

# Recomanacions de tractament farmacològic en la infecció per SARS-CoV-2 en l'àmbit extrahospitalari

**Tractament de pacients adults amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2 en l'àmbit extrahospitalari del SISCAT**

**Gerència del Medicament  
31 de març 2020**

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

## Índex

1	Context .....	3
2	Tractament farmacològic de pacients adults amb infecció o sospita d'infecció per coronavirus SARS-CoV-2 en l'àmbit extrahospitalari .....	4
2.1	Tractament simptomàtic .....	4
2.2	Tractament antibiòtic .....	5
2.3	Tractaments específics de la pneumònia per COVID-19 .....	6
3	Resum de l'evidència dels tractaments utilitzats.....	7
3.1	Tractament amb lopinavir/ritonavir .....	7
3.2	Tractament amb hidroxicloroquina i cloroquina .....	8
4	Altres consideracions relacionades amb la medicació.....	10
4.1	Gestió del Pla de medicació en context de la COVID-19 .....	10
4.2	Tractament amb corticoides .....	10
4.3	Tractament amb IECA i ARA II.....	11
4.4	Tractament amb anticoagulants orals .....	11
5	Bibliografia .....	13
	Annex 1 .....	14
	Annex 2. Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments.....	16
	Annex 3. Interaccions i precaucions.....	17

## 1 Context

Actualment, manca evidència científica que provingui d'assaigs clínics controlats per realitzar recomanacions específiques per al tractament dels pacients amb infecció o sospita d'infecció per coronavirus SARS-CoV-2. En aquest context, la referència clau són els [documents tècnics del Ministeri de Sanitat](#) per al Maneig clínic de pacients amb malaltia pel nou coronavirus (COVID-19) i els [documents per a professionals del CatSalut](#) sobre coronavirus SARS-CoV-2.

L'objectiu d'aquest document és resumir les recomanacions per al maneig i tractament dels pacients amb infecció o sospita d'infecció per coronavirus SARS-CoV-2 en l'àmbit extrahospitalari. Així mateix, també s'informa en aquest document d'altres mesures i notificacions relacionades amb els medicaments que s'han realitzat en el context d'aquesta epidèmia. Per a més informació sobre el tractament de la pneumònia per SARS-CoV-2, es recomana consultar el document específic disponible al [web del CatSalut](#).

Aquest document incorpora també un algorisme de maneig dels pacients amb infecció o sospita d'infecció per coronavirus SARS-CoV-2 elaborat per l'Institut Català de la Salut (ICS) i compartit amb el CatSalut i amb la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC). Aquest incorpora criteris sobre quan realitzar la radiografia de tòrax o l'ecografia pulmonar, els criteris de derivació hospitalària i, també, identifica els pacients que poden ser candidats a tractament domiciliari i el seguiment que han de rebre. Ara per ara, els tests per al SARS-CoV-2 només estan disponibles als hospitals.

En aquesta situació de canvi constant, les recomanacions d'aquest document queden subjectes a la publicació de noves evidències farmacològiques i a les modificacions dels protocols d'organització sanitària i d'atenció als malalts amb COVID-19 del sistema sanitari de Catalunya.

## 2 Tractament farmacològic de pacients adults amb infecció o sospita d'infecció per coronavirus SARS-CoV-2 en l'àmbit extrahospitalari

### 2.1 Tractament simptomàtic

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

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 relacionen l'ús d'ibuprofèn i d'altres antiinflamatoris no esteroïdals amb un empitjorament de l'afectació del coronavirus, cal indicar que actualment no es disposa d'evidència que contraindiqui específicament l'ús d'aquests medicaments en la infecció per coronavirus SARS-CoV-2, si s'empren d'acord amb les recomanacions de la fitxa tècnica, a les dosis recomanades i durant períodes breus. Per tant, si fos necessari, es podrien utilitzar com a alternativa al paracetamol.

Tant el [CatSalut](#) com les agències reguladores [espanyola](#), [europea](#) i [americana](#) han emès notes informatives que indiquen la manca de dades que relacionin l'ibuprofèn amb l'empitjorament de la malaltia COVID-19.

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.

## 2.2 Tractament antibiòtic

En els casos de sospita de sobreinfecció bacteriana, cal utilitzar el tractament antibiòtic d'acord amb les recomanacions habituals de pneumònies adquirides en la comunitat per a adults de cada territori. En general, es recomana amoxicil·lina 1 g/8 hores en pacients sense factors de risc i amoxicil·lina/clavulànic 875 mg/8 hores en pacients de risc.

S'ha de tenir en compte que les quinolones (indicades com a alternativa a l'amoxicil·lina en cas d'al·lèrgia a la penicil·lina) i els macròlids (com l'azitromicina o altres antibiòtics indicats en cas de sospita de gèrmens atípics) poden allargar l'interval QT i augmentar el risc d'arrítmies en pacients tractats amb medicaments específics per al coronavirus SARS-CoV-2 (com la hidroxicloroquina, la cloroquina sulfat o el lopinavir/ritonavir). Es pot consultar informació sobre els fàrmacs amb risc d'allargament del QT al [web següent](#).

