Remdesivir és un 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.

S'ha avaluat l'eficàcia de remdesivir en pacients hospitalitzats en diversos assaigs clínics (com ACTT-1, ACTT-2, SOLIDARITY entre altres) i metaanàlisis. La interpretació de la rellevància clínica dels resultats observats en els assaigs clínics de remdesivir va generar molta controvèrsia. Les dades finals de l'assaig SOLIDARITY han mostrat que en pacients hospitalitzats amb pneumònia, que necessiten oxigen i sense ventilació, el tractament amb remdesivir s'associa amb una disminució de mortalitat (diferència 1,6%; RR 0,86; IC 95% 0,76-0,98; p= 0,02) i de la progressió de la malaltia que requereix ventilació (diferència 1,6%; RR 0,88; IC 95% 0,77-1; p=0,04). En canvi, en pacients hospitalitzats amb pneumònia que precisen ventilació mecànica, remdesivir no ha mostrat disminució de la mortalitat ni de la necessitat de ventilació. Una metaanàlisi amb dades d'assajos clínics que va incloure dades individuals dels pacients inclosos va demostrar que remdesivir reduïa la mortalitat en pacients hospitalitzats amb COVID-19 que no necessitaven suport d'oxigen o necessitaven oxigen de baix flux. L'OMS ha emès una recomanació condicional sobre l'ús de remdesivir en aquestes situacions.

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 per a pacients amb COVID-19 greu, 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  $\geq 12$  anys i pes  $\geq 40$  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  $\geq 24$  rpm, SaO<sub>2</sub>  $\leq 94$  % en aire ambient i PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $< 300$  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 de 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, a l'assaig PINETREE. 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. L'OMS ha emès una recomanació condicional sobre l'ús de remdesivir en aquestes situacions. En el marc del Sistema Nacional de Salut (SNS), l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), conjuntament amb el Ministeri de Sanitat, les comunitats autònomes i algunes societats científiques, ha establert els criteris de prioritització (vegeu l'annex 1) per valorar l'ús dels medicaments antivirals. En línia amb la informació de l'OMS, es recomana l'ús de remdesivir i es considera un tractament alternatiu (no preferent) en aquestes situacions. Aquesta indicació disposa de decisió positiva de finançament a l'Estat espanyol.

**En resum, es conclou que, d'acord amb la informació actual, hi ha evidència suficient per recomanar l'ús de remdesivir per al tractament de la COVID-19 en pacients hospitalitzats greus amb requeriment d'oxigen de baix flux, i en pacients amb malaltia lleu o moderada amb factors de risc per la progressió a una malaltia greu. Per tant, es recomana l'administració de remdesivir per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en pacients hospitalitzats amb requeriments d'oxigen d'acord amb les condicions establertes en el protocol farmacoclínic, i es considera una alternativa en pacients amb malaltia lleu o moderada amb factors de risc per la progressió a una malaltia greu.**

No es recomana utilitzar remdesivir en els pacients que requereixen oxigen d'alt flux, ventilació mecànica (invasiva o no invasiva) o ECMO, en els pacients que requereixen dos inotròpics per mantenir la pressió arterial o en pacients amb evidència de fracàs multiorgànic.

#### 4.2.2 Molnupiravir

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 incapaços d'infectar. Els resultats preliminars dels estudis preclínic i clínic suggereixen que el fàrmac podria reduir la capacitat de replicació viral. S'han publicat els resultats 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. Per altra banda, els resultats de la fase II de l'estudi MOVE-IN, aleatoritzat, de doble cegament i controlat amb placebo, en pacients hospitalitzats, els objectius principals del qual van ser la seguretat i la recuperació sostinguda, no mostra benefici clínic de moltunipiravir en la recuperació sostinguda als 29 dies. **Les dades de l'assaig PANORAMIC aleatoritzat i obert, que comparava molnupiravir amb el tractament estàndard, no va mostrar diferències entre els dos grups respecte a les hospitalitzacions o morts en pacients ambulatoris vacunats, amb malaltia lleu o moderada i factors de risc de progressió de la malaltia. Tot i que s'ha presentat una sol·licitud d'autorització de comercialització de molnupiravir a l'EMA, aquest medicament encara no està autoritzat específicament per a pacients amb COVID-19 als estats membres de la Unió Europea. En l'àmbit del SNS, molnupiravir només està disponible com a medicament en situacions especials.**

**En resum, es conclou que, d'acord amb la informació actual, no hi ha evidència suficient per recomanar l'ús de molnupiravir per al tractament de la COVID-19. Per tant, no es recomana l'administració de molnupiravir per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2, excepte que sigui en el context d'un assaig clínic.**

#### 4.2.3 Nirmatrelvir i ritonavir

Nirmatrelvir és un agent antiviral administrat per via oral i 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. 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).

Es disposa dels resultats d'estudis observacionals retrospectius sobre l'ús de nirmatrelvir/ritonavir (N/R) enfront de les variants òmicron del SARS-CoV-2. Els resultats suggereixen que en població ambulatoria vacunada amb malaltia lleu o moderada, de  $\geq 40$  anys i alt risc de progressió de la malaltia, la taxa d'hospitalització i de mortalitat en els pacients  $\geq 65$  anys és menor en els pacients tractats que en els no tractats. Mentre que en els pacients de 40 a 64 anys, no es van observar diferències entre els pacients tractats i no tractats amb N/R. **Dues publicacions amb cohorts americanes mostren resultats d'eficàcia més modestos per N/R en la població jove i de menys risc. Igualment, per la població d'edat més avançada, el benefici era menor si no presentaven cap comorbiditat. Les dades en relació amb l'estat de vacunació no són consistents entre els estudis.**

**Per altra banda, es disposa dels resultats d'un assaig clínic aleatoritzat, amb control actiu, en pacients adults amb comorbiditats i hospitalitzats amb COVID-19 durant una onada amb predomini de la variant òmicron BA.2.2, en què el tractament amb N/R no va mostrar eficàcia en la reducció de la mortalitat als 28 dies, ni en el temps de l'eliminació del virus.**

L'Agència Europea del Medicament (EMA) va autoritzar la utilització del medicament al mes de gener de 2022 per al tractament de la COVID-19 en adults que no requereixen aportació d'oxigen suplementari i que tenen un risc alt de progressar a COVID-19 greu. En el marc del SNS, l'AEMPS, conjuntament amb el Ministeri de Sanitat, les comunitats autònomes i algunes societats científiques, ha establert els criteris de prioritització (vegeu l'annex 1) per valorar l'ús dels medicaments antivirals. El Ministeri de Sanitat va fer una compra centralitzada estratègica de tractaments. El contracte formalitzat amb el laboratori titular de la comercialització va establir el subministrament de les unitats a totes les comunitats autònomes mitjançant lliuraments trimestrals, segons criteris poblacionals. A Catalunya, s'ha establert un circuit de prescripció en recepta, validació (requereix validació sanitària), dispensació i seguiment d'aquest medicament. El medicament està pendent de decisió de preu i finançament.

