



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.

Estado actual de los tratamientos para la COVID-19

Mariona Nadal Llovera^{a,*} y Montse Cols Jiménez^b

^aResponsable de Farmacia. Àmbit d'Atenció Primària Girona: Institut Català de la Salut Girona. España.

^bResponsable de Farmacia de Atención Primaria. Serveis de Salut Integrats Baix Empordà. Girona. España.

*Correo electrónico: mnadall.girona.ics@gencat.cat

Puntos para una lectura rápida

- Actualmente, las evidencias disponibles para el manejo de los pacientes afectados por COVID-19 son limitadas.
- En pacientes con infección o sospecha de infección por coronavirus SARS-CoV-2 hay que hacer tratamiento sintomático, asociado a la intensificación de las medidas de higiene y la hidratación.
- Los tratamientos específicos para la COVID-19 requieren confirmación diagnóstica de neumonía moderada-grave y confirmación de infección por coronavirus SARS-CoV-2 por PCR o test rápido.
- Los medicamentos recomendados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios actualmente para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 son: remdesivir, tocilizumab y dexametasona (el único con el que se ha constatado reducción de la mortalidad).
- Remdesivir es el único medicamento autorizado en Europa para esta indicación con base en los resultados de un ensayo que mostraba una mejoría clínica ligeramente más rápida pero solo en pacientes que requerían oxígeno suplementario; resultados recientes que indican poco o ningún efecto sobre la mortalidad general en el paciente con COVID-19 hospitalizado añaden mayor incertidumbre sobre su utilización.
- Durante los últimos meses hemos visto caer los fármacos que han sido pieza clave del tratamiento en nuestro país: primero fue lopinavir/ritonavir y más tarde le siguió la hidroxicloroquina; la evidencia sobre ambos fármacos ofrece dudas razonables de su efecto sobre la supervivencia, lo que ha justificado su retirada de los protocolos de los centros hospitalarios.
- En los pacientes ingresados se recomienda realizar profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular, siempre que no haya contraindicación.
- El tratamiento antibiótico está recomendado solo si se sospecha de sobreinfección o coinfección bacteriana.
- En el momento actual, toda la prescripción de COVID-19 es experimental, lo que requiere explicar claramente el desafío de equilibrar el daño y el beneficio para nuestros pacientes; la pandemia de COVID-19 es una oportunidad para mejorar la educación sanitaria de la población y enfatizar los principios del uso adecuado de los medicamentos para garantizar que se utilicen de manera segura y eficaz.

Palabras clave: COVID • SARS-CoV-2 • Tratamientos • Eficacia • Seguridad • Evidencia.

Introducción

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, China. Posteriormente, la infección se extendió rápidamente por todo el mundo, lo que se tradujo en una pandemia mundial. El coronavirus se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la enfermedad que causa es la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El espectro de COVID-19 en adultos varía desde una infección asintomática hasta síntomas leves del tracto respiratorio y

neumonía grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica¹.

Los pacientes con COVID-19 generalmente experimentan primero una enfermedad de tipo viral con síntomas que van desde una infección leve del tracto respiratorio superior (p. ej., faringitis, rinorrea) hasta una infección del tracto respiratorio inferior (p. ej., tos, fiebre), síntomas similares a los de la gripe (p. ej., fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgias) o gastroenteritis (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). También puede producirse pérdida del gusto y del olfato, y la pérdida olfativa se informa típicamente en las primeras

etapas de la enfermedad. La disnea, si se desarrolla, tiende a ocurrir en la mayoría de los pacientes entre 4 y 8 días desde el inicio de los síntomas, aunque puede ocurrir tras 10 días. En pacientes con síntomas menos típicos, como rinorrea aislada o dolor de cabeza, la probabilidad de enfermedad debido a COVID-19 debe tener en cuenta la prevalencia local de la enfermedad. Aunque incluso en lugares con una alta prevalencia de COVID-19, se debe considerar la posibilidad de otras etiologías de síntomas. La enfermedad grave se caracteriza por hipoxia (saturación de $O_2 \leq 94\%$) o necesidad de oxigenación o soporte ventilatorio¹. Los síntomas asociados con la COVID-19 se resumen en la tabla 1.

Desde que el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara una pandemia por la COVID-19², se observa un crecimiento exponencial de contagios. En España³ se han notificado, hasta el momento (9/12/20), un total de 1 720 056 casos confirmados de COVID-19 y 47 344 fallecidos; han precisado hospitalización 199 088 e ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) 16 928 pacientes. A nivel mundial, los contagios rondan los 69 millones, mientras las muertes superan 1,5 millones, con EE. UU. a la cabeza².

Para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, por el momento se dispone de escasos ensayos clínicos controlados concluyentes que permitan realizar recomendaciones basadas en la evidencia. Se están llevando a cabo numerosos estudios que se publican, en ocasiones en revistas científicas, pero a menudo mediante comunicaciones, en pruebas previas

a la publicación o, incluso, en comunicaciones libres en forma de notas de prensa o en redes sociales. En este contexto, la toma de decisiones debe seguir las recomendaciones de las autoridades sanitarias, basadas en la evidencia disponible.

El objetivo de este artículo es resumir las recomendaciones para el manejo y tratamiento farmacológico de los pacientes con infección por coronavirus SARS-CoV-2, teniendo en cuenta el contexto de incertidumbre terapéutica de la enfermedad.

En el entorno actual de incertidumbre en el uso de los tratamientos, es clave notificar las sospechas de reacciones adversas relacionadas con los medicamentos que se están utilizando, así como consultar las notificaciones que se hayan realizado en los centros de farmacovigilancia. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publica periódicamente un resumen de las sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos para la COVID-19.

Finalmente, en esta situación de cambio constante, las recomendaciones de este artículo quedan sujetas a la publicación de nuevas evidencias y a las modificaciones de los protocolos de las organizaciones sanitarias.