Les dades sobre l'ús d'azitromicina per al tractament específic de la COVID-19 són molt escasses i presenten moltes limitacions. Es disposa d'una publicació francesa que descriu una sèrie de casos de 42 pacients hospitalitzats, dels quals només sis pacients van rebre azitromicina i sempre combinada amb hidroxicloroquina. Els sis pacients van presentar càrrega viral negativa a les secrecions de la nasofaringe després de sis dies de tractament, no obstant això, en un d'ells es va tornar a detectar presència viral al vuitè dia. La sèrie de casos és no controlada, de durada curta, amb heterogeneïtat entre grups amb aspectes importants com la càrrega viral basal i no es disposa d'informació sobre variables finals clíniques.

Una segona publicació dels mateixos autors descriu una sèrie de 80 pacients tractats amb hidroxicloroquina i azitromicina. Són pacients amb quadres clínics molt heterogenis, però majoritàriament en una situació clínica de risc baix. Els resultats indiquen que un 81,3% (65/80) dels pacients havien rebut l'alta hospitalària en el moment de l'anàlisi de resultats, un 15% (12/80) havien requerit oxigenoteràpia i un 4% (3/80) van ingressar a l'UCI. Un pacient va morir sense ingressar a intensius. Aquests resultats són semblants als que s'han descrit, com l'evolució natural dels pacients amb COVID-19 (80% evolució lleu, 15% greu i 5% crítics o mortals), la qual cosa podria suggerir que l'efecte del tractament, d'existir, no canvia substancialment el curs de la malaltia.

Totes dues publicacions presenten importants problemes metodològics que limiten la seva validesa, com l'absència d'un grup control, l'heterogeneïtat dels

pacients inclosos, el risc de biaix per la possibilitat d'haver exclòs pacients amb mala evolució precoç, la durada de seguiment molt curta i la baixa proporció de pacients amb resultats de la PCR quantitativa disponibles. No hi ha dades amb l'azitromicina sense combinar-la amb hidroxiclороquina. Cal recordar que tots dos medicaments poden prolongar l'interval QT de l'electrocardiograma i augmentar el risc d'arrítmies. En aquest context, no es pot recomanar de forma generalitzada l'ús d'azitromicina per a la COVID-19.

### 2.3 Tractaments específics de la pneumònia per COVID-19

El tractament recomanat de la pneumònia per coronavirus SARS-CoV-2 es pot consultar en el document [Tractament de la pneumònia per SARS-CoV-2](#) en el qual també es recull l'evidència dels diferents tractaments.

#### **Els tractaments específics requereixen diagnòstic de pneumònia i confirmació d'infecció COVID per PCR o test ràpid antigènic.\***

Els tractaments disponibles que s'estan administrant són hidroxiclороquina sulfat i lopinavir/ritonavir en les pneumònies lleus i moderades. Remdesivir és un fàrmac en investigació que s'està utilitzant en les pneumònies greus. Tocilizumab, un anticòs monoclonal anti-IL-6 que es pot administrar en les pneumònies greus per prevenir i tractar la síndrome d'alliberació de citocines.

En la taula següent es detallen els medicaments recomanats per als casos en els quals es pugui fer tractament al domicili, d'acord amb els algorismes de l'annex 1 d'aquest document. Per conèixer més detalls sobre la posologia i la forma d'administració, els efectes adversos, les interaccions i precaucions i altres consideracions sobre els tractaments vegeu els annexos 2 i 3.

Fàrmac	Pauta	
<b>Hidroxiclороquina sulfat#:</b>	400 mg/12 h el primer dia seguit de 200 mg/12 h els següents 4 dies. Durada de 5 dies	Requereix ajust de dosi segons funció renal. Cal precaució en pacients amb QTc allargat. Monitorar amb ECG quan es combina amb lopinavir/ritonavir
<b>± Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)</b>	Dos comprimits (400 mg de lopinavir i 100 mg de ritonavir) cada 12 h per via oral. Durada màxima recomanada: 14 dies	

Aquests medicaments són de dispensació hospitalària, per la qual cosa un cop confirmat el diagnòstic s'han de lliurar des de l'hospital en la quantitat necessària per completar el tractament. # Atesa la situació actual on es poden generar manques de proveïment, es recomana que la durada de tractament sigui de 5 dies. Alternativament, es disposa de la cloroquina fosfat amb la posologia següent: dia 1 - 620 mg (4 comprimits) seguit de 310 mg (2 comprimits) a les 12 hores i des del dia 2 al 5 - 310 mg (2 comprimits) cada 12 hores.

\*Actualment, els tests per al SARS-CoV-2 només estan disponibles als hospitals.

### 3 Resum de l'evidència dels tractaments utilitzats

#### 3.1 Tractament amb lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir és un inhibidor de la proteasa utilitzat per tractar el VIH/SIDA. Es creu que pot tenir activitat sobre les proteases dels coronavirus i, per tant, capacitat per inhibir-ne la replicació viral.