**En resum, es conclou que, d'acord amb la informació actual, hi ha evidència suficient per recomanar l'ús de nirmatrelvir/ritonavir per al tractament de la COVID-19 en pacients amb malaltia lleu o moderada i factors de risc per a la progressió a una malaltia greu. Per tant, es recomana l'administració de nirmatrelvir/ritonavir com a ús preferent per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en pacients amb malaltia lleu o moderada i factors de risc per a la progressió a una malaltia greu.**

### 4.3 Tractament amb corticoides

#### 4.3.1 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. En l'assaig clínic COVODICUS tampoc es van observar diferències clíniques entre una pauta amb una dosi diària de 20 mg de dexametasona durant cinc dies seguit d'una dosi diària de 10 mg durant cinc dies i la pauta estàndard amb la dosi diària de 6 mg durant 10 dies. Tanmateix, en un altre assaig de la plataforma RECOVERY, en pacients amb hipòxia, però sense necessitat d'oxigen o amb oxigen a dosis baixes, els corticoides

de dosis altes (pauta de 20 mg durant cinc dies, i després una pauta de 10 mg durant 5 dies) van augmentar significativament la mortalitat als 28 dies en comparació amb la pauta de corticoides a dosis baixes (6 mg durant 10 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. Per a pacients greus amb oxigen suplementari, ventilació mecànica o ECMO, es recomana l'ús de dexametasona a dosis baixes (o altres corticoides a dosis equivalents si aquesta no està disponible).**

#### 4.3.2 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'han publicat els resultats de l'assaig clínic PRINCIPLE, adaptatiu, multicèntric, aleatoritzat i obert i que va incloure pacients ambulatoris  $\geq 65$  anys o  $\geq 50$  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  $\geq 12$  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 la 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 atès que en pacients amb malaltia greu es va observar un increment de la resposta immunològica i una síndrome d'alliberació de citocines. Actualment es disposa dels resultats d'assaigs clínics, amb diferents dissenys i diferents grups control, i de revisions sistemàtiques i metanàlisi dels assaigs clínics.

Els resultats inicials dels assaigs clínics COVACTA, BACC BAY, RCT-TCZ-COVID-19, CORIMUNO-19, COVINTOC i TOCIBRAS no van observar diferències respecte al grup control en l'anàlisi de la variable principal (millora clínica, ingrés a unitat de cures intensives, necessitat d'intubació o mort). En canvi, a l'assaig EMPACTA, en els pacients tractats amb tocilizumab en comparació amb placebo es van observar 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 havia diferències en la mortalitat entre grups.

Els resultats de l'assaig clínic de disseny bayesià REMAP-CAP van suggerir 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. **Una anàlisi secundària preespecificada de l'assaig amb una durada de seguiment de 6 mesos va confirmar la millora de la supervivència dels pacients tractats amb els antagonistes del receptor**

**de la interleucina-6.**

Els resultats 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  $\geq$  75 mg/L, van mostrar 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 va ser menor en els pacients que també estaven tractats amb corticoides (29% amb tocilizumab i 35% amb tractament estàndard; RR 0,79 [IC 95% 0,70 a 0,89]), i no hi havia 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. 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 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).

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  $\text{SaO}_2 < 92\%$  i  $\text{PCR} > 75 \text{ mg/L}$ , i en pacients crítics.

L'NHS, després de la difusió dels resultats del RECOVERY, va elaborar unes recomanacions 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  $75 \text{ mg/L}$  i amb una  $\text{SaO}_2 < 92\%$  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.

Tocilizumab està autoritzat en el tractament de pacients adults amb COVID-19 que també estan rebent tractament amb corticoesteroides per via oral o en injecció i que necessiten oxigen suplementari o ventilació mecànica. Tanmateix, tocilizumab està finançat en aquesta indicació al SNS.

**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  $\text{PCR} \geq 75 \text{ mg/L}$  (a l'assaig clínic RECOVERY, la mediana de les concentracions de PCR abans de l'inici del tractament va ser aproximadament de  $140 \text{ mg/L}$  i l'amplitud interquartílica de  $100$  a  $200 \text{ mg/L}$ ), 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 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  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 l'alliberament de diferents citocines (IL-1, IL-6, IL-18 i interferó  $\gamma$ ). 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 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 placebo, que va incloure pacients hospitalitzats amb malaltia moderada o greu i nivells plasmàtics del receptor activador del plasminogen soluble tipus urocinasa (suPAR)  $\geq$  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.

Anakinra està autoritzat per al tractament de la malaltia COVID-19 en pacients adults amb pneumònia que necessiten oxigen suplementari (flux baix o alt d'oxigen) i que tenen risc d'evolucionar cap a una insuficiència respiratòria greu determinada per una concentració plasmàtica del receptor soluble de l'activador de plasminogen tipus uroquinasa (suPAR)  $\geq$  6 ng/ml. **Anakinra està finançat en aquesta indicació al SNS.**

**En resum, amb la informació disponible actualment, no es recomana l'administració d'anakinra com a tractament antiinflamatori d'ús preferent per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en pacients hospitalitzats amb pneumònia per COVID-19.**

#### 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 proinflamatòries com antiinflamatòries (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 proteïncinasa 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.

Es disposa dels resultats de diversos estudis observacionals i d'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.

L'assaig COV-BARRIER, amb emmascarament doble i controlat amb un grup placebo, va avaluar una dosi diària de baricitinib durant 14 dies, juntament amb el tractament estàndard enfront de placebo i el 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;  $p = 0,0018$ ). 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 mostren que el temps mitjà fins a la recuperació (variable principal) 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.

L'assaig clínic obert RECOVERY va incloure 8.156 pacients hospitalitzats amb COVID-19, i va comparar el tractament de 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, 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 blocador del receptor d'IL-6.

L'assaig clínic ACTT-4 compara baricitinib 4 mg al dia durant 14 dies respecte de dexametasona 6 mg al dia durant 10 dies, en ambdós casos afegits al tractament amb remdesivir en pacients amb COVID-19 hospitalitzats que requerien oxigenoteràpia de baix flux, alt flux o ventilació mecànica no invasiva. La variable principal va ser la supervivència lliure de ventilació mecànica el dia 29. A l'anàlisi preplanificada de futilitat, amb 1.010 pacients inclosos, no es van observar diferències significatives entre els dos grups de tractament (87,0% en el braç baricitinib + remdesivir vs. 87,6% per a dexametasona + remdesivir), motiu pel qual l'estudi es va aturar. Respecte a les variables secundàries, tampoc es van observar diferències significatives. Quant a la seguretat, destacar que el percentatge d'esdeveniments adversos totals (30% vs. 37%), els de grau 3 o 4 (28% vs. 36%) i els relacionats de grau 3 o 4 (4% vs. 10%) van ser més freqüents en el braç de dexametasona i remdesivir. No obstant això, no es van observar diferències en els esdeveniments adversos respiratoris, tromboembòlics, ni en les infeccions.

Respecte els altres inhibidors de la cinasa JAK, es disposa 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'han publicat els resultats d'un assaig clínic amb cegament simple, controlat amb un placebo impur, que contenia àcid ascòrbic, amb una mida de mostra reduïda i que va avaluar l'eficàcia de ruxolitinib en pacients hospitalitzats amb malaltia greu. La

variable principal va ser el temps fins a la millora clínica, definida 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.

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.

**Baricitinib no té autoritzada la indicació en el tractament de la infecció per SARS-CoV-2.**

**En resum, amb la informació disponible actualment, no es recomana l'administració de baricitinib i altres inhibidors de la JAK com a tractament antiinflamatori d'ús preferent per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en pacients hospitalitzats amb pneumònia per COVID-19.**

#### 4.7 Tractament amb plasma de donants convalescents

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

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 convalescents amb el tractament estàndard i que no mostren diferències estadísticament significatives en l'anàlisi de la variable principal (millora clínica o mort). Cal tenir en compte que tres dels cinc assaigs es van interrompre de forma prematura per problemes de reclutament. Els resultats del RECOVERY, amb més de 11.500 pacients, no mostren diferències significatives de la mortalitat als 28 dies entre els pacients tractats amb plasma de convalescents i el tractament estàndard. 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 convalescents 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 convalescents.

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 convalescents i els pacients dels grups control amb tractament estàndard o placebo. **Una metaanàlisi amb limitacions metodològiques que va incloure assaigs clínics de baixa qualitat i estudis de cohorts en pacients amb immunosupressió va suggerir una disminució de la mortalitat en el grup dels pacients tractats amb plasma en comparació amb els pacients del grup control.**

**En resum, amb la informació disponible actualment, i ateses les incerteses en l'eficàcia i el balanç benefici-risc del tractament, no es recomana l'ús del plasma de convalescents i només es recomana el plasma de donants convalescents 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.