Tratamientos utilizados^{1,4-6}

Tratamiento sintomático

Los síntomas de COVID-19 pueden superponerse con los de muchas afecciones comunes, por lo que es importante considerar otras posibles etiologías de los síntomas, incluidas otras infecciones respiratorias (p. ej., gripe, faringitis estreptocócica, neumonía adquirida en la comunidad), insuficiencia cardíaca congestiva, asma o exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o incluso ansiedad¹.

En pacientes con infección o sospecha de infección por SARS-CoV-2, hay que hacer tratamiento sintomático, asociado a la intensificación de las medidas de higiene e hidratación. El tratamiento sintomático incluye antipiréticos y analgésicos para la fiebre, mialgias y los dolores de cabeza. Es de uso preferente el *paracetamol*, ya que presenta un perfil de seguridad mejor que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en cuanto a riesgo cardiovascular, hemorrágico y renal, especialmente en personas de edad avanzada o multimorbilidad. En la tabla 2 se puede consultar la posología recomendada⁵.

En cuanto al uso de *ibuprofeno* y otros AINE y su relación con el empeoramiento de la afectación por coronavirus, existen informes anecdóticos de unos pocos pacientes jóvenes que recibieron AINE al principio del curso de la infección y experimentaron una enfermedad grave que causó pre-ocupación por los posibles efectos negativos de los AINE⁶. Los datos clínicos o poblacionales sobre el riesgo de los AINE son limitados. Las agencias reguladoras de medica-

TABLA 1. Síntomas asociados con la COVID-19¹

Fiebre
Tos
Disnea (nueva o que empeora con respecto al valor inicial)
Anosmia u otras anomalías del olfato
Ageusia u otras alteraciones del gusto
Dolor de garganta
Mialgias
Escalofríos
Dolor de cabeza
Rinorrea y/o congestión nasal
Náuseas/vómitos
Diarrea
Fatiga
Confusión
Dolor o presión en el pecho

La mayoría de los pacientes con COVID-19 confirmada tienen fiebre y/o síntomas de enfermedad respiratoria aguda. Sin embargo, se han asociado otros síntomas con COVID-19; esta lista no incluye todos los síntomas informados. Estos síntomas tampoco son específicos de COVID-19 y el valor predictivo de un solo síntoma en el diagnóstico de COVID-19 es incierto.

TABLA 2. Posología del paracetamol⁵

Población	Posología
Adultos	500 mg-1 g cada 8-6 horas No superar la dosis de 4 g en 24 horas
Insuficiencia renal o hepática Consumo habitual de alcohol	Reducir las dosis o espaciar la administración cada 8 horas No superar la dosis de 2 g en 24 horas
Población de edad avanzada	Reducir la dosis del adulto en un 25%

mentos (p. ej., la European Medicines Agency (EMA)⁷ y la AEMPS⁸), así como otros organismos como la OMS⁹ o los United States National Institutes of Health (NIH)¹⁰, no recomiendan que se eviten los AINE cuando estén clínicamente indicados si se emplean de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica, a las dosis recomendadas y durante periodos breves. No hay que suspender los AINE en pacientes que los toman de forma crónica por otras afecciones, a menos que existan otras razones para detenerlos (p. ej. lesión renal, hemorragia gastrointestinal)⁶.

La tos persistente, que interfiere en el sueño o causa malestar, puede tratarse con un antitusígeno de venta libre en farmacias tipo *dextrometorfano*⁶.

Se están evaluando varias terapias, pero ninguna tiene una función comprobada para la enfermedad no grave. Ninguno de los tratamientos descritos a continuación debe prescribirse en un entorno ambulatorio fuera de un ensayo clínico; los datos son limitados y preocupa la posible toxicidad en un entorno no supervisado¹.

Remdesivir

Es un antiviral análogo de nucleótido que retrasa la replicación del ARN viral. Fue desarrollado para tratar las infecciones por el virus del Ébola y de Marburg y ha mostrado actividad frente a otros virus con ARN monocatenario, como los coronavirus⁵.

En España, desde el 20 de mayo está abierto el acceso a remdesivir como uso compasivo para el tratamiento de pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 y enfermedad grave⁵. El 3 de julio, la Comisión Europea *autorizó de forma condicional* el remdesivir para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes (≥ 12 años y de al menos 40 kg) que presenten neumonía y que requieran oxígeno suplementario de bajo flujo¹¹. Posteriormente, el Ministerio de Sanidad¹² recomendó priorizar el uso de remdesivir para tratamientos con una duración máxima de 5 días, en pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 según los criterios establecidos en la tabla 3.

Actualmente, la evidencia disponible sobre su *eficacia* es limitada y presenta una alta incertidumbre; además, parte de

los datos de eficacia de los ensayos clínicos, por ejemplo, la evaluación virológica, serán proporcionados con posterioridad a su autorización¹².

Con la limitada evidencia disponible, parece que los pacientes que presentan mejores resultados son los pacientes hospitalizados que requieren oxigenoterapia de bajo flujo. Los datos actuales no muestran beneficio en pacientes que han progresado en su enfermedad con requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva o invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Para estos pacientes, las opciones deberían limitarse a su inclusión en ensayos clínicos. Además, los resultados del tratamiento durante 5 días parecen más favorables que los del tratamiento de 10 días y esto puede representar una inconsistencia fisiopatológica. Estos hechos deben considerarse para establecer tanto los criterios de selección y de seguimiento del tratamiento como para establecer el valor añadido del medicamento y la necesidad de un seguimiento de los resultados y de su efectividad en la práctica real¹².

En fecha de 2 de diciembre se ha presentado una prepublicación de los resultados intermedios del estudio SOLIDARITY, coordinado por la OMS. Se trata de un estudio multicéntrico en el que participaron 30 países, 405 hospitales y en el que fueron distribuidos aleatoriamente 11 266 pacientes hospitalizados por COVID-19. Dicho estudio concluye que los regímenes de remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferón parecen tener poco o ningún efecto sobre la enfermedad, como indica el nulo efecto sobre la mortalidad general (variable recomendada por la OMS, mortalidad a los 28 días), el inicio de la ventilación y la duración de la estancia hospitalaria¹³.

