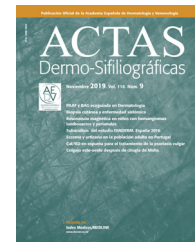
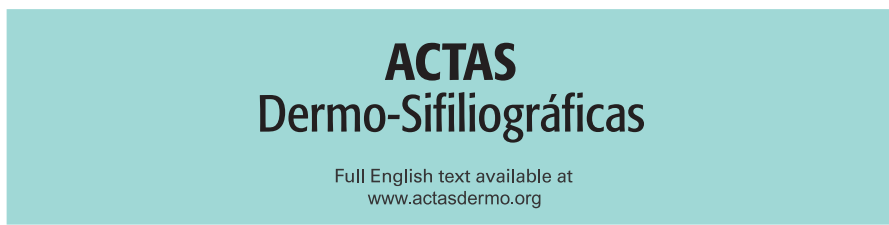




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Guía práctica de las nuevas alternativas terapéuticas frente a SARS-CoV-2 en pacientes con inmunomoduladores de uso frecuente en dermatología

M. Viedma-Martínez*, G. Gallo-Pineda y D. Jiménez-Gallo

Servicio de Dermatología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

Recibido el 25 de junio de 2022; aceptado el 13 de julio de 2022

PALABRAS CLAVE
COVID;
Inmunosupresores;
Paxlovid

KEYWORDS
COVID;
Immunosuppressants;
Paxlovid

Resumen En dermatología es frecuente el uso de inmunosupresores e inmunomoduladores, algunos de los cuales pueden predisponer al desarrollo de enfermedad grave por SARS-CoV-2. Las nuevas terapias antivirales frente al SARS-CoV-2 han demostrado reducir la progresión a neumonía por COVID-19 grave en pacientes susceptibles. El pasado 23 de mayo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó la última actualización sobre los criterios para la priorización en el acceso precoz a estos fármacos debido a su limitada disponibilidad. En esta guía práctica revisamos los pacientes dermatológicos que en caso de contraer COVID-19 leve-moderada pueden beneficiarse de los nuevos antivirales, así como su indicación.
© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Practical Guide to New Treatments for SARS-CoV-2 Infection in Dermatology Patients Being Treated With Common Immunomodulators

Abstract Immunosuppressants and immunomodulators are widely used in dermatology. Some of these drugs, however, can increase the risk of severe COVID-19. New antivirals against SARS-CoV-2 have been shown to reduce progression to COVID-19 pneumonia in susceptible patients, but their availability is limited. On May 23, 2022, the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS) updated its priority eligibility criteria for SARS-CoV-2 antiviral therapy. In this practical guide, we review the indications for these new drugs and provide guidance on which patients with mild to moderate COVID might benefit from their use in dermatology.
© 2022 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: myriamdermatologiacadiz@gmail.com (M. Viedma-Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.07.020>

0001-7310/© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M. Viedma-Martínez, G. Gallo-Pineda and D. Jiménez-Gallo, Guía práctica de las nuevas alternativas terapéuticas frente a SARS-CoV-2 en pacientes con inmunomoduladores de uso frecuente en dermatología, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.07.020>

Actualmente existen varias alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. El pasado 23 de mayo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó la última actualización sobre los criterios para la priorización en el acceso precoz a estos fármacos debido a su limitada disponibilidad¹. En

Tabla 1 Fármacos inmunomoduladores de interés en dermatología clasificados por riesgo según la AEMPS