**En resum, amb la informació disponible actualment, i ateses les incerteses en l'eficàcia i el balanç benefici-risc del tractament, no es recomana l'ús de colquicina com a tractament de la infecció per SARS-CoV-2, excepte la seva utilització 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. L'assaig COVID-OUT, aleatoritzat, amb cegament doble, controlat amb placebo i amb disseny factorial 2 x 3, va avaluar el tractament precoç de la infecció per SARS-CoV-2 amb ivermectina a una dosi de 390 a 470 micrograms/kg al dia durant 3 dies i altres fàrmacs (metformina i fluvoxamina). Es van incloure 1.431 pacients de 30-85 anys, amb sobrepès o obesitat, infecció per SARS-CoV-2 en els 3 dies previs i inici de símptomes en els 7 dies previs. La variable principal va ser patir COVID-19 greu definit com a hipoxèmia ( $\leq 93\%$  saturació d'O<sub>2</sub>), consulta a urgències, hospitalització o mort. No es va

observar eficàcia respecte a la progressió a COVID-19 greu amb ivermectina, ni amb cap dels altres tractaments. D'altra banda, l'assaig I-TECH aleatoritzat, cegament doble i controlat amb placebo, va incloure 490 pacients,  $\geq 50$  anys, amb una infecció per SARS-CoV-2 de lleu a moderada, i que tenien comorbiditats, els quals van ser tractats amb ivermectina o placebo durant els 7 primers dies des de l'inici dels símptomes. La variable principal va ser la progressió a una malaltia greu i tampoc es van observar diferències.

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 i 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 va fer un [comunicat](#) en el qual s'indicava que no es podia 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. La guia de l'OMS tampoc recomana l'ús d'ivermectina excepte en el context dels assaigs clínics.

**En resum, 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. D'aquests, l'EMA ha autoritzat l'ús de la combinació casirivimab i imdevimab, sotrovimab, regdanvimab i la combinació de tixagevimab i cilgavimab, per al tractament de pacients amb COVID-19 que no necessiten oxigen suplementari i que tenen un risc elevat de progressar a formes greus.

La combinació de casirivimab i imdevimab, va mostrar 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, va mostrar una disminució del risc de presentar una infecció simptomàtica als 28 dies. D'altra banda, s'ha publicat l'assaig clínic RECOVERY adaptatiu i obert que va incloure més 9.780 pacients hospitalitzat, de  $\geq 12$  anys, amb sospita clínica o confirmació d'infecció per SARS-CoV-2 per prova de laboratori. Es va comparar 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 estadísticament significatives de mortalitat, entre els pacients tractats amb REGN-COV i els tractats amb l'atenció estàndard.

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 va mostrar una disminució del risc de progressió de la malaltia (hospitalització durant més de 24 hores o mort als 29 dies).

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 en un estudi exploratori.

El tractament amb una dosi única de 600 mg de la combinació tixagevimab (300 mg) / cilgavimab (300 mg) en pacients amb COVID-19 moderada o lleu no hospitalitzats va mostrar un menor risc de progressió a una malaltia greu a l'assaig clínic TACKLE que va ser multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble i controlat amb placebo.

La combinació de tixagevimab i cilgavimab també està autoritzada en adults i adolescents a partir de 12 anys que pesin almenys 40 kg per a la profilaxi prèvia a l'exposició de COVID-19. L'assaig PROVENT multicèntric, aleatoritzat, amb doble emmascarament i controlat amb placebo va mostrar un menor risc de presentar un episodi simptomàtic d'infecció en persones no infectades amb alt risc d'infecció per SARS-CoV-2 i/o de resposta inadequada a la vacunació.

Es disposa de publicacions amb dades de laboratori que analitzen la capacitat neutralitzadora dels anticossos monoclonals contra els aïllaments de diferents subvariants d'òmicron. Les proves de neutralització mostren que la combinació de casirivimab i imdevimab perd l'activitat neutralitzant contra els aïllats BA.2.12.1, BA.4 i BA.5. La combinació de tixagevimab i cilgavimab inhibeix BA.2.12.1, BA.4 i BA.5, però en comparació amb la soca ancestral, perd activitat. Sotrovimab perd la capacitat inhibidora contra BA.2.12.1, BA.4 i BA.5.

Tots els anticossos monoclonals comercialitzats dirigits a la proteïna de l'espícula tenen escassa activitat per neutralitzar les subvariants de les diferents soques òmicron actualment dominants. L'EMA ha emès un comunicat en què ha advertit que és poc probable que els anticossos monoclonals autoritzats per a la COVID-19 siguin efectius contra les soques actualment emergents de SARS-CoV-2, i aconsella l'ús d'altres alternatives com els antivirals. Addicionalment, en un comunicat del Consell Interterritorial aprovat per la Comissió de Salut Pública de 22 de febrer de 2023, s'indica l'absència d'activitat neutralitzant *in vitro* de la combinació de tixagevimab-cilgavimab davant de les variants d'òmicron circulants actualment predominants a Espanya (derivats dels llinatges BQ.1, XBB i BA.2.75). Per aquest motiu, no es recomana fer servir aquesta combinació d'anticossos per a la profilaxi preexposició de COVID-19. Cal tenir en compte que la capacitat mutacional del virus dificulta l'avaluació de l'activitat d'aquests fàrmacs enfront de les variants en circulació, atès que s'han avaluat en el context d'assaig clínic davant d'altres soques del virus. Per tant, aquestes recomanacions poden variar en funció de l'evidència disponible i les noves variants que apareguin.

**En resum, en el context de les noves subvariants d'òmicron, no seria recomanable l'ús rutinari dels anticossos monoclonals, ja sigui com a profilaxi o com a tractament de la infecció per SARS-CoV-2. Per tant, s'aconsella l'ús d'altres tractaments alternatius, com els antivirals. No obstant això, aquesta recomanació està subjecta a canvis, atès que es desenvolupen mutacions de la proteïna de l'espícula del virus SARS-CoV-2, amb l'aparició de noves variants davant de les quals els anticossos monoclonals puguin tornar a tenir activitat neutralitzant o bé que apareguin nous tractaments efectius.**

#### 4.11 Altres tractaments

**Vitamina D:** 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, 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 tractat només amb 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. L'assaig CORONAVIT, que va avaluar l'estratègia de monitorar els nivells sèrics de vitamina D i tractar, conseqüentment, amb dosis altes o baixes de vitamina D, comparat amb no suplementació, no va mostrar diferències en la reducció del risc d'infecció respiratòria per qualsevol causa i per COVID-19. L'assaig CLOC, que va avaluar la suplementació diària amb oli de bacallà (suplement de baixes dosis de vitamina D) enfront de placebo durant 6 mesos, tampoc va observar diferències en la prevenció de la infecció per SARS-CoV-2, COVID-19 greu i altres infeccions respiratòries.

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 suplementos de vitamina D de manera protocol·litzada en els pacients adults grans hospitalitzats. D'altra banda, el NICE ha revisat les evidències i ha conclòs que no hi ha proves suficients per recomanar l'ús de suplementos 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 evidència suficient per recomanar l'ús de vitamina D per a la prevenció o el 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.**



**Altres vitamines i suplementes:** 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  $\geq 18$  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 el 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.**

**Ozó:** 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 hipotiroidisme 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.**

**Oxigenoteràpia hiperbàrica:** 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 això, 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.**

**Altres fàrmacs:** l'assaig COVID-OUT va avaluar el tractament precoç de la infecció per SARS-CoV-2 amb tres fàrmacs diferents: 1) metformina d'alliberació immediata amb increment de dosi durant 6 dies fins a 1.500 mg al dia durant 14 dies; 2) fluvoxamina 50 mg dos cops al dia durant 14 dies, i 3) ivermectina a una dosi de 390 a 470 micrograms/kg al dia durant 3 dies. Es van incloure 1.431 pacients de 30-85 anys, amb sobrepès o obesitat, infecció per SARS-CoV-2 en els 3 dies previs i inici de símptomes en els 7 dies previs. No es va observar eficàcia respecte a la progressió a COVID-19 greu d'acord amb cap dels tres tractaments. La guia de l'OMS no recomana l'ús de fluvoxamina ni ivermectina, excepte en context d'assaig clínic, mentre que no es descriu el tractament amb metformina, per la qual cosa no es disposa de cap recomanació sobre el seu ús.