Al cierre de nuestra publicación, no podemos concluir si estos resultados pueden conllevar un cambio de escenario en relación con el uso de remdesivir.

En términos de *seguridad*, es un medicamento con un perfil no bien caracterizado aún. La principal reacción adversa es la hipotensión infusional. Otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, etc.)⁴.

La autorización de comercialización europea de remdesivir es condicional; es decir, se concedió sobre la base de datos insuficientes para obtener una autorización "clásica", pero que la hace plausible. Las incertidumbres sobre su seguridad (v. tabla 4) son grandes y a la empresa que lo comercializa se le ha solicitado que proporcione datos adicionales¹⁴. Muestra de esta incertidumbre es que, en octubre de 2020, el comité de seguridad de la EMA (PRAC) ha iniciado una revisión para evaluar los informes de lesión renal aguda de pacientes con COVID-19 en los que se había administrado¹⁵.

Actualmente el *acceso* se hace a través de la vía de medicamentos en situaciones especiales (MSE), con unas condiciones de uso restringidas. Además, la disponibilidad actual del medicamento es muy limitada¹².

TABLA 3. Fármacos para el tratamiento específico de pacientes adultos con neumonía moderada-grave por coronavirus SARS-CoV-2 confirmada⁵. Cuadro clínico: neumonía moderada-grave (alteración radiológica con infiltrados pulmonares y SaO₂ < 95%)

Fármaco* (H)	Posología	Consentimiento	Comentarios
Remdesivir	Dosis de carga de 200 mg i.v. el primer día, seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día i.v. a partir del día 2 Duración recomendada de 5 días	Medicamento autorizado en Europa, pendiente de precio y financiación. Requiere consentimiento informado. Acceso vía MSE o por ensayo clínico	Para su administración deben cumplir todos los criterios siguientes ¹² : 1. Infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que lleven un máximo de 7 días de síntomas 2. Necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo (gafas nasales o mascarilla simple) 3. Enfermedad definida con un mínimo de dos de los siguientes criterios: • Frecuencia respiratoria \geq 24 rpm • SpO ₂ \leq 94% en aire ambiente – Cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO ₂ /FiO ₂) < 300 mmHg Los criterios de exclusión propuestos por la AEMPS son ¹² : FG < 30 ml/min, hemodiálisis, diálisis peritoneal; ALT/AST \geq 5 veces el LSN; ventilación de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva o ECMO; dos ionotrópicos para mantener tensión arterial; fallo multiorgánico; embarazadas y lactantes ⁸
Tocilizumab^a	Iniciar en aquellas fases de la enfermedad donde frenar la cascada inflamatoria tenga efecto sobre la necesidad de ventilación (ver los comentarios con los criterios de uso) Dosis según peso: \geq 75 kg dosis única de 600 mg <75 kg dosis única de 400 mg [Si durante las 12-24 horas después de la primera dosis no se observa mejora en criterios gasométricos, se puede valorar la administración de una segunda infusión]	Medicamento fuera de indicación. Requiere consentimiento informado. Acceso a través del circuito habitual. No requiere solicitud vía MSE. Registro en historia clínica	Para su administración se deben cumplir los tres criterios: 1. Presencia de infiltrados pulmonares bilaterales o empeoramiento radiológico y/o gasométrico en 24 horas en enfermos ingresados** 2. Hhixoxemia, definida como PaO ₂ /FiO ₂ < 300, y 3. Al menos uno de estos parámetros inflamatorios: IL6 \geq 40 ng/L (o PCR \geq 100 mg/L), dímero-D \geq 1000 ng/ml o ferritina \geq 700 ng/ml Los criterios de exclusión propuestos por la AEMPS son: AST/ALT > 10 veces el LSN; neutrófilos < 500 células/mm ³ ; plaquetas < 50000 células/mm ³ ; sepsis documentada por otros patógenos diferentes a la COVID-19; comorbilidades de mal pronóstico; diverticulitis complicada o perforación intestinal e infección cutánea en curso
Dexametasona^{a,*}	Dosis de 6 mg/día por vía oral o i.v. Duración recomendada de 10 días (valorar suspender antes si alta hospitalaria)	Medicamento fuera de indicación. Requiere consentimiento informado. No requiere solicitud vía MSE. Registro en historia clínica En España, en algunas presentaciones de dexametasona está indicada para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes (de al menos 12 años de edad con un peso corporal de al menos 40 kg) que requieren terapia de oxígeno	Para su administración se deben cumplir los siguientes criterios: 1. Pacientes graves con inicio de los síntomas > 7 días que requieran oxígeno suplementario, ventilación mecánica o ECMO 2. No utilizar en pacientes que no requieren oxigenoterapia ni durante los primeros 7 días desde el inicio de la sintomatología

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; H: dispensación ámbito hospitalario; LSN: límite superior de la normalidad; MSE: medicamentos en situaciones especiales.

*Antibioterapia solo si se sospecha sobreinfección bacteriana. Se recomienda la utilización de betalactámicos, salvo en caso de sospecha o confirmación de infección por otros gérmenes donde se pueden utilizar otros antibióticos.

**Tocilizumab: Si el enfermo viene directamente de urgencias y tiene infiltrados, PAFI < 300 y cumple los criterios del punto 3, no hace falta esperar más.

⁸El acceso de remdesivir durante el embarazo y para los menores de 12 años, que no cumplen los criterios definidos en el protocolo farmacoclinico, se realiza a través de un programa específico de uso compasivo.

^aSi no se dispone de dexametasona, considerar el uso de metilprednisolona 32 mg/día o prednisona 40 mg/día.

⁵Los datos sobre la administración conjunta de tocilizumab y dexametasona son escasos; ambos fármacos se administran con el objetivo de reducir la respuesta inflamatoria.

