

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

12 de maig de 2021 (versió 16)

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.
- Jaume Benavent Areu, medicina familiar i comunitària, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra i Àrea Assistencial del CatSalut.
- Thaïs Roig González, geriatría i gerontologia, Parc Sanitari Pere Virgili.
- Lluís Campins Bernadàs, farmàcia hospitalària, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme.
- Roger Paredes Deiros, malalties infeccioses, Hospital Germans Trias i Pujol.
- Joan Ramon Masclans Enviz, medicina intensiva, Hospital del Mar.
- Diego Castillo Villegas, pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
- Caridad Pontes Garcia, farmacologia clínica, Gerència del Medicament del CatSalut.
- Antoni Vallano Ferraz, farmacologia clínica, Gerència del Medicament del CatSalut.

Suport tècnic del Programa d'harmonització farmacoterapèutica:

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

Índex

1	Resum dels canvis respecte a les versions prèvies	4
	Canvis respecte a la versió 15 de 7 d'abril.....	4
2	Context	5
3	Resum de les recomanacions de tractament en l'àmbit del SISCAT	7
4	Informació sobre els tractaments utilitzats	10
4.1	Tractament simptomàtic.....	10
4.2	Tractament amb remdesivir	11
4.3	Tractament amb corticoides.....	12
4.4	Tractament amb tocilizumab.....	14
4.5	Tractament amb plasma de donants convalents	16
4.6	Tractament amb colquicina.....	17
4.7	Tractament amb ivermectina	18
4.8	Tractament amb anticossos monoclonals	19
4.9	Tractament amb vitamina D.....	20
4.10	Tractament amb lopinavir/ritonavir	21
4.11	Tractament amb hidroxicloroquina.....	21
4.12	Tractament antibiòtic	22
4.13	Profilaxi antitrombòtica	22
5	Altres consideracions.....	26
5.1	Criteris de fragilitat per a la presa de decisions en persones grans	26
6	Assaigs clínics i estudis observacionals en curs	28
7	Bibliografia.....	28
8	Annex. Posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments.	33

1 Resum dels canvis respecte a les versions prèvies

Canvis respecte a la versió 15 de 7 d'abril

Punt 3 (resum de les recomanacions de tractament en l'àmbit del SISCAT): S'inclou el tocilizumab amb els criteris d'ús corresponents.
Punt 4.3 (tractament amb corticoides): S'inclou un resum de l'evidència disponible dels corticoides inhalats.
Punt 4.4 (tractament amb tocilizumab): S'actualitza el resum de l'evidència i es modifica la recomanació d'ús.
Annex (posologia, efectes adversos i consideracions generals dels tractaments): S'inclou la taula de maneig de tocilizumab.

S'han marcat amb un fons blau els continguts modificats o afegits respecte a la versió anterior (versió 15, de 7 d'abril).

2 Context

Per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2, es disposa d'assaigs clínics controlats que permeten realitzar recomanacions basades en l'evidència. Actualment s'estan duent a terme encara nombrosos estudis que es comuniquen constantment, en ocasions en revistes científiques, però sovint mitjançant comunicacions preliminars no revisades per parells, en proves prèvies a la publicació o, fins i tot, en comunicacions lliures en forma de notes de premsa o en xarxes socials. En aquest context, la presa de decisions s'ha de basar en la millor informació disponible, amb el suport de les recomanacions de grups d'experts, i amb l'experiència clínica adquirida en el tractament de la malaltia.

Per a l'elaboració d'aquest document la referència clau són les avaluacions de l'Agència Europea del Medicament (EMA), els [documents tècnics del Ministeri de Sanitat](#) per al maneig clínic de pacients amb COVID-19, les [disposicions i consideracions sobre els tractaments disponibles de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris \(AEMPS\)](#), el [protocol farmacoclínic d'ús de remdesivir del Ministeri de Sanitat](#) i els [documents per a professionals del CatSalut](#) sobre el SARS-CoV-2.

D'altra banda, la constitució de la Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la Infecció per SARS-CoV-2 del CatSalut permet incloure en aquest document la valoració de l'evidència disponible, la perspectiva assistencial i l'experiència clínica acumulada en el transcurs de la pandèmia en el nostre context.

L'objectiu d'aquest document és resumir les recomanacions per al maneig i tractament farmacològic dels pacients amb infecció per SARS-CoV-2 i fer-ne una actualització freqüent d'acord amb l'aparició de novetats científiques i tenint en compte el context d'incertesa terapèutica associat encara a la malaltia. Així mateix, també s'inclou informació pràctica de maneig dels fàrmacs per als professionals sanitaris.

Cal considerar que les pautes reflectides en aquest document s'han d'adaptar de manera individualitzada en funció de les característiques, edat i comorbiditats del pacient i que cal aplicar el judici clínic a la individualització del tractament. És necessari fer una valoració acurada dels beneficis potencials dels tractaments i dels riscos associats als medicaments, i sempre considerar les característiques del pacient quant a morbiditat de base i factors de risc.