Actualment, es disposa de les dades d'un assaig clínic (ChiCTR2000029308) obert que va comparar lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos cops al dia) amb l'estàndard d'atenció en 199 pacients que tenien COVID-19 i infecció respiratòria amb SaO<sub>2</sub> igual o menor a 94% o PO<sub>2</sub> menor de 300 mmHg. El tractament amb lopinavir/ritonavir no va variar significativament el resultat de la variable principal, que va ser el temps de millora clínica respecte a l'estàndard d'atenció (HR: 1,31; IC 95%: 0,95 a 1,85; P = 0,09), ni de les variables secundàries com la mortalitat als 28 dies (19,2% vs. 25%; diferència 5,8% IC 95%: -17,3% a 5,7%), ni la proporció de pacients a qui es va detectar l'RNA viral en diferents períodes de temps. No obstant això, s'ha argumentat que amb la dosi administrada, que correspon amb la utilitzada en pacients amb VIH, s'obtenen nivells semblants a la CE50 *in vitro* i, d'altra banda, l'inici del tractament va ser tardà respecte a l'inici de la malaltia (13 dies de mitjana), amb imatges radiològiques que mostraven moltes infiltracions relacionades amb pneumònia greu.

S'han iniciat diversos assaigs a la Xina amb lopinavir/ritonavir en monoteràpia (ChiCTR2000029387 i ChiCTR2000029539). Actualment, per tant, la indicació del tractament es basa, majoritàriament, en l'extrapolació de dades *in vitro* davant de coronavirus i la seva plausibilitat mecanística.

Hi ha llarga experiència d'ús amb lopinavir/ritonavir en el tractament de la infecció per VIH. El perfil de seguretat i les moltes interaccions farmacològiques d'aquest medicament són ben conegudes en aquesta població.

[L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris](#) ha limitat el seu ús per a la COVID a l'entorn hospitalari, de manera similar a l'[Agència Francesa de Medicaments](#), que a més indica que en cap cas s'ha d'emprar aquest tractament per a automedicació, ni en autoprescripció per part de metges i metgesses per al tractament o la prevenció de la COVID-19.

### 3.2 Tractament amb hidroxicloroquina i cloroquina

Hidroxicloroquina i cloroquina són fàrmacs amb activitat antimalàrica i immunomoduladora autoritzats en la profilaxi i el tractament del paludisme i en el tractament del lupus eritematós i l'artritis reumatoide. El seu mecanisme d'acció enfront de COVID-19 no està clarament establert; sembla que interfereixen en la fusió del virus amb la membrana cel·lular (entrada i sortida), en la glicosilació de receptors i contribueixen a l'augment del pH vesicular, resultant en la inhibició de la propagació de la infecció.

L'evidència d'eficàcia dels antimalàrics en el tractament de la COVID-19 es basa majoritàriament en estudis d'experimentació *in vitro* i en algunes dades d'ús clínic en estudis amb moltes limitacions. D'altra banda, hi ha diversos assaigs clínics en curs que es desenvolupen sobretot a la Xina, tot i que ja se n'han començat a realitzar en el nostre entorn.

No hi ha dades comparatives entre cloroquina i hidroxicloroquina en pacients amb COVID-19. Des d'un punt de vista estructural són fàrmacs relacionats. Hi ha dades d'experimentació *in vitro* i models farmacocinètics basats en aquestes dades que suggereixen una eficàcia superior d'hidroxicloroquina respecte a cloroquina. S'ha mencionat que en assaigs clínics multicèntrics realitzats a la Xina, però dels quals encara no hi ha dades publicades, l'ús de fosfat de cloroquina ha demostrat en un centenar de pacients amb COVID-19 que tenien pneumònia una eficàcia superior davant de grups controls amb una seguretat acceptable.

Es disposa d'una publicació que descriu una sèrie francesa de casos de 42 pacients hospitalitzats amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2. L'anàlisi de la cohort va incloure 20 pacients tractats amb hidroxicloroquina, sola (N = 14) o en combinació amb azitromicina (N = 6), i 16 pacients sense tractament. La proporció de pacients amb càrrega viral SARS-CoV-2 negativa a les secrecions de la nasofaringe als sis dies de tractament va ser de 57% (8/14), en el grup d'hidroxicloroquina, 100% (6/6) en el grup d'hidroxicloroquina + azitromicina i 12,5% (2/16) en el grup sense tractament. No obstant això, a un dels pacients tractats amb hidroxicloroquina i azitromicina es va tornar a detectar presència viral al vuitè dia de tractament. La sèrie de casos presenta moltes limitacions com el disseny no aleatoritzat, el baix nombre de pacients inclosos, l'heterogeneïtat de la simptomatologia clínica i de característiques basals dels pacients inclosos entre grups, i diferències en el mètode de detecció de la càrrega viral entre grups, entre d'altres. Aquests resultats s'hauran de validar en assaigs clínics.



Una segona publicació dels mateixos autors presenta dades d'una sèrie de 80 pacients diagnosticats amb COVID-19 amb quadres clínics molt heterogenis, però majoritàriament en una situació clínica de risc baix. En aquest estudi, tots els pacients van rebre una combinació d'hidroxicloroquina i azitromicina i es va avaluar la necessitat d'oxigenoteràpia o ingrés a la unitat de cures intensives a partir dels 3 dies de tractament, la capacitat de contagi (a través dels resultats de PCR quantitativa) i la durada de l'ingrés. Els resultats presentats indiquen que un 81,3% (65/80) dels pacients havien rebut l'alta hospitalària en el moment de l'anàlisi de resultats; un 15% (12/80) havien requerit oxigenoteràpia, 3,75% (3/80) pacients van ingressar a l'UCI i un 1,25% (1/80) va morir sense ingrés a intensius. Cal destacar que els resultats clínics de la cohort són semblants als que s'han descrit, com l'evolució natural dels pacients amb COVID-19 (80% evolució lleu, 15% evolució greu i 5% crítics o mortals), la qual cosa podria suggerir que l'efecte del tractament, d'existir, no canvia substancialment el curs de la malaltia.