Alto riesgo	<p>Tratamiento en los 30 días previos con corticoides orales (prednisolona) según los siguientes esquemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis ≥ 10 mg/día durante más de 4 semanas consecutivas ● Dosis ≥ 20 mg/día durante 10 o más días consecutivos ● Dosis ≥ 40 mg/día durante más de 7 días consecutivos <p>Tratamiento en los 3 meses previos con fármacos inmunomoduladores no biológico, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Metotrexato oral o subcutáneo a dosis > 20 mg/semana o > 15 mg/m²/semana ● 6-mercaptopurina a dosis $> 1,5$ mg/kg/día ● Azatioprina a dosis > 3 mg/kg/día ● Ciclosporina ● Micofenolato ● Tacrolimus ● Sirolimus ● Everolimus <p>Tratamiento en los 3 meses previos (6 meses en caso de anti-CD20) con alguno de los siguientes inmunomoduladores biológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anticuerpos monoclonales anti-CD20: rituximab ● Anticuerpos monoclonales anti-CCR4: mogamulizumab ● Proteínas de fusión supresoras de linfocitos T: abatacept ● Inhibidores de la interleucina 1: anakinra, canakinumab y riloncept ● Anticuerpos monoclonales anti-CD52: alemtuzumab ● Inhibidores de la proteína quinasa: imatinib ● Inhibidores de la familia janus quinasa (JAK): tofacitinib, baricitinib, upadacitinib
Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> ● Inhibidores de puntos de control inmunitario: pembrolizumab, nivolumab, avelumab, cemiplimab ● Terapia dirigida: dabrafenib-trametinib, vemurafenib-cobimetinib, encorafenib-binimetinib ● Inhibidores de la vía del erizo: vismodegib, sonidegib

Tabla 2 Fármacos inmunomoduladores de interés en dermatología sobre los que la AEMPS no se ha pronunciado

Fármacos inmunomoduladores	Diana
Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab	TNF α
Dupilumab	Interleucina-4/13
Tocilizumab	Interleucina-6
Ustekinumab	Interleucina-12/23
Ixekizumab, secukinumab, brodalumab	Interleucina-17
Guselkumab, tildrakizumab, risankizumab	Interleucina-23
Omalizumab	Inmunoglobulina E
Apremilast	Fosfodiesterasa 4

esta guía práctica revisamos los pacientes dermatológicos con COVID leve-moderada que pueden beneficiarse de los nuevos antivirales, así como su indicación.

En dermatología es frecuente el uso de inmunosupresores e inmunomoduladores, algunos de los cuales pueden predisponer al desarrollo de enfermedad grave por SARS-CoV-2^{2,3}. Las nuevas terapias antivirales han demostrado reducir la progresión a COVID grave en pacientes con inmunomoduladores de alto riesgo⁴. Dentro de los inmunomoduladores de uso frecuente en dermatología, la AEMPS considera de alto riesgo los siguientes (tabla 1): corticoides orales a altas dosis o durante tiempo prolongado; tratamiento en los 3 meses previos con inmunosupresores clásicos; y tratamiento en los 3 meses previos con inmunomoduladores biológicos seleccionados (en los 6 meses previos en el caso de los anti-CD20). Por otro lado, la AEMPS no indica las nuevas terapias antivirales en pacientes que hayan recibido inhibidores de puntos de control inmunitario u otros tratamientos oncológicos que no condicionen aumento del riesgo de infección, como la terapia diana en melanoma o los inhibidores de la vía del erizo (tabla 1). Por último, existe un amplio grupo de inmunomoduladores de uso habitual en dermatología sobre los que la AEMPS no se ha posicionado (tabla 2). La evidencia científica respecto a la seguridad de estos fármacos en pacientes con COVID es escasa. Los casos publicados no parecen alertar sobre un incremento del riesgo de progresión a COVID grave. De hecho, en algunos artículos incluso se plantea el uso de alguno de estos fármacos como tratamiento para la COVID, pudiendo ayudar a controlar la tormenta de citocinas desencadenada por el virus^{5,6}.