**Actualment, d'acord amb la informació disponible, no hi ha evidències suficients per recomanar l'ús de metformina o fluvoxamina com a tractament de la infecció precoç per SARS-CoV-2. Per tant, no es recomana l'administració de metformina o fluvoxamina 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.

Hi ha disponibles diversos estudis observacionals, però els resultats estan sotmesos a molts biaixos. 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, i la inclusió de pacients amb diferents característiques que poden condicionar resultats molt variables tant pel que fa a les trombosis com als sagnats.

També, s'han publicat assaigs que han avaluat l'eficàcia de la tromboprofilaxi en pacients hospitalitzats i en pacients ambulatoris.

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, com els factors fisiològics temporals, atès que en els pacients crítics, les lesions trombòtiques i inflamatòries 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 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 tant dosis de profilaxi convencionals com 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 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 ( $\pm$  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.

En pacients ambulatoris amb malaltia COVID-19 lleu o moderada es disposa de tres assaigs clínics. L'assaig ACTIV-4B va ser un assaig aleatoritzat, amb cegament doble i controlat amb placebo, i els assaigs OVID i ETHIC van ser aleatoritzats, oberts i controlats amb el tractament estàndard. L'assaig ACTIV-4B va avaluar l'eficàcia d'aspirina a dosi antiagregants, i apixaban a dosis baixes i a dosis altes, mentre que els assaigs OVID i ETHIC van avaluar el tractament amb enoxaparina un cop al dia. Els tres estudis es van aturar prematurament amb un nombre de pacients inclosos inferior a l'inicialment estimat per problemes de reclutament i/o futilitat. La variable principal de l'assaig ACTIV-4B va ser una variable combinada d'esdeveniments tromboembòlics, hospitalització i mort als 45 dies, i la variable principal dels assaigs OVID i ETHIC va ser una combinació d'hospitalització i mort als 30 i 21 dies, respectivament. En cap dels estudis es van observar diferències estadísticament significatives entre els grups de comparació. Tampoc es van observar diferències importants de sagnat. Els resultats d'aquests assaigs indiquen que la gran majoria dels pacients ambulatoris amb infecció aguda no requereixen teràpia antitrombòtica. No obstant això, alguns grups d'alt risc estaven poc representats en els tres assaigs, inclosos aquells amb edat avançada, diagnòstic de càncer i antecedents de tromboembolisme venós.

L'assaig FREEDOM multicèntric, aleatoritzat, obert, de grups paral·lels i control actiu en pacients amb COVID-19 no crítics hospitalitzats no va mostrar una diferència estadísticament significativa amb l'anticoagulació a dosis terapèutiques en comparació amb l'anticoagulació a dosis profilàctiques en una variable composta de mortalitat per qualsevol causa, ingrés a unitats de cures intensives, tromboembolisme

sistèmic i ictus isquèmic, en els 30 dies després de l'aleatorització.

En aquest context, 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,<sup>1</sup> 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
<b>Enoxaparina</b>	< 80 kg: 40 mg / 24 h s.c. 80–100 kg: 60 mg /24 h s.c. > 100 kg: 40 mg / 12 h s.c.	< 80 kg: 20 mg / 24 h s.c. > 80 kg: 40 mg / 24 h s.c.
<b>Tinzaparina</b>	< 60 kg: 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.
<b>Bemiparina</b>	3.500 UI/24 h s.c.	2.500 UI/24 h s.c.

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

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

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

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

El tractament amb HBPM s'ha de mantenir durant tot l'ingrés. En els pacients tractats

<sup>1</sup>Cal considerar els factors de risc següents: edat ≥ 75 anys, 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.

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.<sup>2</sup>

### **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 duien 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 tractament en funció dels factors de risc trombòtic, de sagnat<sup>3</sup> i de la recuperació de la mobilitat.

En els pacients amb simptomatologia per COVID-19 però sense diagnòstic de

---

<sup>2</sup>Cal considerar els factors de risc següents: edat  $\geq 75$  anys, 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.

<sup>3</sup>Cal considerar els factors de risc següents: edat  $\geq 75$  anys, 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.



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. La Guia d'actuació enfront de casos d'infecció pel coronavirus SARS-CoV-2 en dones embarassades i nadons considera la infecció com un factor de risc afegit, d'acord amb les recomanacions de la Societat Espanyola de Trombosi i Hemostàsia. La profilaxi antitrombòtica amb HBPM en aquestes dones amb infecció per SARS-CoV-2 està condicionada per la gravetat de la infecció, els factors de risc de progressió de la malaltia i els factors de risc d'MTV.

Embaràs		
Asintomàtiques o malaltia lleu tractada a domicili	Malaltia moderada tractada a domicili	Pneumònia/ingrés hospitalari
<p>Valorar factors clínics de risc de progressió per COVID-19</p> <p>Si absència de factors de risc: no necessita HBPM</p> <p>Si factors de risc: HBPM a dosis profilàctiques ajustades al pes actual (vegeu les taules anteriors), durant 2 setmanes en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No vacunades</li> <li>- Vacunades que presentin: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 1</math> FR d'MTV major *</li> <li>- <math>&gt; 1</math> FR d'MTV menor<sup>†</sup>:</li> <li>- Si <math>&lt;</math> setmana 28 i 3 FR d'MTV menors</li> <li>- Si <math>\geq</math> setmana 28 i 2 FR d'MTV menors.</li> </ul> </li> </ul>	<p>HBPM a dosis profilàctiques ajustades al pes actual (vegeu les taules anteriors), durant 2 setmanes i fins a 7 dies després de la resolució del quadre</p>	<p>HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual (vegeu les taules anteriors). A l'alta, continuar la profilaxi un mes. El tercer trimestre, valorar continuar fins al part i 6 setmanes postpart</p>

Puerperi		
Asintomàtiques o malaltia lleu tractada a domicili	Malaltia moderada tractada a domicili	Pneumònia/ingrés hospitalari
Si no hi ha un altre FR d'MTV*: HBPM dosi profilàctica ajustada al pes actual (vegeu les taules anteriors) durant 2 setmanes Si hi ha altres factors de risc d'MTV: 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: Recomendaciones sobre profilaxis de enfermedad tromboembólica (ETV) en el embarazo y puerperio durante la pandemia COVID-19. Versió 2. Disponible a: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-sobre-profilaxis-de-enfermedad-tromboembolica-etv-en-el-embarazo-y-puerperio-durante-la-pandemia-covid-19/>

\* **Factors de risc d'MTV majors en l'embaràs:** ingrés hospitalari, càncer, malaltia cardíaca o pulmonar, lupus eritematós sistèmic, malaltia inflamatòria (intestinal o poliartropatia), síndrome nefròtica, diabetis *mellitus* tipus I amb nefropatia, drepanocitosi, ús de drogues per via parenteral, procediment quirúrgic intercurrent, síndrome d'hiperestimulació oàrica greu (SHO), només en el primer trimestre.