TABLA 4. Seguridad del remdesivir¹⁴

Hipersensibilidad	Desde su comercialización en los EE.UU. (primavera de 2020) se han notificado reacciones de hipersensibilidad durante la infusión. Los síntomas incluyen hipotensión o hipertensión arterial, taquicardia o bradicardia, fiebre, sudoración excesiva, dificultad para respirar e hipoxia, edema, daño cutáneo, náuseas y vómitos
Toxicidad hepática	Se incluye en el plan de gestión de riesgos elaborado por el laboratorio y la EMA Durante la evaluación clínica, se produjeron eventos adversos hepáticos graves en pacientes, pero siempre en el contexto de un empeoramiento de la enfermedad COVID-19 y el uso de otros fármacos que tienen efectos adversos hepáticos No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática, lo que requiere un control aún más estrecho de la función hepática en estos pacientes
Toxicidad renal	Se incluye en el plan de gestión de riesgos elaborado por el laboratorio y la EMA. Esta toxicidad se ha demostrado en estudios con animales Durante la evaluación clínica, los eventos adversos renales graves ocurrieron en un contexto de empeoramiento de la enfermedad por COVID-19 y el uso de otros medicamentos con reacciones adversas renales La especialidad comercializada contiene un excipiente, la excreción del cual es principalmente renal y se acumula en la insuficiencia renal grave. Se desconocen las consecuencias de la acumulación de esta sustancia, se debe considerar la toxicidad renal. En octubre de 2020, el comité de seguridad de la EMA (PRAC) ha empezado una revisión de la seguridad para evaluar los informes de lesión renal aguda ¹⁵
Toxicidad cardíaca	A la dosis autorizada, no parece prolongar el intervalo QT del electrocardiograma (esta prolongación es un factor en las arritmias cardíacas graves) No se excluye un aumento de este intervalo en caso de disminución de la eliminación de remdesivir
Interacciones	No se han realizado estudios de interacción, por lo que se desconoce el potencial de interacciones <i>In vitro</i> es un sustrato para varias enzimas (esterasas, isoenzimas del citocromo P450, glicoproteína P). También es, según las enzimas, un inhibidor o un inductor enzimático. Esto predice un gran número de interacciones farmacocinéticas de fármacos Los estudios <i>in vitro</i> sugieren que los inhibidores e inductores potentes de las isoenzimas del citocromo P450 pueden afectar las concentraciones plasmáticas de remdesivir No se recomienda la administración concomitante de hidroxicloroquina o cloroquina debido a un posible antagonismo ¹⁶ ; tampoco con: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona e hipérico ¹²
Embarazo y lactancia	Más de 300 mujeres embarazadas lo han recibido a través de un programa de uso compasivo, pero hasta ahora no hay datos de seguridad disponibles. Los estudios en animales muestran que un metabolito de remdesivir se excreta en la leche materna ¹⁶
Niños < 12 años	No hay datos procedentes de ensayos clínicos, y los datos disponibles son limitados ¹²

En *resumen*, como ocurre con cualquier medicamento nuevo y más aún con los autorizados por autorización de comercialización condicional, existen muchas incógnitas en torno al remdesivir. Se relacionan tanto con sus efectos adversos como con su efectividad más allá de la de un placebo, lo que requiere precaución. Los resultados incompletos y frágiles de un único ensayo han mostrado una mejoría clínica algo más rápida con remdesivir, pero solo en pacientes cuya afección justifica el uso de oxígeno. En el estado actual del conocimiento y fuera del marco de la investigación clínica, el tratamiento con remdesivir no está justificado en pacientes cuya condición no justifique un aporte de oxígeno, ni en los pacientes más gravemente afectados, cuya condición justifica la ventilación invasiva¹⁴.

Sin embargo, la publicación reciente de los resultados intermedios del estudio SOLIDARITY¹³ –sin efecto sobre los pacientes hospitalizados con COVID-19– puede conllevar un cambio de escenario en relación con su uso.

En la última actualización de la Guía de la OMS no se recomienda el uso de remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad. La EMA esta revisando los datos de eficacia y seguridad disponibles a fecha de hoy para determinar si deben haber cambios en las condiciones de autorización⁵.

Corticoides

En la COVID-19 se ha descrito un incremento de los marcadores de inflamación, que se han relacionado con un peor pronóstico y algunos pacientes evolucionan con un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Junto con los hallazgos radiológicos, histológicos y exudados inflamatorios compatibles con enfermedad inflamatoria pulmonar se propuso que los corticoides podrían tener un beneficio en la infección por SARS-CoV-2⁵.

En la infección por SARS-CoV-2, la evidencia sobre la *efectividad*⁵ del uso de corticoides es limitada.

El ensayo RECOVERY es un ensayo comparativo, realizado en el Reino Unido en marzo de 2020, para evaluar varios medicamentos en pacientes hospitalizados por COVID-19. El ensayo fue aleatorio; fueron asignados al azar a los diversos grupos: un grupo control (atención “estándar”) y cuatro grupos de pacientes que, además, recibieron uno de los cuatro tratamientos en evaluación: dexametasona, lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina y azitromicina. El ensayo fue financiado por organizaciones públicas y fundaciones privadas¹⁷. Se han presentado los resultados de la rama de *dexametasona*¹⁸. Respecto al grupo control (tratamiento estándar), se ha descrito una reducción de la mortalidad a los 28 días en los pacientes con ventilación mecánica y en

los que reciben oxigenoterapia cuando se inicia el tratamiento a partir de los 7 días desde el comienzo de los síntomas. Por el contrario, no se observó un beneficio entre los pacientes que no requirieron oxígeno ni soporte ventilatorio; hubo una tendencia no estadísticamente significativa hacia una mayor mortalidad⁶. Aunque este ensayo presenta algunas limitaciones metodológicas (abierto), es la primera evidencia proveniente de un ensayo clínico de un tratamiento en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 que demuestra una reducción de la mortalidad.