Així, pot estar justificada una actitud terapèutica més intensa en els pacients que tenen una malaltia més greu, a diferència dels casos més lleus, on el millor pronòstic redueix la magnitud del benefici esperat, o dels pacients més fràgils i amb comorbiditats, més vulnerables a les reaccions adverses dels medicaments.

En l'entorn actual d'incertesa en l'ús dels tractaments, és clau notificar les sospites de reaccions adverses relacionades amb els medicaments que s'estan utilitzant, així com consultar les notificacions que s'hagin realitzat als centres de farmacovigilància. L'AEMPS publica periòdicament un [resum](#) de les sospites de reaccions adverses notificades amb tractaments per a la COVID-19.

A més, seria recomanable que totes les intervencions terapèutiques fora de les recomanacions oficials i sense evidència prèvia, s'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, ascina@aemps.es o aecaem@aemps.es. La Gerència del Medicament del CatSalut (harmonitzacioMHDA@catsalut.cat) s'ofereix com a suport per a l'elaboració de protocols de recerca i facilitar el contacte amb l'AEMPS per a la seva posada en marxa.

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

3 Resum de les recomanacions de tractament en l'àmbit del SISCAT

Consideracions generals

Actualment es disposa ja dels resultats d'alguns assaigs clínics. Tanmateix, les evidències disponibles per al maneig d'aquests pacients són encara limitades.

En pacients amb infecció per SARS-CoV-2, cal fer tractament simptomàtic, associat a la intensificació de les mesures d'higiene i a la hidratació (vegeu l'apartat 4.1, Tractament simptomàtic). També es recomanen les mesures habituals d'educació sanitària per afavorir la circulació venosa.

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

El tractament antibiòtic està recomanat només si se sospita de sobreinfecció o coinfecció bacteriana (vegeu l'apartat 4.12, 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 4.13, Profilaxi antitrombòtica).

Es recomana consultar els annexos d'aquest document per informació sobre la posologia, les precaucions i les interaccions dels medicaments.

Es recomana consultar també el document Algoritmes de tractament dels pacients amb infecció per SARS-CoV-2, amb un resum gràfic de les recomanacions exposades en aquest document.

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

Quadre clínic	Tractament de preferència* i pauta	Accés	Comentaris (vegeu l'annex per a més informació)
Pneumònia moderada-greu (alteració radiològica amb infiltrats pulmonars i SaO ₂ <95%)	Remdesivir: dosi de càrrega 200 mg iv el primer dia seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/dia iv a partir del dia 2. Durada recomanada de 5 dies.	Medicament autoritzat i comercialitzat a Espanya. Accés a través del circuit habitual.	Valorar-ne l'ús en pacients hospitalitzats amb un màxim de 7 dies des de l'inici dels símptomes, que requereixin oxigen suplementari i que compleixin un mínim de dos dels tres criteris següents: freqüència respiratòria ≥24 rpm, SaO ₂ ≤94% en aire ambient i PaO ₂ /FiO ₂ <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 ² o ALT ≥5 cops el límit superior de la normalitat, requereixen dos inotròpics per mantenir la pressió arterial i si hi ha evidència de fracàs multiorgànic.
	Dexametasona[‡]: dosi de 6 mg/dia de dexametasona base per via oral o iv. Durada recomanada de 10 dies (valorar suspendre abans si alta hospitalària).	Medicament autoritzat i comercialitzat a Espanya. Accés a través del circuit habitual.	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.

Quadre clínic	Tractament de preferència* i pauta	Accés	Comentaris (vegeu l'annex per a més informació)
	<p>Tocilizumab: dosi ajustada per pes per via iv.</p> <p>>90 kg dosi única de 800 mg</p> <p>≤90 i >65 kg dosi única de 600 mg</p> <p>≤65 i >40 kg dosi única de 400 mg</p> <p>≤40 kg dosi única de 8 mg/kg</p> <p>Si durant les 12- 24 hores després de la primera dosi no s'observa millora clínica, es pot valorar l'administració d'una segona infusió.</p>	<p>Medicament fora d'indicació.</p> <p>Requereix consentiment informat.</p> <p>Accés a través del circuit habitual.</p> <p>Registre a història clínica</p>	<p>S'ha d'administrar associat a corticoides.</p> <p>Es recomana en pacients adults hospitalitzats que duen al voltant de 7 o més dies d'evolució clínica, i amb malaltia:</p> <p>1) moderada amb alteracions de la funció respiratòria, definida per una SaO₂ <92% o necessitat d'oxigen suplementari i amb paràmetres d'inflamació definits per un augment de les concentracions de proteïna C reactiva (PCR) ≥75 mg/L.</p> <p>2) greu o crítica en les primeres 24 a 48 hores de l'inici del suport respiratori amb oxigen nasal d'alt flux, pressió positiva contínua de les vies respiratòries (CPAP), ventilació mecànica no invasiva o invasiva, o del suport cardiovascular amb fàrmacs vasopressors.</p>

*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.

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

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

Tant el [CatSalut](#) com les agències reguladores [espanyola](#), [europea](#) i [americana](#) han emès notes informatives que indiquen la manca de dades que relacionin l'ibuprofèn amb l'empitjorament de la COVID-19. El [NICE](#) va realitzar una revisió de l'evidència i va concloure que no hi ha estudis publicats que permetin determinar si l'ús d'AINE està relacionat amb un risc més alt d'infecció per SARS-CoV-2 o amb un risc més alt de desenvolupar una infecció més greu.