\* **Factors de risc d'MTV menors en l'embaràs:** IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> a l'inici de la gestació, edat > 35 anys, paritat ≥ 3, fumadora de > 10 cigarretes al dia, síndrome varicosa greu, preeclàmpsia actual, immobilització ≥ 3 dies, història familiar d'MTV per factor de risc no identificable o en relació amb estrògens en familiar de primer grau, gestació múltiple, tècniques de reproducció assistida (fecundació *in vitro*, FIV), deshidratació / hiperemesi gravídica, infecció sistèmica, viatges de llarga durada (≥ 4 hores).

\* **Factors de risc d'MTV majors en el puerperi:** IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>, reingrés o ingrés hospitalari (≥ 3 dies) en puerperi, qualsevol procediment quirúrgic en el puerperi (excepte reparació immediata del perineu), càncer, malaltia cardíaca o pulmonar, lupus eritematós sistèmic, malaltia inflamatòria (intestinal o poliartropatia), síndrome nefròtica, diabetis *mellitus* tipus I amb nefropatia, drepanocitosi, ús de drogues per via parenteral, cesària intrapart.

**Factors de risc d'MTV menors en el puerperi:** IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, edat > 35 anys, paritat ≥ 3, cesària electiva, fumadora de > 10 cigarretes al dia, síndrome varicosa greu, història familiar d'MTV per factor de risc no identificable o en relació amb estrògens en familiar de primer grau, trombofília de baix grau, gestació múltiple, fetus mort intrauterí, part prolongat, infecció sistèmica, immobilització ≥ 3 dies (paraplegia o viatges de llarga durada), preeclàmpsia actual, hemorràgia postpart (pèrdua de > 1L o transfusió sanguínia).

## 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 sobteinguts, com pot ser la COVID-19, i es calcula sumant els dèficits de la persona (patologies + discapacitats + síndromes geriàtriques). La fragilitat està associada amb la comorbiditat, i és útil també per guiar la desprescripció de fàrmacs en persones grans.

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

1. **Multimorbiditat:** GMA (grups de morbiditat ajustada, present a ECAP i HC3) 4 o més (màxima comorbiditat i complexitat) o
2. **Demència avançada** (tipus Global Deterioration Scale 6 o superior) o
3. **Indicador MACA** (malaltia crònica avançada, present a ECAP i HC3) o
4. **Dependència:** nivell de dependència establert, si la persona té el reconeixement grau III o
5. **Clinical Frailty Scale (CFS),** nivells de fragilitat 7-8-9 (fragilitat greu, molt greu, condició terminal).  
Vegeu la presentació gràfica de l'escala de fragilitat a la pàgina següent.

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

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

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

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

## 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 COVID-19: 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>
- WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022 May 21;399(10339):1941-1953. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00519-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00519-0/fulltext)
- 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](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)
- Amstutz A, Speich B, Mentré F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L, et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2023 Feb 21:S2213-2600(22)00528-8. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00528-8. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00528-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00528-8/fulltext).

### 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](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)
- Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022; S1473-3099(22)00507-2. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00507-2. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00507-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00507-2/fulltext)

- Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, et al. Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. NEJM Evid.2021; 1(2). DOI:<https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100044>. Disponible a: <https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoA2100044>
- Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al, for the PANORAMIC Trial Collaborative Group. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. Lancet 2022; published online Dec 22. Disponible a: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1)

### 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](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)
- Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, Friger M, et al.. Nirmatrelvir use and severe Covid-19 outcomes during the òmicron surge. N Engl J Med. 2022; 387: 790-798. doi: 10.1056/NEJMoa2204919. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204919>
- Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's òmicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2022; S1473-3099(22)00507-2. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00507-2. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00507-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00507-2/fulltext)
- Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes IT, Patel R, et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 in a large U.S. health system: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2022 Dec 13:M22-2141. doi: 10.7326/M22-2141. Disponible a: [https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M22-2141?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M22-2141?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)
- Anesi GL, Maguire C. Nirmatrelvir plus ritonavir for ambulatory COVID-19: expanding evidence, expanding Role. Ann Intern Med. 2022 Dec 13. doi: 10.7326/M22-3427. Disponible a: [https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M22-3427?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M22-3427?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)
- Shah MM, Joyce B, Plumb ID, Sahakian S, Feldstein LR, Barkley E, Paccione M, Deckert J, Sandmann D, Gerhart JL, Hagen MB. Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Dec 2;71(48):1531-1537. doi: 10.15585/mmwr.mm7148e2. Disponible a: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7148e2.htm?s\\_cid=mm7148e2\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7148e2.htm?s_cid=mm7148e2_w)
- Liu J, Pan X, Zhang S, Li M, Ma K, Fan C, et al. Efficacy and safety of Paxlovid in severe adult patients with SARS-Cov-2 infection: a multicenter randomized controlled study. Lancet Reg Health West Pac. 2023 Feb 6:100694. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100694. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(23\)00012-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(23)00012-3/fulltext)

### 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>
- Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, Merdji H, Poissy J, Dupuis C, et al; COVIDICUS Study Group. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: The COVIDICUS randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2022; 182: 906-916. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.2168. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2794040>

### 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)
- Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet. 2021 Sep 4;398(10303):843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X. 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.thelancet.com/article/S0140-6736\(21\)01744-X/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(21)01744-X/fulltext)
- 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 randomized, 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](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>
- Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators; Higgins AM, Berry LR, Lorenzi E, Murthy S, McQuilten Z, Mouncey PR, et al. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jan 3;329(1):39-51. doi: 10.1001/jama.2022.23257. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2799870>
- National Health Service. Interim Clinical Commissioning Policy: IL-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for hospitalised patients with COVID-19 (adults). Novembre 2022. Disponible a: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/documents/interim-clinical-commissioning-policy-il-6-inhibitors-tocilizumab-or-sarilumab-for-hospitalised-patients-with-covid-19-adults-2/>

### 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, 221. 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, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00331-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00331-3/fulltext)
- 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](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 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet.* 2022 Jul 30;400(10349):359-368. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6. Erratum in: *Lancet.* 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35908569. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01109-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01109-6/fulltext). Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, Gomez CA, Marconi VC, Jain MK, et al. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 May 23:S2213-2600(22)00088-1. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00088-1. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00088-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00088-1/fulltext)

**Tofacitinib**

- Guimaráes 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](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 CCE, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2021 May 27;12(1):3189. doi: 10.1038/s41467-021-23469-2. PMID: 34045486. Disponible a: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-23469-2>
- 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-Solá C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Ruiz-Antorán B, Malo de Molina R, Torres F, ConPlas-19 Study Group, et al. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021 Oct 15;131(20):e152740. doi: 10.1172/JCI152740. PMID: 34473652. Disponible a: <https://www.jci.org/articles/view/152740>
- 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, Heprich 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>
- Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Zani M, Gorman EK, et al. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2250647. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50647. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2800275>
- RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2049-2059. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7. Epub 2021 May 14. PMID: 34000257. Disponible a: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(21\)00897-7/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(21)00897-7/fulltext)

**Colquicina**

- Deftereos 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, Piscocoya 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/ofab358/6316214>
- 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>
- Lim SCL, Hor CP, Tay KH, Mat Jelani A, Tan WH, Ker HB, et al; I-TECH Study Group. Efficacy of ivermectin treatment on disease progression among adults with mild to moderate COVID-19 and comorbidities: the I-TECH randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2022; 182: 426-435. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0189. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2789362>
- Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al; COVID-OUT Trial Team. Randomized trial of metformin, ivermectin, and fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2022; 387: 599-610. doi: 10.1056/NEJMoa2201662. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201662>

### 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](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](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, Gonzalez-Rojas Y, Juarez 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](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 hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):665-676. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00163-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00163-5). Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00163-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00163-5/fulltext)
- Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novack RM, Marovich M, Yen C, et al for the BLAZE-2 Investigators. Effect of bamlanivimab vs. 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>
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al; COMET-ICE Investigators. Effect of sotrovimab on hospitalization or death among high-risk patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2022; 327:1236-1246. doi: 10.1001/jama.2022.2832. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2790246>.
- ACTIV-3–Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Jul 8:S2213-2600(22)00215-6. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00215-6. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00215-6/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00215-6/fulltext#%20)
- Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Disponible a: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116620?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116620?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of

- COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Jun 7. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00180-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00180-1/fulltext)
- Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against òmicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med.* 2022; 387:468-470. doi: 10.1056/NEJMc2207519. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2207519>
  - European Medicines Agency. EFT warns that monoclonal antibodies may not be effective against emergent strains of SARS-CoV-2. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2>
  - Takashita E, Yamayoshi S, Halfmann P, Wilson N, Ries H, Richardson A, et al. In vitro efficacy of antiviral agents against òmicron subvariant BA.4.6. *N Engl J Med.* 2022;387:2094-2097. doi: 10.1056/NEJMc2211845. Disponible a: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2211845?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2211845?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
  - Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Jäck HM, Pöhlmann S, et al. òmicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23: 22-23. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00733-2. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00733-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00733-2/fulltext)
  - Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, et al. Efficacy of antiviral agents against òmicron subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med.* 2023; 388: 89-91. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Disponible a: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2214302?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2214302?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
  - Hachmann NP, Miller J, Collier AY, Barouch DH. Neutralization escape by SARS-CoV-2 òmicron subvariant BA.4.6. *N Engl J Med* 2022; 387: 1904-1906. doi: 10.1056/NEJMc2212117. Disponible a: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2212117?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2212117?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
  - Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Cambio en las recomendaciones de utilización de Evusheld® (cilgavimab/tixagevimab) para la prevención de COVID-19. Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 22 de febrero de 2023. Elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y revisado por FACME. Disponible a: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones\\_uso\\_Evusheld\\_Cambios.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld_Cambios.pdf)

### Vitamina D i suplementes

- 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 Gerontología. Título: Suplementación de vitamina D para la prevención y el tratamiento de la COVID-19: Posicionamiento de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. 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-vitamind-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/covid19-rapid-guideline-vitamin-d-pdf-66142026720709>
- Strohlein 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>
- Brunvoll SH, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M, Holland P, Istre MS, Kalleberg KT, et al. Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. BMJ. 2022; 378: e071245. doi: 10.1136/bmj-2022-071245. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/378/bmj-2022-071245.long>
- Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, Talaei M, Perdek N, Pfeffer P, et al. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). BMJ. 2022; 378: e071230. doi: 10.1136/bmj-2022-071230. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/378/bmj-2022-071230.long>
- Bergman P. Can vitamin D protect against covid-19? Two new trials find no effect, but aren't the final word. BMJ 2022;378:o1822 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o1822>. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/378/bmj.o1822>

### 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, Iordiglione P, et al. Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: A preliminary report of probiozoid 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. Oxigenoteràpia hiperbàrica en las enfermedades por SARS-CoV-2 coronavirus. Revisión y puesta al día.

**Altres fàrmacs**

- Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al; COVID-OUT Trial Team. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2022; 387: 599-610. doi: 10.1056/NEJMoa2201662. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201662>

**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 interferon 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 Yinzong, LU Hongzhou. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University Medical Sciences*. Disponible a: <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate COVID-19: an open label, randomised, controlled trial. *BMJ* 2020; 369: m1849. doi:https://doi.org/10.1136/bmj.m1849. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
- RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *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 or 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>

**Profilaxi 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, Beigmohammadi 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 ÁN, 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&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2103417?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_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&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2105911?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_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, Ánle 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>
- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones sobre profilaxis ETV en embarazo y puerperio durante la pandemia COVID-19 (Versión 2). 4 de febrer de 2022. SETH. Disponible a: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-sobre-profilaxis-de-enfermedad-tromboembolica-etv-en-el-embarazo-y-puerperio-durante-la-pandemia-covid-19/>



- Servei Català de la Salut. Actualització de la Guia d'actuació enfront de casos d'infecció pel coronavirus SARS-CoV-2 en dones embarassades i nadons. Document operatiu. Març 2022. CatSalut. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/guia-actuacio-embarassades.pdf>
- Barco S, Voci D, Held U, Sebastian T, Bingisser R, Colucci G, et al. Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022 Jun 29;S2352-3026(22)00175-2. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00175-2. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(22\)00175-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(22)00175-2/fulltext)
- Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, et al; ACTIV-4B Investigators. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 326: 1703-1712. doi: 10.1001/jama.2021.17272. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785218>
- Cools F, Virdone S, Sawhney J, Lopes RD, Jacobson B, Arcelus JI, et al; ETHIC investigators. Thromboprophylactic low-molecular-weight heparin versus standard of care in unvaccinated, at-risk outpatients with COVID-19 (ETHIC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2022; S2352-3026(22)00173-9. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00173-9. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(22\)00173-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(22)00173-9/fulltext)
- Stone GW, Farkouh ME, Lala A, Tinuoye E, Dressler O, Moreno PR, et al; FREEDOM COVID Anticoagulation Strategy Randomized Trial Investigators. Anticoagulation Strategies in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Feb 27;S0735-1097(23)04527-8. doi: 10.1016/j.jacc.2023.02.041. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109723045278?via%3Dihub>

### 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, Rochweg 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>
- 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. Accessible 22/3/2021. Disponible a: [https://covid19.seimc.org/wp-content/uploads/2021/03/SEIMC-Recomendaciones-COVID\\_18-03-2021.pdf](https://covid19.seimc.org/wp-content/uploads/2021/03/SEIMC-Recomendaciones-COVID_18-03-2021.pdf)
- World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living guidance. 13 January 2023 WHO reference number: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2023.1 Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1>

## Annex 1. Condicions d'alt risc prioritzades per a l'administració de les noves alternatives terapèutiques antivirals enfront de la infecció per SARS-CoV-2

1. Persones immunocompromeses i amb altres condicions de risc alt, independentment de l'estat de vacunació.

- Receptors de trasplantament de progenitors hematopoètics o CAR-T, en els dos anys després del trasplantament/tractament, en tractament immunosupressor o que tinguin malaltia de l'empelt contra l'hoste (MECH), independentment del temps des del TPH.

- Receptors de trasplantament d'òrgan sòlid (menys de dos anys o amb tractament immunosupressor per a esdeveniments de rebuig).

- Tractament substitutiu renal (hemodiàlisi i diàlisi peritoneal).

- Immunodeficiències primàries: combinades i de cèl·lules B en què s'hagi demostrat absència de resposta vacunal.

- Tractament actiu amb quimioteràpia mielotòxica per a malalties oncològiques o hematològiques. Se n'exclou l'ús d'hormonoteràpia, inhibidors de punt de control (*checkpoint*) immunes o altres tractaments que no condicionen augment en el risc d'infecció (per exemple, anticossos monoclonals antidiana no mielotòxics).

- Pacients amb tractaments oncohematològics no citotòxics amb neutropènia (< 500 neutròfils/mcL) o limfopènia (< 1000 limfòcits/mcL) en el moment de la infecció.

- Infecció per VIH amb  $\leq 200$  cèl·l/ml (analítica en els darrers 6 mesos).

- Fibrosi quística.

- Síndrome de Down amb 40 anys o més (nascuts el 1981 o abans).

- Tractament immunosupressor amb corticoides orals a altes dosis o durant temps prolongat i certs immunomoduladors no biològics:

\*Tractament amb corticoides orals a altes dosis de manera continuada (equivalent a  $\geq 20$  mg/dia de prednisolona durant  $\geq 10$  dies consecutius en els trenta dies previs).

\*Tractament prolongat amb corticoides orals a dosis moderades (equivalent a  $\geq 10$  mg/dia de prednisolona durant més de quatre setmanes consecutives en

els trenta dies previs).

\*Altes dosis de corticoides orals (equivalent a > 40 mg/dia de prednisolona durant més d'una setmana) per qualsevol motiu durant els trenta dies previs.