Además, un metaanálisis coordinado por la OMS¹⁹ ha analizado datos del subgrupo de pacientes con ventilación mecánica del ensayo RECOVERY junto con los datos de otros seis ensayos clínicos que han incluido pacientes críticos de COVID-19. Ha concluido que la administración de corticoides sistémicos, en comparación con la atención habitual o el placebo, se asocia a una mortalidad menor a los 28 días.

En otra revisión sistemática y metaanálisis²⁰ de ensayos aleatorizados que evaluaron intervenciones para COVID-19, los glucocorticoides fueron la única intervención para la cual hubo al menos una certeza moderada en una reducción de la mortalidad o riesgo de ventilación mecánica en comparación con la atención estándar.

La mayoría de los datos de eficacia de la *dexametasona* en estos metaanálisis proceden del ensayo RECOVERY¹⁸. Los científicos que diseñaron el ensayo eligieron la dexametasona porque conlleva un riesgo menor de retención de sodio y agua que *otros corticoides*¹⁷. Los datos sobre la eficacia de otros corticoides se limitan a ensayos más pequeños, varios de los cuales se interrumpieron antes de tiempo debido a los resultados del ensayo anterior. Aunque los datos que respaldan el uso de estas son más limitados, se han propuesto como alternativa a dosis equivalentes en caso de que la dexametasona no esté disponible (p. ej., *hidrocortisona* 150 mg, *metilprednisolona* 32 mg o *prednisona* 40 mg)⁶.

En cuanto a la *seguridad*, es importante tener en cuenta diferentes aspectos que limitan su utilización solo a partir de la semana del inicio de los síntomas, para pacientes graves o en progresión de requerimientos de oxígeno, a dosis reducidas y durante un tiempo limitado. Fuera de este contexto, el uso de corticoides podría conllevar riesgos de seguridad⁵.

Los pacientes graves que reciben glucocorticoides deben ser monitorizados para detectar posibles efectos adversos como hiperglucemia y mayor riesgo de infecciones (incluidas infecciones bacterianas y fúngicas). Las tasas de estas infecciones en enfermos con COVID-19 son inciertas; en el ensayo principal¹⁸ no se informaron efectos adversos (incluidas infecciones secundarias), lo que genera incertidumbre⁶.

Con la comunicación de estos resultados, la guía de la Infectious Diseases Society of America (IDSA)²¹ ha establecido una recomendación condicional del uso de los corticoides en pacientes hospitalizados con saturación de oxígeno igual

o menor del 94% que necesitan oxígeno adicional, ventilación mecánica o ECMO. En cambio, no los recomienda en los pacientes hospitalizados con COVID-19 sin hipoxemia.

De la misma forma, la guía de la OMS²² referente al uso de corticoides en pacientes con COVID-19 solo recomienda el uso de corticoides en pacientes críticos y graves.

La EMA²³ también ha avalado el uso de la dexametasona en pacientes adultos o adolescentes (a partir de los 12 años y con un peso mínimo de 40 kg) con COVID-19 con necesidades de oxígeno o de ventilación mecánica.

En España, la indicación está autorizada en algunas presentaciones.

La dexametasona puede tomarse por vía oral o administrarse en forma de inyección o infusión.

En todos los casos, la dosis recomendada es de 6 mg una vez al día durante un máximo de 10 días.

En *resumen*, los datos actuales indican que no se debe utilizar la dexametasona ni otros corticoides sistémicos para la prevención⁶ o el tratamiento de la COVID-19 en pacientes que no requieren oxigenoterapia ni durante los primeros 7 días desde el inicio de la sintomatología. Para pacientes graves con oxígeno suplementario, ventilación mecánica o ECMO y más de 7 días de evolución clínica, se recomienda considerar el uso de dexametasona⁵ (v. tabla 3).

Inhibidores de la vía de la interleucina

Los marcadores inflamatorios marcadamente elevados (p. ej., dímero D, ferritina) y las citocinas proinflamatorias elevadas [incluidas interleucinas (IL) 6 e IL-1] se asocian con COVID-19 crítica y mortal, y el bloqueo de la vía inflamatoria ha planteado la hipótesis de que previene la progresión de la enfermedad⁶.

La regulación al alza incontrolada de las células inmunes conduce a un aumento de citocinas proinflamatorias. Esto, a su vez, aumenta la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células inflamatorias en el parénquima pulmonar, lo que provoca una lesión pulmonar aguda y la consiguiente insuficiencia respiratoria²⁴.

En pacientes con COVID-19 grave existe una mortalidad significativa en la segunda semana de enfermedad, a pesar de que muchos estudios describen una caída progresiva en el recuento viral. Esto puede explicar parcialmente la falta de éxito con los antivirales. En esta situación, el daño impulsado por el sistema inmunológico, como el síndrome de liberación de citocinas, puede ser lo que está impulsando la mortalidad. Por lo tanto, el reconocimiento temprano y el inicio rápido de la inmunosupresión pueden beneficiar a estos pacientes²⁴.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal frente al receptor de IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citocinas⁴.

Se han publicado múltiples estudios observacionales y actualmente hay ensayos clínicos en curso referente a la *eficacia*⁵ de tocilizumab en pacientes con COVID-19.

Se ha difundido una prepublicación con los resultados del ensayo clínico COVACTA²⁵, en la cual no se ha alcanzado el objetivo del estudio con tocilizumab. Tocilizumab no mejora el estado clínico ni la mortalidad de los pacientes tratados respecto a placebo. La compañía farmacéutica ha sugerido que, a pesar de estos resultados, podrían existir beneficios potenciales en el tiempo de hospitalización, la necesidad de ingreso en la UCI y la permanencia en ella (variables secundarias exploratorias), que será necesario evaluar en los ensayos clínicos en curso.

Por otro lado, en una nota de prensa²⁶, la compañía farmacéutica también ha comunicado que, en el ensayo clínico EMPACTA, tocilizumab respecto a placebo reducía la necesidad de ventilación mecánica, aunque no disminuía la mortalidad.