En relación con las nuevas alternativas terapéuticas frente al SARS-CoV-2, en estos momentos existen dos grupos de fármacos (tabla 3): antivirales y anticuerpos monoclonales. Dentro de los antivirales se encuentran nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid[®]), remdesivir (Veklury[®]) y molnupiravir (Lagevrio[®]), que actúan inhibiendo enzimas fundamentales en la replicación viral⁷⁻⁹. Entre los anticuerpos monoclonales se encuentran casirivimab/imdevimab (Ronapreve[®]) y sotrovimab (Xevudy[®]), que actúan uniéndose a diferentes epítomos del antígeno S del SARS-CoV-2, lo que evita la entrada del virus en las células humanas^{4,10}. El uso de estos fármacos está indicado en todos aquellos pacientes con COVID-19 leve-moderada que no requieren ingreso

Tabla 3 Nuevas alternativas terapéuticas frente a la infección SARS-CoV-2

Fármaco	Tipo	Intervalo de acción	Vía de administración	Posología
Nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid®	Antiviral	Primeros 5 días	Oral	300 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir cada 12 h, 5 días
Remdesivir Veklury®	Antiviral	Primeros 7 días	Intravenosa	Día 1: 200 mg Días 2 y 3: 100 mg
Molnupiravir Lagevrio®	Antiviral	Primeros 5 días	Oral	800 mg cada 12 h, 5 días
Casirivimab/imdevimab Ronapreve®	Anticuerpo monoclonal	Primeros 7 días	Intravenosa o subcutánea	600 mg casirivimab + 600 mg imdevimab, dosis única
Sotrovimab Xevudy®	Anticuerpo monoclonal	Primeros 5 días	Intravenosa	500 mg, dosis única

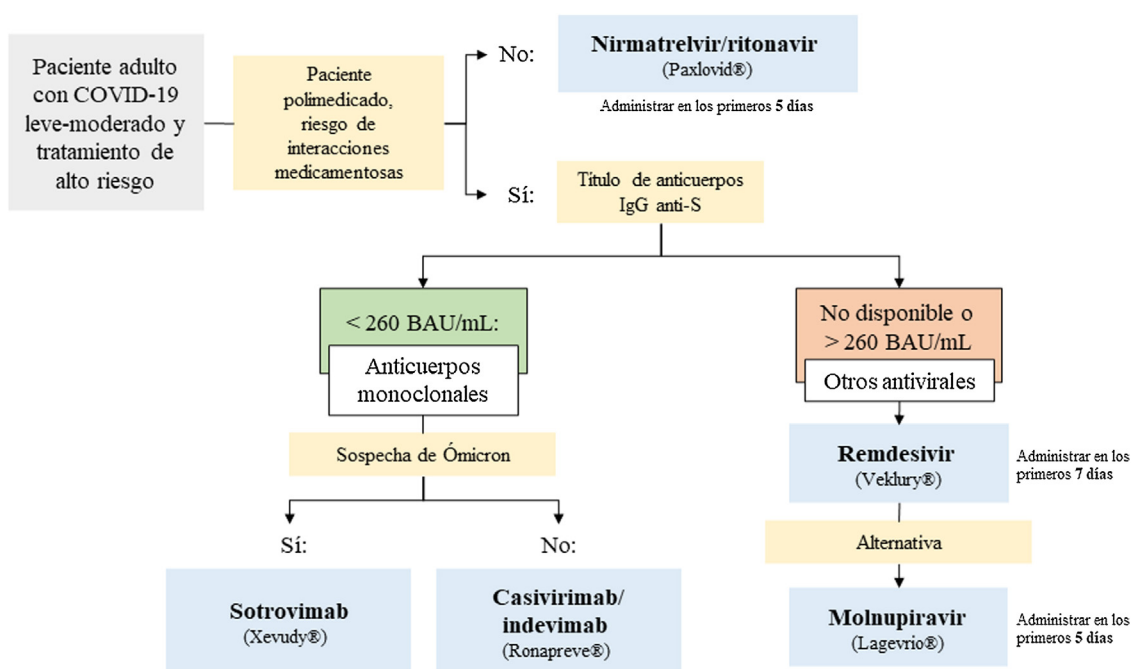


Figura 1 Algoritmo terapéutico de los nuevos antivirales frente a SARS-CoV-2 en pacientes adultos (modificado de la AEMPS).

hospitalario y que están en tratamiento con algún inmunomodulador de alto riesgo de los nombrados, independientemente de su estado de vacunación.