En pacients amb sospita de COVID-19 no s'han de suspendre els tractaments amb antiinflamatoris no esteroïdals si els tenen adequadament prescrits per a altres indicacions.

4.2 Tractament amb remdesivir

Remdesivir és un nou antiviral anàleg de nucleòtid que bloqueja l'RNA polimerasa. Va ser desenvolupat per tractar les infeccions pel virus de l'Ebola i el virus de Marburg i ha mostrat activitat enfront d'altres virus amb RNA monocatenari, com els coronavirus.

En aquest sentit, la indicació del tractament enfront de SARS-CoV-2 es basa en l'extrapolació de dades *in vitro* i *in vivo* d'un model murí davant de coronavirus i la seva plausibilitat mecanística. A Espanya, a partir del 20 de maig de 2020, es va obrir l'accés a remdesivir com a ús compassiu per al tractament de pacients hospitalitzats amb infecció per SARS-CoV-2 i malaltia greu.

Un assaig clínic realitzat als hospitals de la ciutat xina de Wuhan no mostra diferències estadísticament significatives en el temps fins a la millora clínica entre remdesivir i placebo. En canvi, els resultats de l'assaig clínic internacional ACTT-1, amb la participació de dos hospitals de Catalunya, mostren un temps menor fins a la recuperació amb remdesivir respecte a placebo (10 dies vs. 15 dies), amb resultats més favorables en el subgrup de pacients hospitalitzats amb oxigen suplementari de flux baix (resultats *post hoc*). En aquest estudi no s'observen diferències estadísticament significatives en la mortalitat als 29 dies (HR 0,73; IC 95% 0,52 a 1,03). A l'assaig SOLIDARITY de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), que va incloure més de 5.500 pacients, tampoc s'observen diferències en la mortalitat hospitalària als 28 dies entre remdesivir i el grup control (RR 0,95; IC 95% 0,81 a 1,11). L'assaig clínic SIMPLE, que compara dues pautes de tractament i que no té grup control placebo, mostra resultats clínics similars amb la pauta de 5 i de 10 dies de tractament en pacients que no requereixen ventilació mecànica.

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

La interpretació de la rellevància clínica dels resultats observats en els assaigs clínics de remdesivir ha generat molta controvèrsia. A més, també hi ha discrepàncies en les recomanacions d'ús de remdesivir entre la guia de l'OMS i les guies de les societats científiques. La guia de l'OMS no recomana l'ús de remdesivir atès que no ha demostrat disminució de la mortalitat. En canvi, degut als resultats de menor durada de l'hospitalització en els pacients tractats amb remdesivir, la guia

de la Societat Americana de Malalties Infeccioses (IDSA) fa una recomanació condicional d'ús en pacients amb malaltia greu ($\text{SaO}_2 \leq 94\%$ en aire i necessitat d'oxigen), i la guia de la Societat Espanyola de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica (SEIMC) també el recomana ($\text{SaO}_2 \leq 94\%$ en aire i necessitat d'oxigen de flux baix).

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

No es recomana utilitzar-lo en els pacients que requereixen oxigen d'alt flux, ventilació mecànica (invasiva o no invasiva) o ECMO, en els pacients amb filtrat glomerular < 30 ml/min/1,73 m² o ALT ≥ 5 cops el límit superior de la normalitat, que requereixin dos inotròpics per mantenir la pressió arterial o en pacients amb evidència de fracàs multiorgànic.

4.3 Tractament amb corticoides

Corticoides sistèmics

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

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

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

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

La guia de l'OMS sobre l'ús de corticoides en la COVID-19 recomana el seu ús en pacients crítics i greus. L'EMA també ha autoritzat l'ús de dexametasona en pacients amb COVID-19 amb necessitats d'oxigen o de ventilació mecànica.

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

Corticoides inhalats

S'ha suggerit que l'ús de corticoides inhalats podria ser eficaç en pacients ambulatoris amb símptomes de COVID-19. L'assaig obert STOIC, que va comparar un tractament amb un inhalador de pols seca de budesonida amb la teràpia de suport amb antipirètics, va suggerir que el tractament amb budesonida inhalada s'associava amb menys visites urgents. No obstant això, l'assaig no va incloure el nombre inicial de pacients estimats i no es pot descartar un potencial error de tipus 1 en la interpretació dels resultats. D'altra banda, s'ha difòs la prepublicació dels resultats de l'anàlisi intermèdia de l'assaig clínic PRINCIPLE, adaptatiu, multicèntric, aleatoritzat i obert i que va incloure pacients ambulatoris ≥ 65 anys o ≥ 50 anys amb comorbiditat i símptomes de COVID-19 en un termini de 14 dies. Es va comparar el tractament amb budesonida inhalada durant 14 dies i la teràpia habitual de suport amb antipirètics. Es van avaluar dues covariables primàries als 28 dies. La mediana

del temps fins a la recuperació va ser 3 dies menor en els pacients tractats amb budesonida inhalada, però no es van observar diferències d'hospitalització o mortalitat.