Por lo tanto, de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos en curso, no se recomienda el uso sistemático de tocilizumab y su empleo debería limitarse en el contexto de ensayos clínicos o en pacientes que no están con ventilación mecánica o ECMO y que progresan a pesar del tratamiento con corticoides o que no son candidatos al tratamiento con corticoides⁵.

En pacientes con COVID existen pocos datos referentes a la *seguridad* de tocilizumab. Se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones secundarias²⁷ y se han notificado dos casos fatales de insuficiencia hepática aguda secundaria a la infección por el virus del herpes simple 1 en pacientes con COVID-19, después de la terapia con tocilizumab y corticoides²⁸.

Las reacciones adversas más graves identificadas en los pacientes tratados con tocilizumab fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia y/o trombocitopenia y riesgo de sangrado y daño hepático⁴.

Tocilizumab no ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país. El *acceso* a este medicamento, tanto para enfermedades crónicas no relacionadas con COVID-19 como para tratamientos relacionados con COVID-19, se realiza a través de los cauces habituales, por lo que no es necesaria su solicitud a través de MSE⁴.

En *resumen*, el tratamiento con tocilizumab (v. tabla 3) es el primero con el que se ha intentado frenar la fase inflamatoria de la infección por SARS-CoV-2 por lo que, en ausencia de los resultados de ensayos clínicos, es con el que más experiencia se cuenta.

La AEMPS recomienda que se adelante a aquellas fases de la enfermedad en las que resulta más probable que frenar la cascada inflamatoria tenga un efecto sobre la necesidad de ventilación⁴.

Se puede considerar la utilización de tocilizumab en pacientes que no están con ventilación mecánica o ECMO y que progresan a pesar del tratamiento con corticoides o en el caso que no sean candidatos a corticoides⁵.

Se han propuesto algunas *alternativas* al tratamiento con tocilizumab (v. tabla 5). No existe ninguna pauta recomendada en estos tratamientos para su utilización en pacientes con SARS-CoV-2. Las dosis recomendadas en adultos que se especifican se basan en criterios de seguridad y en datos de ensayos clínicos. Para todas estas moléculas se encuentran en marcha varios ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2. En una nota de prensa²⁹ de la compañía farmacéutica se han comunicado resultados negativos de un ensayo clínico con *sarilumab* en pacientes críticos y graves; debido a estos resultados, la empresa no prevé realizar otros ensayos clínicos⁵.

Se aconseja que el *acceso* a estos tratamientos se realice principalmente a través de ensayo clínico. Se puede solicitar *silituximab* y *ruxolitinib* como uso compasivo a través de la aplicación de la AEMPS de MSE. Para la utilización de *tocilizumab*, *sarilumab*, *anakinra* y *baricitinib* se deben seguir los circuitos habituales de los medicamentos utilizados fuera de sus indicaciones aprobadas (*off-label*)⁵.

Lopinavir-ritonavir

Es un inhibidor de la proteasa para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se postuló que podía tener actividad sobre las proteasas de los coronavirus y capacidad para inhibir la replicación viral. Inicialmente, la indicación del tratamiento para el SARS-CoV-2 se basó en la extrapolación de datos *in vitro* y su plausibilidad mecánica⁵. Aunque tiene actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2, lopinavir-ritonavir se une en gran medida a proteínas y no parece alcanzar niveles plasmáticos cercanos a la concentración efectiva media o 50 (CE50)⁶.

No han logrado demostrar la eficacia en varios ensayos clínicos, y las ramas de tratamiento con lopinavir/ritonavir de los ensayos clínicos SOLIDARITY³⁰ y RECOVERY^{31,32} se han detenido por falta de beneficio en la mortalidad en pacientes hospitalizados⁶.

El perfil de *seguridad* muestra efectos adversos frecuentes, principalmente gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, etc.), que pueden conllevar la interrupción del tratamiento, especialmente en pacientes frágiles o con comorbilidades importantes⁵. Entre las reacciones adversas frecuentes también pueden aparecer: alteraciones de la glucosa, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, ansiedad, cefalea, aumento de la tensión arterial, hepatitis, erupciones cutáneas, mialgias, pancreatitis, infección del tracto respiratorio superior, discrasias sanguíneas, etc.⁴.

Además, presenta muchas interacciones farmacológicas que, si bien son conocidas, pueden ser de difícil manejo en pacientes críticos o en polimedicados⁵.

En *resumen*, dada la falta de evidencia de eficacia y su perfil de seguridad, actualmente no se recomienda la utilización de lopinavir/ritonavir en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2⁵.

TABLA 5. Alternativas al tocilizumab⁵

Fármaco	Mecanismo de acción	Consentimiento	Dosis recomendada ^a
Sarilumab	Anticuerpo monoclonal frente al receptor de IL-6	Circuitos habituales de los medicamentos utilizados fuera de sus indicaciones aprobadas (<i>off-label</i>)	200 o 400 mg i.v. en una única infusión
Siltuximab	Anticuerpo monoclonal frente a las formas solubles de IL-6	Uso compasivo a través de la aplicación de la AEMPS de medicamentos en situaciones especiales (MSE)	11 mg/kg; si la PCR no disminuye, se puede realizar una segunda dosis a las 12 horas En función de los resultados de la PCR, se propone una tercera dosis 24 h después de haber recibido la segunda dosis. Si no se alcanza una reducción del 90% del valor de la PCR después de la tercera dosis se recomienda suspender
Anakinra	Antagonista del receptor de IL-1	Uso compasivo a través de la aplicación de la AEMPS de medicamentos en situaciones especiales (MSE)	400 mg/día (4 dosis i.v. de 100 mg cada 6 horas) un máximo de 15 días
Ruxolitinib	Inhibidor selectivo de la Janus quinasa	Circuitos habituales de los medicamentos utilizados fuera de sus indicaciones aprobadas (<i>off-label</i>)	5 mg dos veces al día, durante 14 días
Baricitinib	Inhibidor selectivo de la Janus quinasa	Circuitos habituales de los medicamentos utilizados fuera de sus indicaciones aprobadas (<i>off-label</i>)	4 mg/día por vía oral durante 7-14 días (en pacientes \geq 75 años o con infecciones crónicas o recurrentes 2 mg/día)

^aNo existe ninguna pauta recomendada en estos tratamientos para su utilización en pacientes con SARS-CoV-2. Las dosis recomendadas en adultos que se especifican se basan en criterios de seguridad y en datos de ensayos clínicos.