L'estudi presenta importants problemes metodològics que limiten la seva validesa, com l'absència d'un grup control, l'heterogeneïtat dels pacients inclosos, el risc de biaix per la possibilitat d'haver exclòs pacients amb mala evolució precoç, la durada de seguiment molt curta i la baixa proporció de pacients amb resultats de la PCR quantitativa disponibles. Tot això compromet la validesa de l'estudi i fa que no se'n pugui extreure conclusions.

Cal recordar que tant la hidroxicloroquina com l'azitromicina poden prolongar l'interval QT de l'electrocardiograma i augmentar el risc d'arrítmies.

En un assaig clínic aleatoritzat realitzat a la Xina per avaluar l'eficàcia de la hidroxicloroquina, es van incloure 30 pacients de risc baix diagnosticats de COVID-19 (NCT04261517). Els pacients van ser assignats a rebre el tractament estàndard o a rebre hidroxicloroquina afegida al tractament estàndard. El tractament estàndard incloïa totes les mesures de suport més tractaments específics com interferó alfa, lopinavir/ritonavir o antibiòtics. Els resultats no van demostrar diferències entre els dos grups de tractament quant a la detecció viral a la nasofaringe el dia 7, ni tampoc en altres variables clíniques, com la desaparició de la febre o la milloria radiològica.

Malgrat aquests resultats, s'ha recomanat que aquests medicaments s'incloguin en la darrera versió de les directrius per a la prevenció, el diagnòstic i el tractament de la pneumònia causada per COVID-19, publicada per la Comissió Nacional de Salut de la República Popular de la Xina.

Cal destacar que hi ha un risc potencial d'interacció farmacològica entre lopinavir/ritonavir i la hidroxiclороquina, ja que ambdós poden prolongar l'interval QT de l'ECG, amb el conseqüent risc d'arrítmies per *torsade de pointes*. Cal monitorar aquest aspecte si es donen en combinació. L'azitromicina també pot produir prolongació del QT i incrementar-ne aquest risc.

Tant [l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris](#) com l' [Agència Francesa de Medicaments](#) han limitat el seu ús per a COVID a l'entorn hospitalari, i la darrera a més indica que en cap cas s'ha d'emprar aquest tractament per a automedicació, ni en autoprescripció per part de metges i metgesses per al tractament o la prevenció de COVID-19.

## 4 Altres consideracions relacionades amb la medicació

### 4.1 Gestió del Pla de medicació en context de la COVID-19

Amb l'objectiu d'evitar que els pacients es desplacin als centres per renovar els plans de medicació, des del [CatSalut](#) s'han habilitat una sèrie de mesures de caire excepcional mentre duri l'epidèmia del coronavirus SARS-CoV-2.

Així, quan el metge o metgessa renova els tractaments en recepta electrònica mitjançant una consulta no presencial, el pacient no cal que es desplaci al centre assistencial per recollir el nou Pla de medicació. A la farmàcia, el farmacèutic pot accedir al Pla de medicació, únicament cal que el pacient presenti la targeta sanitària (TSI). Aquesta funcionalitat també dona resposta a casos de pèrdua del Pla de medicació. Cal recordar que el pacient també pot consultar o descarregar-se el Pla de medicació vigent des de l'espai digital La Meva Salut.

L'altra mesura implementada per a aquest període consisteix en el fet que, quan un tractament crònic del Pla de medicació del pacient hagi caducat, és a dir, hagi arribat a la data de finalització, les oficines de farmàcia poden dispensar-li la medicació necessària per a un mes de tractament, tot i que la prescripció no hagi estat renovada pel metge o metgessa. S'exclouen d'aquesta mesura les prescripcions d'estupefaents, que cal que siguin revalorades i renovades pel metge o metgessa, si escau.

### 4.2 Tractament amb corticoides

El tractament ambulatori amb corticoesteroides sistèmics no està recomanat. En l'àmbit hospitalari, però, es pot valorar en alguns casos, com en la síndrome

de destret respiratori agut o el xoc sèptic.

En pacients amb sospita d'infecció per COVID-19 no s'han de suspendre de forma sistemàtica els tractaments amb corticoides, ja que els tenen adequadament prescrits per altres indicacions. En aquests casos s'ha de fer una valoració individualitzada dels beneficis i riscos de mantenir el tractament.

### 4.3 Tractament amb IECA i ARA II

Les últimes setmanes han sorgit informacions que relacionen l'ús dels inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) i els antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA II) amb la infecció per coronavirus SARS-CoV-2. S'ha suggerit que, pel seu mecanisme d'acció, podrien augmentar el risc d'infecció i empitjorar la clínica respiratòria.

Aquesta informació no està basada en l'evidència científica actual. Així doncs, no hi ha motius per suspendre aquests tractaments per prevenir la infecció per coronavirus SARS-CoV-2, si no és per motius de compromís hemodinàmic en relació amb la infecció.