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

4.4 Tractament amb tocilizumab

El tocilizumab és un anticòs monoclonal que actua a nivell del receptor de la interleucina 6 (IL-6). El seu ús es va suggerir ja que en pacients xinesos i malaltia greu es va observar un increment de la resposta immunològica i una síndrome d'alliberació de citocines. Actualment es disposa ja dels resultats d'alguns assaigs clínics, amb diferents dissenys i grups control.

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

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

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

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

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

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

L'NHS, després de la difusió dels resultats del RECOVERY, ha elaborat unes recomanacions provisionals d'ús de tocilizumab per a pacients adults hospitalitzats amb pneumònia per COVID-19 que: 1) estan tractats amb corticoides, amb concentracions plasmàtiques de proteïna C reactiva d'almenys 75 mg/L i amb una

SaO₂ < 92% o amb oxigen suplementari; o 2) en les primeres 24 a 48 hores de l'inici del suport respiratori amb oxigen nasal d'alt flux, pressió positiva contínua de les vies respiratòries (CPAP), ventilació mecànica no invasiva o invasiva. Es recomana precaució per utilitzar tocilizumab en pacients amb altres infeccions coexistents, amb augments cinc vegades per sobre del límit superior de la normalitat de les transaminases i en aquells amb condicions clíniques o tractaments previs que provoquin una immunosupressió contínua.

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

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

4.5 Tractament amb 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 (milloria clínica o mort). Cal tenir en compte que tres dels cinc assaigs es van interrompre de forma prematura per problemes de reclutament. En una [nota de premsa](#) sobre l'anàlisi preliminar dels resultats del RECOVERY, amb més de 10.400

pacients, s'indica que no s'observen diferències significatives de la mortalitat als 28 dies entre els pacients tractats amb plasma de convalescents i el tractament estàndard (18% vs. 18%; RR 1,04; IC 95% 0,95 a 1,14). No obstant això, en un assaig clínic amb pacients de 65 a 74 anys amb comorbiditat o majors de 74 anys no hospitalitzats que tenien una malaltia lleu o moderada de menys de 48 hores d'evolució i que va comparar el tractament amb plasma de 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.

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

4.6 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 suggereix una disminució del temps fins a la milloria clínica en els pacients hospitalitzats tractats amb colquicina respecte al tractament estàndard. Recentment, en una [nota de premsa](#), s'ha comunicat la finalització de la branca de colquicina a l'assaig RECOVERY davant la manca d'evidència de benefici. A l'anàlisi preliminar, amb més d'11.000 pacients hospitalitzats, no s'observen diferències significatives en la mortalitat als 28 dies (20% amb colquicina vs. 19% amb tractament estàndard; RR 1,02 [IC 95% 0,94 a 1,11]).

Per un altre costat, s'ha difós la prepublicació dels resultats de l'assaig clínic COLCORONA, amb cegament doble i controlat amb placebo, que va incloure més de 4.400 pacients ambulatoris amb criteris de risc. No s'observen diferències estadísticament significatives en la variable principal combinada de mortalitat o

d'hospitalització entre la colquicina i el placebo. Tanmateix, en l'anàlisi del subgrup de pacients amb confirmació de la malaltia per PCR, sí que hi ha diferències estadísticament significatives entre colquicina (4,6%) i placebo (6%), provocades per una menor taxa d'hospitalització però sense diferències en la mortalitat ni en la necessitat de ventilació mecànica. Les reaccions adverses van ser més freqüents en els pacients tractats amb colquicina, que sobretot van ser gastrointestinals.

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

4.7 Tractament amb ivermectina

La ivermectina és un antiparasitari que s'ha proposat 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.

Els estudis clínics que avaluen la seva eficàcia i seguretat en pacients amb COVID-19 són de qualitat baixa, 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. 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.

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

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

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

4.8 Tractament amb anticossos monoclonals

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.

L'EMA va iniciar el mes de febrer de 2021 la [revisió](#) de les dades disponibles de casirivimab, imdevimab, bamlanivimab i etesevimab per tractar pacients amb COVID-19 que no requereixen oxigen suplementari i que tenen un risc elevat de progressar a una malaltia greu. Aquesta revisió vol proporcionar una opinió científica harmonitzada en l'àmbit de la Unió Europea que doni suport a la presa de decisions nacionals sobre el possible ús dels anticossos abans de la seva autorització formal.

La revisió es va iniciar a partir d'estudis que avaluen els efectes de les combinacions de casirivimab amb imdevimab i de bamlanivimab amb etesevimab en pacients ambulatoris amb COVID-19 que no necessiten oxigen suplementari. Els resultats preliminars indiquen que les combinacions d'anticossos neutralitzants redueixen la càrrega viral (quantitat de virus a la nasofaringe) més que el placebo i que s'associen amb menys visites mèdiques i hospitalitzacions relacionades amb la COVID-19 en comparació amb el grup placebo. També s'està examinant l'ús de la monoteràpia amb bamlanivimab atès que en un estudi es suggereix una reducció de la càrrega viral i potencials beneficis clínics.