Hidroxiclороquina y cloroquina

Son fármacos autorizados para la profilaxis y tratamiento del paludismo, el lupus eritematoso y la artritis reumatoide.

Se propuso que interferían en la fusión del virus SARS-CoV-2 con la membrana celular, en la glucosilación de receptores y en el aumento del pH vesicular. Algunos datos de experimentación *in vitro* y modelos farmacocinéticos basados en estos datos sugerían una eficacia superior de *hidroxiclороquina* respecto a cloroquina⁵.

Para establecer la *eficacia*, se dispone de ensayos clínicos en profilaxis postexposición, en pacientes con enfermedad leve-moderada tratados en el ámbito ambulatorio y en pacientes graves hospitalizados⁵.

Hasta ahora, todos los estudios publicados sobre la hidroxiclороquina, con *azitromicina* o sin ella, no indican que tenga eficacia antiviral, ni que mejore la evolución clínica de los pacientes, ni la mortalidad. Las ramas de tratamiento con hidroxiclороquina de los ensayos clínicos SOLIDARITY³³ y RECOVERY^{34,35} se detuvieron por falta de beneficio en la mortalidad en pacientes⁶.

En cuanto a la *seguridad*⁶, los estudios han destacado la toxicidad de la hidroxiclороquina o la cloroquina.

Un ensayo que comparó dos dosis de cloroquina para COVID-19 fue interrumpido de forma temprana debido a una mayor tasa de mortalidad en el grupo de dosis alta.

Los datos disponibles también sugieren un aumento del riesgo de efectos adversos gastrointestinales, generalmente leves, y de alteraciones del QT, poco frecuentes pero que pueden ser muy graves. El riesgo de prolongación del QT y de aparición de arritmias ventriculares aumenta si se combinan diferentes medicamentos con este efecto. Además, tanto la azitromicina como la hidroxiclороquina están asociadas con la prolongación del intervalo QT y el uso combinado puede potenciar este efecto adverso. Así mismo, se han notificado casos de *torsade de pointes*, paro cardíaco y mortalidad cardiovascular³⁶.

También se han descrito, de forma poco frecuente, trastornos neuropsiquiátricos⁵.

En junio de 2020, la FDA revocó su autorización del uso de emergencia en pacientes con COVID-19 grave e informó de que los beneficios conocidos y potenciales ya no superan los riesgos conocidos y potenciales³⁷.

En *resumen*, dada la falta de evidencia de eficacia y los riesgos potenciales de seguridad identificados, actualmente no se recomienda la utilización de hidroxiclороquina, con azitromicina o sin ella, en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2⁵.

Interferón β

Los interferones modulan las respuestas inmunitarias y pueden tener efectos antivirales.

El interferón β (INF- β), específicamente, inhibe la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro*. Algunos ensayos han sugerido un beneficio clínico del INF- β para los pacientes con COVID-19, aunque las limitaciones metodológicas reducen la confianza en los hallazgos. Se necesitan más estudios para aclarar el papel del INF- β en la terapia COVID-19⁶.

Aunque existen ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la *eficacia* y *seguridad*⁶ de los interferones para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados.

Es más, hay evidencias *in vitro* que muestran cómo el interferón es capaz de aumentar la expresión del receptor ECA2 en células epiteliales humanas, lo cual puede favorecer la infección⁶.

Como se ha comentado anteriormente, recién se han dado a conocer los resultados provisionales del SOLIDARITY¹³, el ensayo de control aleatorio más grande del mundo sobre la terapéutica de COVID-19, y parece que el INF- β no tiene efecto sobre la mortalidad en 28 días o el curso hospitalario de COVID-19 entre pacientes hospitalizados.

El *acceso* seguirá los cauces habituales de distribución⁴.

En *resumen*, se recomienda priorizar la utilización de estos medicamentos en el contexto de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento⁴.

Otros tratamientos

Además de los medicamentos recogidos en el documento de tratamientos disponibles COVID-19 de la AEMPS⁴, en estos momentos hay otros tratamientos en investigación. Su eficacia y seguridad se está evaluando en ensayos clínicos, pero el nivel de evidencia es menor o no están recogidos en los protocolos de manejo clínico. Por tanto, no es posible recoger en este documento ninguna información sobre su uso. Tal y como se ha mencionado anteriormente, la AEMPS anima a canalizar el uso de todos estos medicamentos a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento. Se pueden consultar los ensayos clínicos en los que se está estudiando su eficacia en fuentes tales como REec, EU CT Register y clinicaltrials.gov.

Plasma de convalecientes³⁸

Proporciona inmunidad pasiva basada en anticuerpos y, por lo tanto, podría reducir la duración o la gravedad de la enfermedad en pacientes con infección que han presentado una respuesta inmunitaria subóptima. Se cree que los anticuerpos neutralizantes son el principal componente activo; también pueden contribuir otros mediadores inmunitarios en plasma.

El plasma de convalecientes puede tener especial interés para personas con deficiencias en la producción de anticuerpos.

Se obtiene de personas que se han recuperado de la COVID-19. Es una opción potencial para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados.