Tant el [CatSalut](#) com [l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris](#) han emès notes informatives que indiquen que en el moment actual no es disposa d'evidència clínica contrastada per realitzar recomanacions de suspensió o canvi d'aquests tractaments. La [Societat Espanyola de Cardiologia](#), la [Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària](#) i [l'American College of Cardiology](#) també han emès comunicats recomanant que els metges i metgesses i els pacients continuïn els tractaments.

### 4.4 Tractament amb anticoagulants orals

En el context de la crisi sanitària actual per la pandèmia de COVID-19, és necessari reduir la circulació de persones i el desplaçament i l'afluència de pacients als centres sanitaris per minimitzar el risc de contagis, especialment en pacients fràgils i de risc més elevat en cas d'infecció.

En aquest context, malgrat que l'opció de tractament preferent per a pacients amb fibril·lació auricular i criteris d'anticoagulació són els antagonistes de la vitamina K, i de manera limitada durant la crisi sanitària, l'ús dels anticoagulants orals directes és adequat per als pacients que iniciïn tractament anticoagulant per fibril·lació auricular no valvular i que no hi tinguin contraindicació, en consideració al criteri inclòs dins les recomanacions Pacients amb impossibilitat

per accedir als controls d'INR convencionals després d'explorar les diferents opcions disponibles.

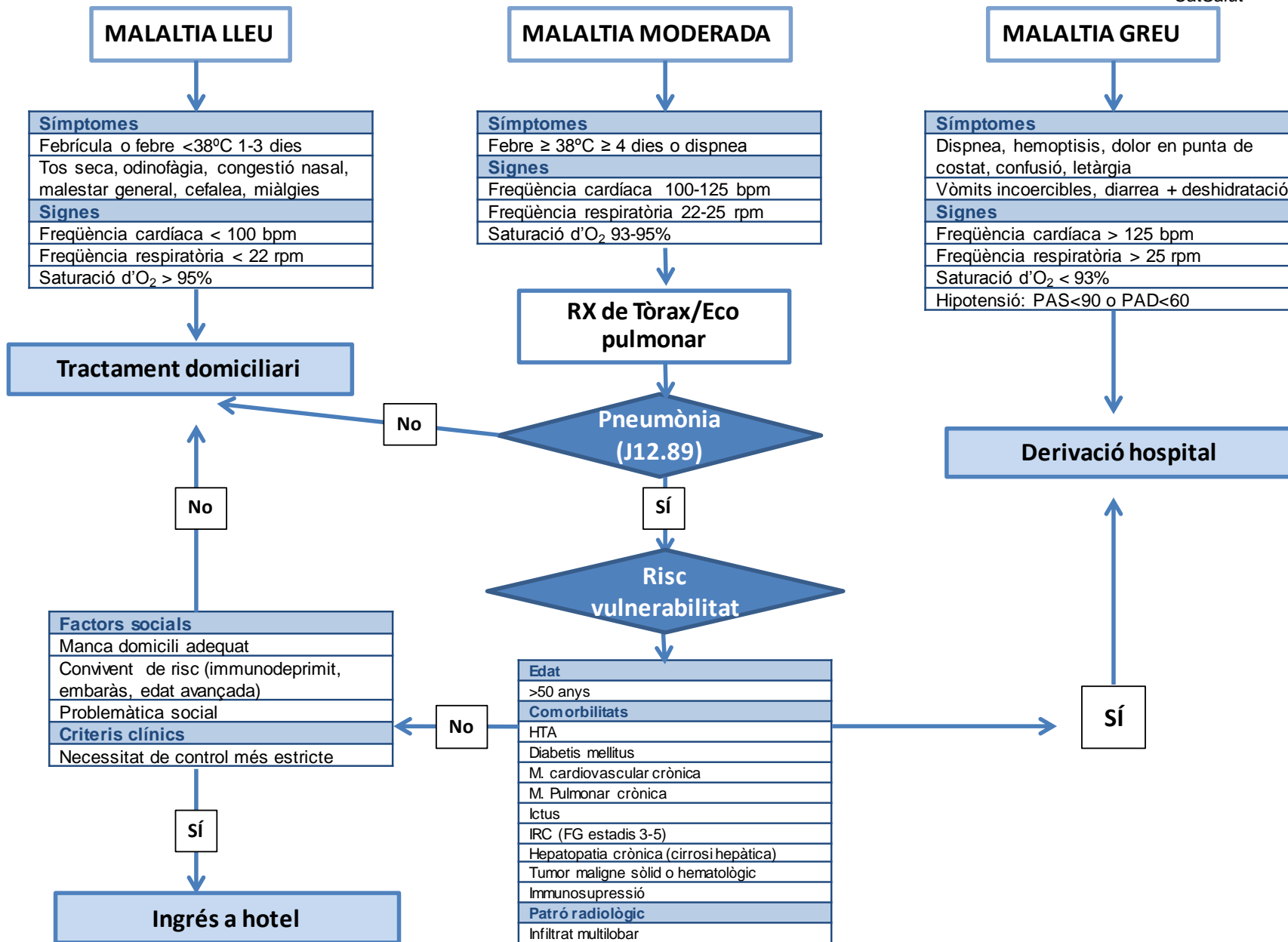
Així mateix, no són recomanables canvis de tractament en els pacients ja anticoagulats amb antagonistes de la vitamina K que ja tenen un bon control d'INR amb determinacions espaiades, atès que requeririen de diverses visites per ajustar la pauta, la qual cosa no és desitjable en aquest període. En aquests casos, es pot valorar clínicament si es poden espaiar les determinacions d'INR de rutina a 6-8 setmanes per minimitzar els desplaçaments dels pacients o dels professionals sanitaris per als controls.