L'EMA ha [conclòs](#) que la combinació de casirivimab i imdevimab, també coneguda com REGN-COV2, es pot utilitzar per al tractament de pacients amb COVID-19 que no necessiten oxigen suplementari i que tenen un risc elevat de progressar a formes greus. El medicament s'administra per infusió intravenosa. Pel que fa a la seguretat, la majoria dels efectes adversos notificats han estat lleus o moderats, sobretot relacionats amb la infusió, incloses reaccions al·lèrgiques. També s'ha emès una [conclusió similar](#) per a la combinació de bamlanivimab amb etesevimab.

S'ha elaborat un document tècnic que estableix les condicions d'ús al tractament amb REGN-COV2 dirigit als estats membres per a productes encara no autoritzats però disponibles per a l'ús. La indicació és per al tractament de la COVID-19 confirmada en pacients ≥ 12 anys que no necessiten oxigen suplementari i que tenen un risc elevat de progressar a COVID-19 greu. Els factors de risc inclouen, entre d'altres, els següents: edat avançada, obesitat, malalties cardiovasculars

(inclosa la hipertensió), malalties pulmonars cròniques (inclosa l'asma), diabetis *mellitus* tipus 1 o tipus 2, malalties renals cròniques (incloses les malalties en diàlisi), malaltia hepàtica crònica, i la immunosupressió (per exemple, tractament del càncer, trasplantament de medul·la òssia o òrgans, deficiències immunològiques, VIH mal controlat o amb evidències de sida, anèmia falciforme, talassèmia i ús prolongat de medicaments immunosupressors).

Actualment s'està discutint a la Comissió Europea una compra centralitzada dels diferents anticossos que estan en desenvolupament, i cada país, entre ells Espanya, decidirà les condicions d'accés i en quins grups de pacients se'n prioritza l'ús.

4.9 Tractament amb 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, qualitat baixa dels assaigs amb risc de biaixos, absència d'informació rellevant, diferents pautes de dosificació dels suplementes de vitamina D, entre d'altres). En un assaig clínic obert realitzat a Còrdova com a part prèvia de l'assaig clínic COVIDOL en el qual es van incloure menys d'un centenar de pacients adults hospitalitzats, s'ha observat un nombre menor d'ingressos a UCI en el grup de pacients tractats amb vitamina D i tractament estàndard respecte al grup de només tractament estàndard. L'assaig va ser pilot, obert i de qualitat metodològica baixa, amb diferències en la distribució de les comorbiditats entre els dos grups, amb dosis de vitamina D molt elevades i associades a un tractament estàndard no recomanat actualment (hidroxicloroquina, azitromicina i ceftriaxona). L'assaig clínic de millor qualitat disponible fins al moment, amb cegament doble i controlat amb placebo, i que va incloure més de 200 pacients amb malaltia moderada o greu, no ha mostrat diferències estadísticament significatives en la variable principal (durada mediana de l'estada hospitalària) ni en les variables secundàries (mortalitat hospitalària, ingressos a UCI i necessitat de ventilació mecànica). Tampoc

s'observen diferències en una anàlisi *post hoc* que inclou el subgrup de pacients amb concentracions de vitamina D < 20 ng/mL.

La Societat Espanyola de Geriatria i Gerontologia ha fet públic un document de posicionament sobre la suplementació de vitamina D per a la prevenció i el tractament de la COVID-19, en el qual es recomana, d'acord amb l'opinió d'experts, l'ús de suplementes de vitamina D de manera protocol·litzada en els pacients adults grans hospitalitzats. D'altra banda, el NICE ha revisat les evidències i ha conclòs que no hi ha proves suficients per recomanar l'ús de suplementes de vitamina D per prevenir o tractar la COVID-19.

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

4.10 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.

4.11 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.

4.12 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.

4.13 Profilaxi antitrombòtica

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

Fins ara hi ha disponibles diversos estudis observacionals, però els resultats estan sotmesos a molts biaixos. Per ara, hi ha pocs assaigs clínics i, a més, alguns tenen una qualitat baixa i han inclòs un nombre molt reduït de pacients. 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. Cal destacar també la difusió recent de la prepublicació dels resultats preliminars 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 trombopofilaxi 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 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. Cal esperar a disposar de la publicació dels resultats de l'anàlisi final d'aquest assaig per confirmar aquestes troballes i poder establir quines pautes d'anticoagulació són més adequades segons la gravetat de la malaltia dels pacients. A més, hi ha en marxa diversos assaigs clínics que també donaran més informació sobre l'impacte de la profilaxi antitrombòtica en l'evolució de la patologia.

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

Pacients hospitalitzats

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

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

Taula de dosis profilàctiques d'HBPM

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

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

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

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

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

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

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

Pacients que no requereixen ingrés hospitalari

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

En els pacients asimptomàtics o amb simptomatologia lleu, en general no és necessària la profilaxi amb HBPM. En els pacients amb simptomatologia moderada

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

o pneumònia, s'ha de considerar la profilaxi amb HBPM en funció de la valoració individual del pacient d'acord amb criteris clínics, factors de risc i antecedents trombòtics personals i familiars, igual que es fa amb altres situacions clíniques.