En pacientes adultos (fig. 1), la AEMPS recomienda como primera opción terapéutica nirmatrelvir/ritonavir en pauta de 5 días debido a su eficacia y su sencilla prescripción y acceso. La principal contraindicación de este combo son las interacciones medicamentosas, ya que ritonavir es un fuerte inhibidor del citocromo CYP3A⁷. En pacientes en los que esté contraindicado nirmatrelvir/ritonavir (tabla 4), la elección del fármaco depende del título de IgG frente al antígeno S del SARS-CoV-2: son de elección los anticuerpos monoclonales en pacientes con títulos < 260 BAU/mL, mientras que los antivirales se reservan para pacientes con títulos > 260 BAU/mL o con serología no disponible. La elección del anticuerpo monoclonal depende de la variante del SARS-CoV-2 sospechada: se emplea casirivimab/imdevimab

siempre que no se sospeche la variante ómicron, en cuyo caso es preferible el uso de sotrovimab, el único anticuerpo monoclonal que ha demostrado actividad neutralizante in vitro frente a esta variante¹¹. Con relación a la elección del antiviral, se hace uso de remdesivir, y si no estuviese disponible, se puede emplear como alternativa molnupiravir (fármaco no autorizado que cuenta con recomendación de uso del Comité de Medicamentos de Uso Humano). Tanto los anticuerpos monoclonales como los antivirales deben ser iniciados en los 5-7 días siguientes al comienzo de los síntomas.

En pacientes pediátricos (fig. 2), entendidos como aquellos menores de 12 años y de menos de 40 kg de peso, la opción terapéutica elegible es remdesivir. En caso de agravamiento a pesar de remdesivir, debe valorarse la utilización de líneas terapéuticas diferentes de los anticuerpos monoclonales.

Tabla 4 Interacciones medicamentosas con Paxlovid® (modificado de la ficha técnica)

Principios activos que contraindican el tratamiento con Paxlovid®

Ácido fusídico	Diazepam	Hierba de San Juan	Propoxifeno
Alfuzosina	Dihidroergotamina	Lomitapida	Quetiapina
Amiodarona	Dronedarona	Lovastatina	Quinidina
Astemizol	Encainida	Lurasidona	Ranolazina
Avanafil	Ergonovina	Metilergonovina	Rifampicina
Bepiril	Ergotamina	Midazolam oral	Sildenafil
Carbamazepina	Estazolam	Neratinib	Simvastatina
Cisaprida	Fenitoína	Petidina	Terfenadina
Clorazepato	Fenobarbital	Pimozida	Triazolam
Clozapina	Flecainida	Piroxicam	Vardenafil
Colchicina	Flurazepam	Propafenona	Venetoclax

Principios activos que requieren vigilancia estrecha

Abemaciclib	Delamanid	Itraconazol	Risperidona
Afatinib	Dexametasona	Ketoconazol	Rivaroxabán
Alprazolam	Desipramina	Lamotrigina	Rosuvastatina
Amitriptilina	Digoxina	Levotiroxina	Salmeterol
Amlodipino	Diltiazem	Loratadina	Sertralina
Anfetamina	Divalproex	Maraviroc	Sulfametoxazol/ Trimetoprima
Apalutamida	Efavirenz	Metadona	Tacrolimus
Atorvastatina	Encorafenib	Midazolam parenteral	Tadalafilo
Atovacuona	Eritromicina	Morfina	Teofilina
Bedaquilina	Etinilestradiol	Nifedipino	Tioridazina
Bosentán	Everolimus	Nilotinib	Triamcinolona
Budesonida	Fentanilo	Norbuprenorfina	Vinblastina
Buprenorfina	Fexofenadina	Nortriptilina	Vincristina
Bupropion	Fluoxetina	Paroxetina	Vorapaxar
Buspirona	Fostamatinib	Prednisolona	Voriconazol
Ceritinib	Glecaprevir/Pibrentasvir	Propionato fluticasona	Warfarina
Ciclosporina	Haloperidol	Raltegravir	Zidovudina
Claritromicina	Ibrutinib	Rifabutina	Zolpidem
Dasatinib	Imipramina	Riociguat	