\*Tractament en els tres mesos anteriors amb fàrmacs immunomoduladors no biològics, com metotrexat (> 20 mg/setmana o > 15 mg/m<sup>2</sup>/set, oral o subcutani), leflunomida, 6-mercaptopurina (> 1,5 mg/kg/dia) o azatioprina (> 3 mg/kg/dia), ciclosporina, micofenolat, tacrolimús (formes orals), sirolimús i everolimús en els tres mesos previs.

- Tractament immunosupressor amb immunomoduladors biològics: persones que han rebut en els tres mesos anteriors (sis mesos en cas d'anti CD20) teràpia específica amb algun dels fàrmacs dels grups següents:

\*Anticossos monoclonals anti CD20: rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab, ibritumomab tiuxetan.

\*Inhibidors de la proliferació de cèl·lules B: ibrutinib, acalabrutinib.

\*Proteïnes de fusió supressores de limfòcits T: abatacept.

\*Inhibidors de la interleucina 1 (IL-1): anakinra, canakinumab.

\*Anticossos monoclonals anti CD52: alemtuzumab.

\*Moduladors del receptor de l'esfingosina-1-fosfat: fingolimod, siponimod, ponesimod i ozanimod.

\*Inhibidors de la proteïncinasa: afatinib, axitinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimús, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimús, vandetanib, etc.

\*Inhibidors de la família cinasa Janus (cinasa JAK): tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, abrocitinib.

2. Persones no vacunades > 80 anys. Es consideren persones no vacunades les que no han rebut la pauta de vacunació completa (incloses les dosi de record) i no han patit la malaltia en els darrers tres mesos.

3. Persones no vacunades (segons la definició anterior) > 65 anys i amb almenys un factor de risc per progressió.

4. Persones vacunades (> 6 mesos) amb > 65 anys i almenys un factor de risc per a

progressió.

Es consideren factors de risc de progressió:

- Malaltia renal crònica: pacients amb estadis de malaltia renal crònica, 3b, 4 o 5 (taxa de filtració glomerular inferior a 45 ml/min).
- Malaltia hepàtica crònica: pacients amb una classificació a l'escala de Child-Pugh per a gravetat de la malaltia hepàtica de classe B o C (malaltia hepàtica descompensada).
- Malaltia neurològica crònica (esclerosi múltiple, esclerosi lateral amiotròfica, miastènia greu o malaltia de Huntington).
- Malalties cardiovasculars, definides com a antecedents de qualsevol de les següents: infart de miocardi, accident cerebrovascular (ACV), accident isquèmic transitori (AIR), insuficiència cardíaca, angina de pit amb nitroglicerina prescrita, empelts de revascularització coronària, intervenció i derivació aòrtica.
- Malaltia pulmonar crònica (MPOC) d'alt risc (FEV1 postbroncodilatació < 50% o dispnea [mMRC] de 2-4 o 2 o més exacerbacions en el darrer any o 1 ingrés); asma amb requeriment de tractament diari.
- Diabetis amb afectació d'òrgan diana.
- Obesitat (IMC  $\geq$  35).
- Baix pes (IMC  $\leq$  18,5).

## Annex 2. Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments

<b>Remdesivir solució per a perfusió</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	Dosi de càrrega el primer dia de 200 mg per via iv seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/dia iv (vegeu l'apartat de durada). 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.
<b>DURADA</b>	La fitxa tècnica indica que la durada del tractament ha de ser d'almenys 5 dies i fins a un màxim de 10 dies. D'acord amb <a href="#">el protocol farmacològic d'ús de remdesivir del Ministeri de Sanitat</a> , la durada recomanada és de 5 dies.
<b>CONTRAINDICACIONS</b>	- Hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients.
<b>PRECAUCIONS</b>	L'ús de remdesivir es limita a centres sanitaris en els quals els pacients puguin ser controlats adequadament. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hipersensibilitat, incloses les reaccions anafilàctiques i les relacionades amb la perfusió.</b> Pot aparèixer hipotensió, hipertensió, taquicàrdia, bradicàrdia, hipòxia, pirèxia, dispnea, sibilàncies, angioedema, erupció, nàusees, vòmits, diaforesi i calfreds. Es pot reduir la velocitat de perfusió fins a 120 minuts per prevenir potencialment aquests signes i símptomes. S'ha de suspendre l'administració si hi ha una reacció d'hipersensibilitat significativa.</li> <li>• <b>Insuficiència hepàtica:</b> Les dades en pacients amb insuficiència hepàtica greu són limitades. En aquests pacients es recomana una monitorització de la funció hepàtica a l'inici del tractament i durant el tractament.</li> <li>• <b>Insuficiència renal.</b> Les dades en pacients amb insuficiència renal greu i en malaltia renal terminal són limitades. En aquests pacients es recomana una monitorització de la funció renal a l'inici del tractament i durant el tractament.</li> </ul>
<b>INTERACCIONS</b>	Es desconeix actualment el potencial general d'interaccions de remdesivir. Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources">https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</a> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No es recomana l'ús concomitant amb hidroxiclороquina o cloroquina ja que podrien tenir un efecte antagònic.</li> <li>• 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).</li> </ul>
<b>INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA</b>	Vegeu els apartats de contraindicacions i precaucions.
<b>EF. ADVERSOS</b>	El perfil de seguretat del remdesivir és encara incomplet. Les reaccions adverses descrites com a freqüents o molt freqüents són: transaminases elevades, erupció, nàusees i cefalea. Com a rares s'han descrit: reaccions d'hipersensibilitat i relacionades amb la perfusió.
<b>COMENTARIS</b>	<b>MEDICAMENT AUTORITZAT I COMERCIALIZAT A ESPANYA. ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL.</b> Vegeu la taula corresponent per a més informació sobre els criteris d'ús.
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_es.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_es.pdf</a>