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

Pacients de les residències geriàtriques

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

Es recomana emprar HBPM a dosi profilàctica en tots els pacients amb pneumònia tractats a l'entorn residencial, si no hi ha contraindicacions. Les dosis recomanades són les mateixes que en els pacients hospitalitzats. És important valorar la funció renal i el pes dels pacients i ajustar les dosis en cas necessari. La profilaxi s'ha de mantenir almenys 7 dies després de la resolució de la pneumònia, però pot ser necessari prolongar-la després de valorar acuradament el balanç benefici-risc del tractament en funció dels factors de risc trombòtic, de sagnat³ i de la recuperació de la mobilitat.

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

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

Embaràs i puerperi

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

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

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

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

5 Altres consideracions

5.1 Criteris de fragilitat per a la presa de decisions en persones grans

Els criteris de fragilitat s'han de considerar quan es realitza l'adequació individualitzada de la intensitat del tractament en funció del balanç benefici-risc, tenint en compte els aspectes de seguretat dels fàrmacs utilitzats.










En persones grans, sobretot en una situació aguda, la presa de decisions i planificació avançada (evitar exclusió de tractaments únicament per edat i, d'altra banda, evitar sobretractament), s'ha de basar sobre algun tipus de diagnòstic situacional. Això preveu un balanç entre la patologia índex, la seva gravetat, la seva progressió i l'estat de base de la persona, que pot ser expressat per la fragilitat.

Atès que la presa de decisions sempre ha de ser individualitzada, no basar-se exclusivament en criteris dicotòmics i fonamentar-se en la presa de decisions compartida, alguns criteris guia poden ajudar els clínics.

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

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

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

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

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

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

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

6 Assaigs clínics i estudis observacionals en curs

Es recomana consultar les pàgines web següents: [Registre espanyol d'estudis clínics](#) i [ClinicalTrials.gov](#)

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

7 Bibliografia

Remdesivir

- Wang Y, Zhang D, Du G, Zhao J, Jing Y, Fu S, et al. Remdesivir in adults with severe COVID19: a randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395:1569-78. Disponible a: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31022-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31022-9.pdf)
- Beigel JW et al, for the ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final Report. N Engl J Med 2020; 383:1813-1826. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al.; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383:1827-1837. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2015301>
- Spinner C, Gottlieb R, Criner J, Arribas JR, Cattelan AM, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate Covid-19: A randomized trial. JAMA 2020;324(11):1048-57. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871>
- WHO Solidarity trial consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med 2021; 384:497-511. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184>
- World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living guidance. 20 November 2020 WHO reference number: WHO/2019-nCov/remdesivir/2020.1. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>

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>

Corticoides inhalats

- Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021 Apr 9:S2213-2600(21)00160-0. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00160-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00160-0/fulltext)
- PRINCIPLE Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. medRxiv 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.10.21254672>. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>

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*. 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/lanres/article/PIIS0140-6736\(21\)00676-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/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
- 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>

Plasma de donants convalescents

- Ling L et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(5):460-470. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2766943>
- Gharbharan A, Jordans C, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. Preprint. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>
- Agrawal A, Mkherrjee 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>
- Avedaño-Sola C, Ramos-Martínez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. Preprint. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.20182444v3>

- Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S., Bianchi A, Braem V, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med.* 2020;384:610-618. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033700>
- Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, 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>

Colquicina

- Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al; GRECCO-19 Investigators. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2013136. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2767593>
- Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. for the COLCORONA Investigators. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1>

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>

Anticossos monoclonals

- 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>
- 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>

Vitamina D

- 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-vitaminsupplementation-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>

Lopinavir/ritonavir

- Cao B, Wang D, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *NEJM*. 18 Març 2020;382:1787-1799. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferón beta-1b, lopinavir-ritonavir, and rivabirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395:1695-704. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31042-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31042-4/fulltext)
- RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020;396:1345-52. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32013-4/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32013-4/fulltext#articleInformation)

Hidroxicloroquina

- Abella BS et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers. *JAMA Intern Med* 201;181(2):195-202. Disponible a: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2771265>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *NEJM* 2020;383:517-525. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638>
- Skipper CP, Pastick KA, Engen MS, Bangdiwala AS, Abassi M, Logfren SM, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;173(8):623-631. Disponible a: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207>
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Tobias A, Ballana E, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020. Doi:10.1093/cid/ciaa1009. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589>
- Chen Jun, LIU Danping, LIU Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA Lu, LING Yun, HUANG Dan, SONG Shuli, ZHANG Dandan, QIAN Zhiping, LI Tao, SHEN Yinzong, LU Hongzhou. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University Medical Sciences*. Disponible a: <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate COVID-19: an open label, randomised, controlled trial. *BMJ* 2020; 369: m1849. doi:https://doi.org/10.1136/bmj.m1849. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
- RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *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.