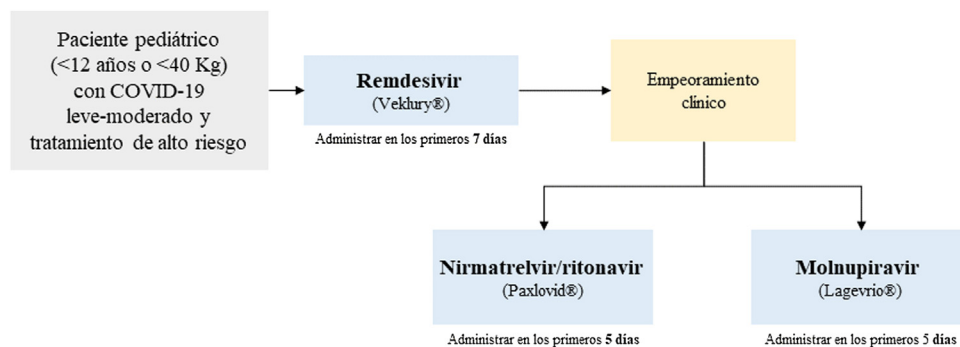


Figura 2 Algoritmo terapéutico de los nuevos antivirales frente a SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos (modificado de la AEMPS).

En conclusión, los inmunomoduladores suponen un pilar en la base del tratamiento de muchos pacientes en dermatología, donde la patología inflamatoria y autoinmune es muy frecuente. El dermatólogo responsable debe conocer la situación actual sobre las terapias frente a infecciones por SARS-CoV-2, ya que algunos de sus pacientes pueden encontrarse en una situación de alto riesgo. Esperamos que esta guía suponga una ayuda en esta tarea.

Financiación

Los autores declaran que no hubo financiación de ninguna entidad en esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022 [consultado 5 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
2. Price K, Frew J, Hsiao J, Shi V. COVID-19 and immunomodulator/immunosuppressant use in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:e173–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.046>.
3. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis*. 2021;72:340–50, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa863>.
4. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385:1941–50, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2107934>.
5. Cafarotti S. Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus-2 Infection and Patients With Lung Cancer: The Potential Role of Interleukin-17 Target Therapy. *J Thorac Oncol*. 2020;15:e101–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.015>.
6. Bulat V, Situm M, Azdajic M, Likic R. Potential role of IL-17 blocking agents in the treatment of severe COVID-19? *Br J Clin Pharmacol*. 2020;87:1578–81, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14437>.
7. Lamb Y. Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval. *Drugs*. 2022;82:585–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-022-01692-5>.
8. Moreno S, Alcázar-Navarrete B, Dueñas C, González del Castillo J, Olalla J, Antela A. Use of Antivirals in SARS-CoV-2 Infection Critical Review of the Role of Remdesivir. *Drug Des Devel Ther*. 2022;Volume16:827–41, <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s356951>.
9. Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, Khan SA, Alaqel SI, Alshammari MK, et al. Discovery Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules*. 2021;26:5795, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26195795>.
10. Deeks E. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs*. 2021;81:2047–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-021-01620-z>.
11. Brehm TT, Pfefferle S, von Possel R, Karolyi M, Zoufaly A, Wichmann D, et al. Clinical efficacy and in vitro neutralization capacity of monoclonal antibodies for SARS-CoV-2 delta and omicron variants. *J Med Virol*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.27916>, 10.1002/jmv.27916.