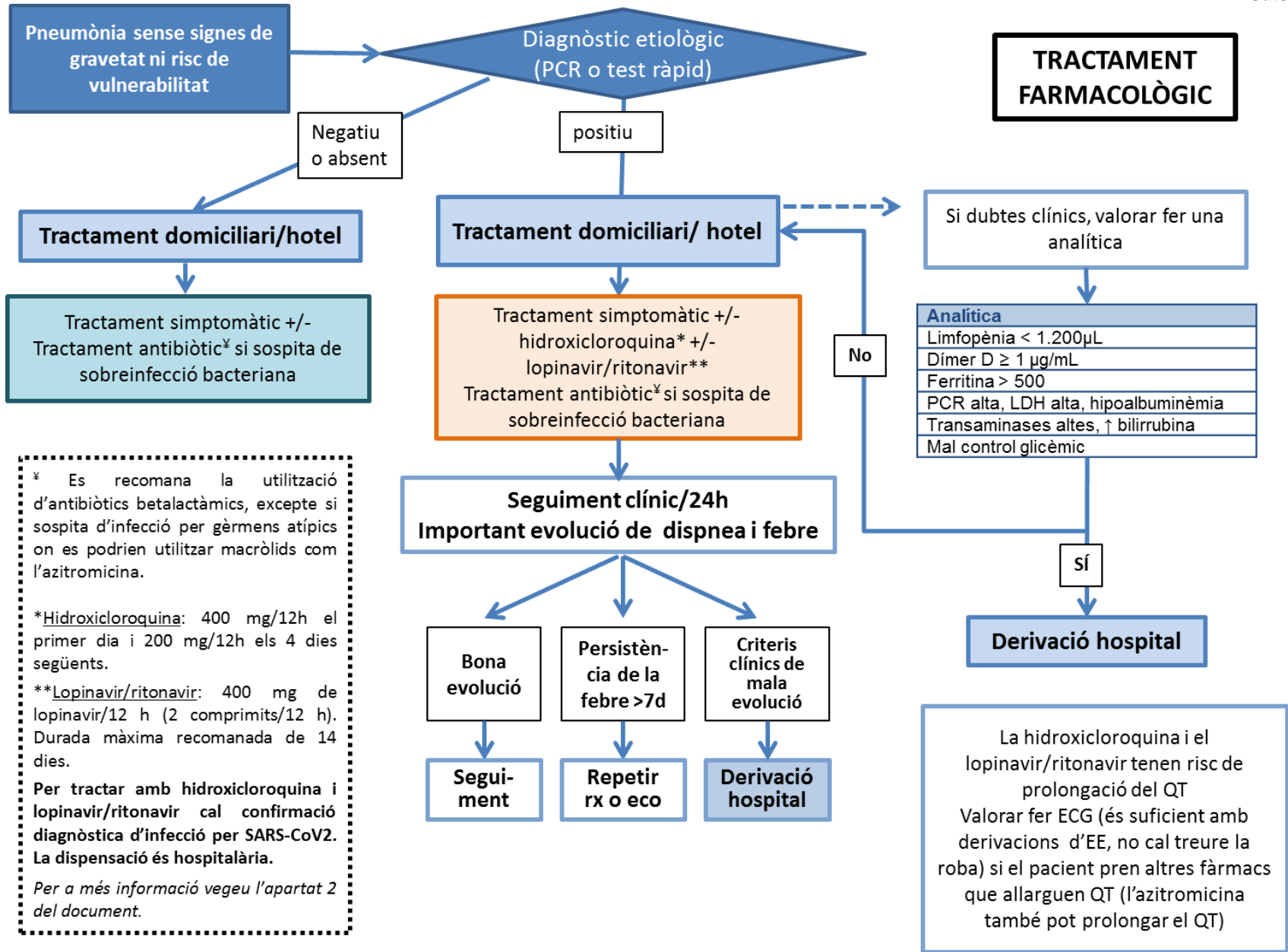
Es pot trobar més informació a la [nota informativa](#) emesa pel CatSalut.