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

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

Remdesivir solució per a perfusió	
POSOLOGIA	Dosi de càrrega el primer dia de 200 mg per via iv seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/dia iv (vegeu l'apartat de durada). Diluir en 100-250 ml de sèrum fisiològic. Administrar en 30-120 minuts. Estabilitat de la solució preparada de 4 h a temperatura ambient i 24 h a la nevera.
DURADA	La fitxa tècnica indica que la durada del tractament ha de ser d'almenys 5 dies i fins a un màxim de 10 dies. D'acord amb el protocol farmacològic d'ús de remdesivir del Ministeri de Sanitat , la durada recomanada és de 5 dies.
CONTRAINDICACIONS	- ALT \geq 5 cops el límit superior de la normalitat. - Filtrat glomerular $<$ 30 ml/min/1,73m ² .
PRECAUCIONS	L'ús de remdesivir es limita a centres sanitaris en els quals els pacients puguin ser controlats adequadament. <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilitat, incloses les reaccions anafilàctiques i les relacionades amb la perfusió. Pot aparèixer hipotensió, hipertensió, taquicàrdia, bradicàrdia, hipòxia, pirèxia, dispnea, sibilàncies, angioedema, erupció, nàusees, vòmits, diaforesi i calfreds. Es pot reduir la velocitat de perfusió fins a 120 minuts per prevenir potencialment aquests signes i símptomes. S'ha de suspendre l'administració si hi ha una reacció d'hipersensibilitat significativa. • Elevació de les transaminases. S'ha de determinar la funció hepàtica abans de començar el tractament i durant el tractament quan sigui clínicament adequat. En pacients amb insuficiència hepàtica valorar balanç benefici-risc. S'ha d'interrompre el tractament si ALT \geq 5 cops el límit superior de la normalitat o si elevació de l'ALT juntament amb signes d'inflamació hepàtica o augment de la bilirubina conjugada, la fosfatasa alcalina o l'INR. • Insuficiència renal. En estudis en animals s'ha observat toxicitat renal, es desconeix quin és el mecanisme. Conté com a excipient bedatex sulfobutilèter de sodi que s'elimina per via renal i pot contribuir a la toxicitat. S'ha de determinar la funció renal abans de començar el tractament.
INTERACCIONS	Es desconeix actualment el potencial general d'interaccions de remdesivir. Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent: https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources <ul style="list-style-type: none"> • No es recomana l'ús concomitant amb hidroxicloroquina o cloroquina ja que podrien tenir un efecte antagònic. • Tot i que probablement la interacció és poc rellevant clínicament, en general no es recomana l'administració concomitant amb hipèric (herba de Sant Joan), rifamicina i alguns antiepilèptics (carbamazepina, primidona).
INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA	Vegeu els apartats de contraindicacions i precaucions.
EF. ADVERSOS	El perfil de seguretat del remdesivir és encara incomplet. Les reaccions adverses descrites com a freqüents o molt freqüents són: transaminases elevades, erupció, nàusees i cefalea. Com a rares s'han descrit: reaccions d'hipersensibilitat i relacionades amb la perfusió.
COMENTARIS	MEDICAMENT AUTORITZAT I COMERCIALIZAT A ESPANYA. ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL. Vegeu la taula corresponent per a més informació sobre els criteris d'ús.
FITXA TÈCNICA	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_es.pdf

Dexametasona comprimits o solució per a injecció	
POSOLOGIA	<p>6 mg/24 h de dexametasona base per via oral o intravenosa (dosi emprada a l'assaig clínic RECOVERY).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via oral: els comprimits es poden partir, triturar i administrar per sonda nasogàstrica. Les ampul·les també es poden administrar per via oral. Administrar preferentment amb menjar o després dels àpats. - Via intravenosa: injectar lentament (de 2 a 3 minuts) o en 50-100 mL de sèrum fisiològic per a administració intravenosa durant 30 minuts - 1 hora. <p>Equivalència: 6 mg de dexametasona base equivalen a 7,2 mg de dexametasona fosfat. Això correspon a 1,8 mL de les ampul·les de dexametasona 4 mg/mL.</p> <p>*Si no es disposa de dexametasona, es pot utilitzar com a alternativa 32 mg de metilprednisolona o 40 mg prednisona.</p>
DURADA	<p>Durada recomanada de 10 dies (valorar suspendre abans si alta hospitalària)</p> <p>Considerar la necessitat de realitzar una pauta de descens abans de suspendre la dexametasona segons la durada que hagi tingut el tractament.</p>
PRECAUCIONS i INTERACCIONS	<ul style="list-style-type: none"> - Es recomana precaució en dones embarassades o mares lactants i valorar l'ús d'altres corticoides com la metilprednisolona o la hidrocortisona. - Està contraindicada en cas d'hipersensibilitat al principi actiu i administració concomitant amb vacunes vives. - Es recomana precaució en pacients amb úlcera d'estómac o duodenal, insuficiència cardíaca greu, hipertensió arterial o diabetis mal controlades, malalties psiquiàtriques amb risc de suïcidi, glaucoma, i úlceres o lesions corneals. - Interaccions: és un substrat del CYP3A4. Precaució si s'administra amb AINE, antidiabètics orals o insulina, anticoagulants orals, antiarítmics i antiepilèptics inductors enzimàtics. Informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent: https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources
EF. ADVERSOS	<p>Les reaccions adverses més habituals descrites a la fitxa tècnica són alteracions de la glucèmia, trastorns psicològics, augment de pes, infeccions i insuficiència adrenocortical transitòria. Les reaccions adverses apareixen principalment en tractaments crònics.</p> <p>En tractaments de curta durada, el principal efecte advers és la hiperglucèmia, per la qual cosa es recomana monitoratge de les glucèmies i especial precaució en pacients diabètics. En pacients d'edat avançada cal tenir precaució ja que pot desencadenar quadres de síndrome confusional aguda.</p>
COMENTARIS	<p>MEDICAMENT AUTORITZAT I COMERCIALIZAT A ESPANYA. ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL.</p> <p>NO UTILITZAR EN PACIENTS HOSPITALITZATS QUE NO REQUEREIXIN OXÍGEN O VENTILACIÓ MECÀNICA</p> <p>NO UTILITZAR DURANT ELS PRIMERS 7 DIES DES DE L'INICI DE LA SIMPTOMATOLOGIA</p>
FITXA TÈCNICA	<p>Comprimits: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81414/FT_81414.html</p> <p>Solució injectable: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57036/FT_57036.html</p>