<b>Nirmatrelvir i ritonavir comprimits</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	<b>300 mg de nirmatrelvir (dos comprimits de 150 mg [comprimits de color rosa i ovalats]) i 100 mg de ritonavir (un comprimit de 100 mg [comprimits de color blanc amb forma de càpsula])</b> presos conjuntament per via oral <b>cada 12 hores</b> i durant 5 dies. Es pot prendre amb aliments o sense. Els comprimits s'han d'empassar sencers i no s'han de mastegar, partir ni triturar.
<b>DURADA</b>	El tractament s'ha d'iniciar al més aviat possible des del diagnòstic de la COVID-19 i sempre en els 5 dies posteriors a l'aparició de la simptomatologia. <b>La durada del tractament és de 5 dies.</b> Es recomana completar el tractament de 5 dies, fins i tot si el pacient requereix hospitalització posterior per COVID-19 greu.
<b>CONTRAINDICACIONS</b>	Abans d'iniciar el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir cal garantir l'absència de contraindicacions: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malaltia renal greu (TFGe &lt; 30 ml/min), inclosos els que estan en fase terminal i que requereixen hemodiàlisi.</li> <li>- Insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh classe C).</li> <li>- Embaràs i lactància (vegeu l'apartat anterior de poblacions especials per a més informació).</li> <li>- Problemes de deglució importants, atesa la impossibilitat de partir o triturar els comprimits.</li> <li>- Intolerància hereditària a la galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa, ja que els comprimits de nirmatrelvir contenen lactosa.</li> <li>- Ús concomitant de medicaments que interaccionen de forma clínicament rellevant amb nirmatrelvir/ritonavir (vegeu l'apartat següent d'interaccions per a més informació).</li> </ul>
<b>PRECAUCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Alteració de la funció renal:</b> No s'ha d'utilitzar en pacients amb malaltia renal greu (TFGe &lt; 30 ml/min), inclosos els que estan en fase terminal i que requereixen hemodiàlisi. S'ha d'ajustar la dosi en pacients amb malaltia renal moderada (TFGe ≥ 30 a &lt; 60 ml/min): 150 mg de nirmatrelvir (un comprimit de 150 mg [comprimit de color rosa i ovalat]) i 100 mg de ritonavir (un comprimit de 100 mg [comprimit de color blanc en forma de càpsula]) presos conjuntament per via oral cada 12 hores i durant 5 dies.</li> <li>- <b>Alteració de la funció hepàtica:</b> No s'ha d'utilitzar en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh classe C). No s'ha d'ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child-Pugh classe A) o moderada (Child-Pugh classe B).</li> <li>- <b>Embaràs i lactància:</b> En general, no es recomana utilitzar-lo durant l'embaràs. Les dones en edat fèrtil han d'evitar quedar-se embarassades durant el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir i fins a 7 dies després de finalitzar el tractament</li> </ul>
<b>INTERACCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El ritonavir és un <b>inhibidor potent del CYP3A4</b> que augmenta les concentracions plasmàtiques dels medicaments que són metabolitzats principalment per aquesta via. Aquest augment de l'exposició incrementa el risc de reaccions adverses. Per a aquells medicaments per als quals les concentracions plasmàtiques elevades poden associar-se a esdeveniments adversos greus i/o potencialment mortals, l'ús de nirmatrelvir/ritonavir està contraindicat.</li> <li>- <b>L'efecte inhibitori ocorre ràpidament des de la primera administració, per la qual cosa les interaccions amb nirmatrelvir/ritonavir són clínicament rellevants tot i tractar-se d'un tractament de durada curta. Cal tenir en compte que l'efecte es manté fins aproximadament tres dies després de finalitzar el tractament, per la qual cosa els medicaments que s'hagin suspès temporalment poden iniciar-se tres dies després d'acabar el tractament i, en els casos on s'hagi reduït la dosi, es pot reajustar a la dosi anterior també passats aquests tres dies.</b></li> <li>- <b>D'altra banda, el nirmatrelvir i el ritonavir són substrats del CYP3A i, per tant, no s'han d'utilitzar en pacients tractats amb inductors potents del CYP3A4, atès el risc de disminució de les concentracions plasmàtiques d'ambdós fàrmacs i el risc de la pèrdua de l'eficàcia antiviral i la resposta virològica.</b></li> <li>- <b>Abans d'iniciar el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir és fonamental revisar les interaccions. S'ha de tenir en compte tota la medicació que pren el pacient:</b></li> </ul>

	<p><b>1. Medicació en recepta de dispensació en oficina de farmàcia. Cal consultar les prescripcions vigents en el pla de medicació del pacient.</b></p> <p>Medicació hospitalària de dispensació ambulatòria (MHDA) de dispensació en els serveis de farmàcia hospitalària. En general, aquesta medicació no consta en el pla de medicació del pacient de recepta electrònica. Es recomana consultar la informació als programaris de prescripció però, atès que la informació pot no ser completa, s'ha de verificar sempre amb el pacient (en cas de dubte, consultar al professional hospitalari de referència).</p> <p>Medicació sense recepta, prescrita en recepta en format paper, recepta privada o plantes medicinals i altres complements no prescrits en recepta electrònica. Atès que aquesta informació no és accessible electrònicament, cal preguntar-ho explícitament al pacient.</p> <p>Per a més informació, es recomana consultar la <a href="#">fitxa tècnica</a>, o el cercador específic per a tractaments de la COVID-19 que conté informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources">https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</a></p>
<b>INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA</b>	Vegeu els apartats de contraindicacions i precaucions.
<b>EF. ADVERSOS</b>	Les reaccions adverses més freqüents associades al tractament amb nirmatrelvir/ritonavir són la disgèusia (alteració del gust), la cefalea, la diarrea (3,1%) i els vòmits.
<b>COMENTARIS</b>	<p><b>MEDICAMENT AUTORITZAT I NO COMERCIALIZAT A ESPANYA. ACCÉS A TRAVÉS DE LA PRESCRIPCIÓ PEL SISTEMA DE RECEPTE ELECTRÒNICA I REQUERIX VALIDACIÓ SANITÀRIA PRÈVIA A LA DISPENSACIÓ.</b></p> <p>Vegeu els documents:  Recomanació per a l'inici i seguiment del tractament amb Paxlovid® per a pacients amb COVID-19 lleu-moderada amb risc alt de progressar a formes greus.  <a href="https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/professionals/recomanacions-inici-seguiment-tractament-paxlovid.pdf">https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/professionals/recomanacions-inici-seguiment-tractament-paxlovid.pdf</a></p>
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_es.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_es.pdf</a>

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



<b>Tocilizumab solució per a injecció</b>	
<b>POSOLOGIA</b>	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.
<b>DURADA</b>	Dosi única. Excepcionalment una segona dosi.
<b>CONTRAINDICACIONS</b>	En general, <b>no es recomana</b> 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. piodermatitis no controlada amb tractament antibiòtic). <b>Valorar acuradament el balanç benefici-risc del tractament en aquests casos.</b>
<b>PRECAUCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infeccions i tuberculosi:</b> s'han notificat infeccions greus i reactivacions virals (ex. virus de l'hepatitis B), en alguns casos mortals, en pacients que reben tractament immunosupressor en patologies com l'artritis reumatoide.</li> <li>• <b>Complicacions de la diverticulitis:</b> s'han notificat casos poc freqüents de perforacions diverticulars. La fitxa tècnica recomana precaució en pacients amb artritis reumatoide i antecedents d'úlceres intestinal o diverticulitis.</li> <li>• <b>Reaccions d'hipersensibilitat:</b> s'ha de disposar de possibilitat de tractament per si apareix una reacció d'hipersensibilitat.</li> <li>• <b>Malaltia hepàtica i elevació de transaminases:</b> s'han notificat elevacions transitòries de les transaminases hepàtiques. Vegeu l'apartat corresponent.</li> <li>• <b>Trastorns hematològics:</b> s'han descrit casos de disminució del recompte de neutròfils, especialment quan es combina el tractament amb metotrexat.</li> </ul>
<b>INTERACCIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es recomana no administrar amb vacunes vives o vacunes vives atenuades.</li> <li>• Està contraindicada l'administració concomitant amb metamizole.</li> <li>• La fitxa tècnica recomana precaució quan s'inicia tocilizumab si el pacient està tractat amb fàrmacs que es metabolitzen pel CYP 3A4, 1A2 o 2C9. No obstant això, la majoria de bases de dades d'interaccions no consideren aquestes interaccions com a clínicament rellevants.</li> </ul> <p><b>Es recomana consultar informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent:</b> <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources">https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</a></p>
<b>INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA</b>	No s'han fet estudis en insuficiència renal moderada-greu (es recomana precaució i monitoratge) ni en insuficiència hepàtica. S'han notificat freqüentment elevacions lleus i moderades transitòries o intermitents de les transaminases hepàtiques, sense progressió a lesió hepàtica.
<b>EF. ADVERSOS</b>	<b>Molt freqüents:</b> infecció de les vies respiratòries superiors i hipercolesterolèmia. <b>Freqüents:</b> cel·lulitis, pneumònia, herpes simple oral i zòster, dolor abdominal, ulceració oral, gastritis, reaccions cutànies, cefalea i marejos, elevacions d'ALT/AST, HTA, tos, dispnea, conjuntivitis, reaccions d'hipersensibilitat i leucopènia, neutropènia i hipofibrinogènèmia. <b>Greus:</b> complicacions de la diverticulitis i reaccions d'hipersensibilitat.
<b>COMENTARIS</b>	<b>MEDICAMENT AUTORIZAT. ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL.</b> 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.
<b>FITXA TÈCNICA</b>	<a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT_08492001.html">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT_08492001.html</a>