## 5 Bibliografia

1. Documento Técnico: Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19): tratamiento médico. Madrid (España): Ministerio de Sanidad; 19 març 2020 [consulta: 24 març 2020]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>.
2. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 20 de març de 2020 [consulta: 24 març 2020]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>
3. Nota de seguridad: Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 16 març 2020 [consulta: 24 març 2020]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19/?lang=ca>
4. Nota informativa. La AEMPS informa de la distribución controlada de todo el stock de hidroxycloquina/cloroquina. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 23 març 2020 [consulta: 24 març 2020]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2020-laaemps/la-aemps-informa-de-la-distribucion-controlada-de-todo-el-stock-de-hidroxycloquina-cloroquina/>
5. Nota informativa per a la ciutadania sobre la seguretat de l'ús d'ibuprofèn en el context de la infecció per coronavirus SARS-CoV-2. Servei Català de la Salut (CatSalut); 15 març 2020 [consulta: 24 març 2020]. Disponible a: <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/coronavirus-2019-ncov/professionals/>
6. Nota informativa en relació amb l'ús dels IECA i ARA II i la infecció per coronavirus SARS-CoV-2. Servei Català de la Salut (CatSalut); 13 de març de 2020 [consulta: 24 març 2020]. Disponible a: <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/coronavirus-2019-ncov/professionals/>
7. Nota informativa sobre inicis de tractament anticoagulant en el context de la crisi covid 19. Servei Català de la Salut (CatSalut); 22 de març de 2020 [consulta: 24 març 2020]. Disponible a: <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/coronavirus-2019-ncov/professionals/>
8. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. American College of Cardiology. 17 març 2020 [consulta: 24 març 2020]. Disponible a: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
9. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Disponible a: [https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine\\_final\\_DOI\\_IJAA.pdf](https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf)
10. Gautret et al. (2020) Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study – in Press March 2020. Disponible a: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>.
11. CHEN Jun, LIU Danping, LIU Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA Lu, LING Yun, HUANG Dan. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). JOURNAL OF ZHEJIANG UNIVERSITY March 2020. DOI : 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.

Annex 1





‡ Es recomana la utilització d'antibiòtics betalactàmics, excepte si sospita d'infecció per gèrmen atípic on es podrien utilitzar macròlids com l'azitromicina.

\*Hidroxicloroquina: 400 mg/12h el primer dia i 200 mg/12h els 4 dies següents.

\*\*Lopinavir/ritonavir: 400 mg de lopinavir/12 h (2 comprimits/12 h). Durada màxima recomanada de 14 dies.

Per tractar amb hidroxicloroquina i lopinavir/ritonavir cal confirmació diagnòstica d'infecció per SARS-CoV2. La dispensació és hospitalària.

Per a més informació vegeu l'apartat 2 del document.

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

*Els tractaments específics requereixen diagnòstic de pneumònia i confirmació d'infecció per SARS-CoV-2 per PCR o test antigènic ràpid. Són de prescripció i dispensació hospitalària.*

	Hidroxicloroquina sulfat comprimits	Lopinavir/ritonavir comprimits i solució oral
Posologia i forma d'administració	<p>Dosi inicial de 400 mg /12 hores el primer dia seguit de 200 mg/12 h els següents 4 dies per via oral.</p> <p>Els comprimits s'han d'empassar sencers, sense mastegar i amb menjar o un got de llet.</p> <p><b>La durada del tractament és de 5 dies.</b></p>	<p><b>Comprimits:</b></p> <p>400 mg de lopinavir i 100 mg de ritonavir cada 12 hores (2 comprimits/12 hores) amb aliments o sense. Es recomana la utilització de comprimits en pacients sense sonda.</p> <p>Els comprimits s'han d'empassar sencers, sense mastegar, ni trencar o triturar, ja que s'ha observat una disminució de l'àrea sota la corba, tant de lopinavir com de ritonavir del 45% i 47%, respectivament.</p> <p><b>Solució oral:</b></p> <p>5 ml cada 12 hores de la suspensió oral de 80 mg lopinavir + 20 mg ritonavir/ml. Es recomana el seu ús en pacients amb sonda o en casos on sigui necessària la partició de comprimits.</p> <p>L'administració de la solució cal que es realitzi sempre amb aliments o concomitantment amb la nutrició enteral.</p> <p>La solució conté alcohol, per tant, es recomana el seu ús amb sondes de silicona o clorur de polivinil.</p> <p>La <b>durada màxima del tractament és de 14 dies</b>, cal valorar l'aturada en cas de desaparició de la febre.</p>
Efectes adversos	<p>Freqüents: trastorns oculars, cefalea, pèrdua de gana, nàusees, diarrea, dolor abdominal, vòmits, pèrdua de pes.</p>	<p>Freqüents: diarrea, nàusees, vòmits, hipertrigliceridèmia i hipercolesterolèmia.</p> <p>Poc freqüents: pancreatitis, prolongació del QT.</p>
Interaccions/precaucions	<p>Existeix un risc potencial d'interacció farmacològica entre lopinavir/ritonavir i la hidroxicloroquina, ja que ambdós poden prolongar l'interval QT de l'EKG, amb el conseqüent risc d'aritmies per <i>torsade de pointes</i>.</p> <p>Es recomana consultar la <a href="#">fitxa tècnica</a>. S'adjunta a l'<b>annex 2</b> un resum del punt 4.5 de la fitxa tècnica per facilitar-ne la consulta.</p>	<p>La solució oral conté: propilenglicol, etanol (vigilar en malalties hepàtiques, alcoholisme, epilèpsia, malaltia o dany cerebral, embaràs, nens, pacients en tractament amb disulfiram o metronidazole) i fructosa (vigilar en intolerància a la fructosa).</p> <p>La presència d'oli de ricí polioxil hidrogenat 40, potassi i glicerol pot produir molèsties gastrointestinals a dosis altres.</p> <p>Es recomana consultar la <a href="#">fitxa tècnica</a>. S'adjunta a l'<b>annex 2</b> un resum del punt 4.5 de la fitxa tècnica per facilitar-ne la consulta</p>
Consideracions generals	<p>S'ha de justificar a la història clínica la necessitat d'utilitzar aquest fàrmac i informar el pacient dels possibles beneficis i els riscos potencials.</p>	<p>S'ha de justificar a la història clínica la necessitat d'utilitzar aquest fàrmac i informar el pacient dels possibles beneficis i els riscos potencials.</p>