Tocilizumab solució per a injecció

POSOLOGIA	Dosi única en funció del pes: > 90 kg dosi única de 800 mg; ≤ 90 i > 65 kg dosi única de 600 mg; ≤ 65 i > 40 kg dosi única de 400 mg; ≤ 40 kg dosi única de 8 mg/kg Si durant les 12 – 24 hores després de la primera dosi no s'observa millora clínica, es pot valorar l'administració d'una segona infusió a criteri mèdic. Preparació: diluït en 50 o 100 ml de sèrum fisiològic segons la dosi per administrar IV en una hora.
DURADA	Dosi única. Excepcionalment una segona dosi.
CONTRAINDICACIONS	En general, no es recomana l'ús de tocilizumab en cas de: AST/ALT > x 10 cops el nivells de la normalitat; neutròfils < 500 cèl·lules/mmc; plaquetes < 50.000 cèl·lules/mmc; sèpsia documentada per altres patògens diferents al COVID-19; presència de comorbiditats de mal pronòstic; diverticulitis complicada o perforació intestinal; infecció cutània en curs (ex. piodermitis no controlada amb tractament antibiòtic). Valorar acuradament el balanç benefici-risc del tractament en aquests casos.
PRECAUCIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Infeccions i tuberculosi: s'han notificat infeccions greus i reactivacions virals (ex. virus de l'hepatitis B), en alguns casos mortals, en pacients que reben tractament immunosupressor en patologies com l'artritis reumatoide. • Complicacions de la diverticulitis: s'han notificat casos poc freqüents de perforacions diverticulars. La fitxa tècnica recomana precaució en pacients amb artritis reumatoide i antecedents d'úlceres intestinal o diverticulitis. • Reaccions d'hipersensibilitat: s'ha de disposar de possibilitat de tractament per si apareix una reacció d'hipersensibilitat. • Malaltia hepàtica i elevació de transaminases: s'han notificat elevacions transitòries de les transaminases hepàtiques. Vegeu l'apartat corresponent. • Trastorns hematològics: s'han descrit casos de disminució del recompte de neutròfils, especialment quan es combina el tractament amb metotrexat.
INTERACCIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Es recomana no administrar amb vacunes vives o vacunes vives atenuades. • Està contraindicada l'administració concomitant amb metamizole. • La fitxa tècnica recomana precaució quan s'inicia tocilizumab si el pacient està tractat amb fàrmacs que es metabolitzen pel CYP 3A4, 1A2 o 2C9. No obstant això, la majoria de bases de dades d'interaccions no consideren aquestes interaccions com a clínicament rellevants. <p>Es recomana consultar informació actualitzada sobre interaccions a l'enllaç següent: https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources</p>
INSUF. RENAL INSUF. HEPÀTICA	No s'han fet estudis en insuficiència renal moderada-greu (es recomana precaució i monitoratge) ni en insuficiència hepàtica. S'han notificat freqüentment elevacions lleus i moderades transitòries o intermitents de les transaminases hepàtiques, sense progressió a lesió hepàtica.
EF. ADVERSOS	Molt freqüents: infecció de les vies respiratòries superiors i hipercolesterolèmia. Freqüents: cel·lulitis, pneumònia, herpes simple oral i zòster, dolor abdominal, ulceració oral, gastritis, reaccions cutànies, cefalea i marejos, elevacions d'ALT/AST, HTA, tos, dispnea, conjuntivitis, reaccions d'hipersensibilitat i leucopènia, neutropènia i hipofibrinogèmia. Greus: complicacions de la diverticulitis i reaccions d'hipersensibilitat.
COMENTARIS	MEDICAMENT FORA D'INDICACIÓ, REQUEREIX CONSENTIMENT INFORMAT. ACCÉS A TRAVÉS DEL CIRCUIT HABITUAL. REGISTRE A HISTÒRIA CLÍNICA. Vegeu la taula corresponent per a més informació sobre els criteris d'ús. Es recomana reservar la ploma/xeringa precarregada per a pacients amb les indicacions de la FT.
FITXA TÈCNICA	https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/08492001/FT_08492001.html