## Annex 3. Interaccions i precaucions

	Hidroxicloroquina sulfat comprimits	Lopinavir/ritonavir comprimits i solució oral
Contraindicacions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteracions greus de l'agudesesa o el camp visual.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiència hepàtica greu.</li> <li>Ús concomitant amb medicaments que interaccionen de forma greu amb lopinavir/ritonavir:               <ol style="list-style-type: none"> <li>Medicaments que es metabolitzen per la mateixa via que lopinavir/ritonavir – major risc de reaccions adverses a aquests medicaments: alfuzosina, ranolazina, amiodarona, dronedarona, àcid fusídic, neratinib, venetoclax, colquicina, lurasidona, pimozida, quetiapina, derivats ergòtics, elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, lovastatina, simvastatina, sildenafil, avanafil, vardenafil, midazolam oral, triazolam.</li> <li>Medicaments que disminueixen les concentracions plasmàtiques de lopinavir/ritonavir – risc de pèrdua d'eficàcia: Hipèric (herba de Sant Joan).</li> </ol> </li> </ul> <p>Informació de la <a href="#">fitxa tècnica</a>. Vegeu també l'apartat d'interaccions.</p>
Precaucions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastorns oculars: la hidroxicloroquina pot provocar trastorns oculars de tres tipus: queratopatia, afectació de l'iris/cos ciliar i retinopatia.</li> <li>Trastorns hematològics: s'han descrit alteracions hematològiques com l'agranulocitosi, l'anèmia aplàstica i la trombocitopènia. Es recomana precaució en tractaments prolongats.</li> <li>Hipoglucèmia: pot provocar hipoglucèmia greu. Es recomana precaució en pacients diabètics</li> <li>Insuficiència renal o hepàtica: es recomana precaució per major risc de retinopatia i altres reaccions adverses. Pot ser necessari ajustar la dosi en pacients amb funció renal o hepàtica alterada.</li> <li>Altres: es recomana precaució en cas d'alcoholisme o medicació hepatotòxica, epilèpsia no controlada o antecedents de dermatitis greu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiència hepàtica: lopinavir/ritonavir està contraindicat en la insuficiència hepàtica greu. Els pacients amb insuficiència hepàtica, incloent-hi l'hepatitis crònica, presenten amb major freqüència alteracions de la funció hepàtica. Es recomana monitorar la funció hepàtica durant el tractament.</li> <li>Hemofília: s'han notificat casos d'augment d'hemorràgies en pacients amb hemofília A i B tractats amb inhibidors de la proteasa.</li> <li>Pancreatitis: s'han descrit casos de pancreatitis. En pacients tractats amb lopinavir/ritonavir, si apareixen símptomes clínics, s'ha de valorar la possibilitat de la pancreatitis.</li> <li>Prolongació de l'interval PR: es recomana precaució en pacients amb cardiopatia estructural subjacent, amb anomalies preexistents en el sistema de conducció o en cas de tractament amb altres fàrmacs que afecten l'interval PR com el verapamil.</li> </ul>
Interaccions:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risc potencial d'interacció amb lopinavir/ritonavir: poden prolongar l'interval QT de l'ECG, amb risc d'arrítmies per <i>torsade de pointes</i>.</li> <li>Segons fitxa tècnica, no es recomana l'ús concomitant amb tacrolímús tòpic i pimecrolímús ni moxifloxacina.</li> <li>No es recomana l'ús concomitant amb altres fàrmacs susceptibles de provocar arrítmies i <i>torsade de pointes</i> (amiodarona, flecaïnida, citalopram, escitalopram, ziprasidona, etc.). Precaució amb azitromicina que també pot prolongar l'interval QT.</li> <li>Evitar l'administració concomitant d'hipèric (herba de Sant Joan) i rifampicina per risc de pèrdua d'eficàcia de la hidroxicloroquina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Els dos principis actius són inhibidors del CYP3A del P450 i no s'han d'administrar conjuntament amb medicaments que el seu aclariment depengui en gran mesura del CYP3A.</li> <li>A l'apartat de contraindicacions, s'han descrit els medicaments contraindicats d'acord amb la informació de la fitxa tècnica. Tanmateix, hi ha altres fàrmacs que es recomana no administrar conjuntament: rifampicina, disopiràmida, flecaïnida, apixaban, rivaroxaban, clopidogrel, ticagrelor, ziprasidona i domperidona.</li> </ul>
	<p>Es pot consultar informació actualitzada sobre les interaccions en els enllaços següents:</p> <p><a href="http://www.covid19-druginteractions.org/">http://www.covid19-druginteractions.org/</a>  <a href="http://www.interaccionesvih.com/docs/Interacciones%20importantes%20con%20Kaletra%20e%20Hidroxicloroquina_20%20marzo%202020_COVID.pdf">http://www.interaccionesvih.com/docs/Interacciones%20importantes%20con%20Kaletra%20e%20Hidroxicloroquina_20%20marzo%202020_COVID.pdf</a></p>	