La evidencia sobre la *eficacia* es limitada, principalmente procede de estudios observacionales y pequeños ensayos aleatorizados; sugiere mejores resultados en personas hospitalizadas con COVID-19 grave (que requiere oxígeno suplementario) si se administra plasma de convalecientes al inicio de la evolución de la enfermedad, aunque se necesitan ensayos adicionales para determinar el receptor óptimo, características y tiempo. Se están investigando otros usos, como la profilaxis posterior a la exposición y el tratamiento de la enfermedad temprana.

En los EE.UU., la FDA ha otorgado una autorización de uso de emergencia para pacientes hospitalizados con COVID-19³⁹; a nivel internacional, se están realizando también ensayos clínicos.

Recientemente, se ha publicado los resultados del ensayo clínico PLACID⁴⁰. En pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada, la administración de plasma de convalecientes no produjo una reducción de la mortalidad ni de la progresión a enfermedad grave, aunque pareció mejorar la resolución de la dificultad para respirar y la fatiga y condujo a una mayor conversión negativa del ARN del SARS-CoV-2.

Referente a la *seguridad*, como es un producto sanguíneo humano puede causar diversas reacciones transfusionales, incluidas reacciones alérgicas y anafilácticas, hemólisis, sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones y lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión. Sin embargo, la incidencia de reacciones transfusionales con plasma de convalecientes parece ser comparable a la de plasma estándar cuando se aplica a una población de pacientes con enfermedad similar.

Anticuerpos monoclonales³⁸

La hiperinmunoglobulina es otro enfoque de la investigación para proporcionar inmunidad pasiva a las personas expuestas al SARS-CoV-2 o a las que se encuentran al principio del curso de la enfermedad.

La globulina hiperinmune es un producto concentrado fabricado a partir de miles de unidades de plasma de convaleciente.

Se están llevando a cabo ensayos de anticuerpos monoclonales que se han desarrollado para neutralizar el SARS-CoV-2 dirigiéndose a la proteína espiga del SARS-CoV-2 y evitando la entrada de células virales.

No se han informado estudios de la *eficacia* de la globulina hiperinmune en pacientes hospitalizados con COVID-19. Si se demuestra evidencia del beneficio del plasma de convalecientes, es razonable suponer que la globulina hiperinmune también sería efectiva. Esta suposición puede indicar que la eficacia se debe a la transferencia pasiva de anticuerpos más que a otro componente del plasma y se requerirían estudios de hiperinmunoglobulina para documentar la eficacia.

Los resultados preliminares de varios ensayos se han publicado en formato de comunicado de prensa, aunque es ne-

cesaria la publicación de los resultados completos para evaluar la calidad de los ensayos y la eficacia de los anticuerpos monoclonales.

En los EE.UU., la FDA también está facilitando la evaluación de la globulina hiperinmune para pacientes con COVID-19⁴¹.

Las ventajas potenciales de la globulina hiperinmune, respecto al plasma, incluyen: un menor riesgo (aunque no nulo) de reacciones a la transfusión y otros efectos adversos como la reducción de patógenos durante la fabricación, potencial de administración intramuscular, volumen menor, etc. Sin embargo, las posibles desventajas incluyen el coste de preparación y la gran cantidad de unidades de plasma necesarias para la fabricación.

Se están evaluando en pacientes ambulatorios con enfermedad leve a moderada, y los primeros resultados de los ensayos sugieren un posible beneficio con estos agentes en investigación. En los EE.UU., los anticuerpos monoclonales están disponibles a través de una autorización de uso de emergencia para pacientes ambulatorios seleccionados con riesgo de enfermedad grave. Sin embargo, debido a que los datos sobre resultados clínicamente importantes (como la progresión a una enfermedad grave u hospitalización) son limitados, se debería ofrecer a los pacientes elegibles la derivación a ensayos clínicos para que la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales puedan evaluarse más a fondo. Este enfoque es consistente con las recomendaciones del Panel de Directrices de Tratamiento COVID-19 de los NIH. Además, el suministro limitado y la administración es intravenosa de anticuerpos monoclonales es probable que conlleve que la accesibilidad a estas terapias sea un desafío y se deben hacer esfuerzos para garantizar un acceso equitativo a través los ensayos clínicos⁶.

La FDA ha autorizado bamlanivimab y la combinación casirivimab-imdevimab en pacientes con COVID-19 no hospitalizados con enfermedad leve a moderada (p. ej., que no requieren oxígeno suplementario o, si reciben oxígeno suplementario crónico, sin aumento de la necesidad de oxígeno) que tienen ciertos factores de riesgo de enfermedad grave. Si se usa cualquiera de estos anticuerpos monoclonales, deben administrarse en una sola dosis intravenosa tan pronto como sea posible después de una prueba de SARS-CoV-2 positiva, dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas. En informes preliminares de ensayos clínicos, estos tratamientos redujeron los niveles virales en ciertas dosis. También parecían estar asociados con reducciones en la hospitalización posterior, que es el resultado clínicamente más importante, pero no se informaron análisis estadísticos detallados de este resultado. Son necesarios la publicación de los resultados completos de los ensayos y los ensayos adicionales para evaluar aún más la eficacia y seguridad de cualquier tratamiento con anticuerpos monoclonales⁶.

Favipiravir⁶

Es un inhibidor de la ARN polimerasa que está disponible en algunos países asiáticos para el tratamiento de la gripe. Está disponible en la India para el tratamiento de la COVID-19 leve y en otros sitios se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de la COVID-19.

El favipiravir puede acelerar la depuración del ARN del SARS-CoV-2, aunque los datos son limitados. Sin embargo, dado que en estos estudios se administraron otras terapias (p. ej., agentes inmunomoduladores), los resultados deben interpretarse con precaución, dados los posibles factores de confusión.

Vitamina D^{42,43}

En algunos estudios, la suplementación con vitamina D se ha asociado con un riesgo reducido de infecciones respiratorias como la gripe.

La vitamina D se está probando en pacientes con COVID-19. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia para recomendar la vitamina D para la profilaxis o el tratamiento de la COVID-19.

Vitamina C⁴²

La suplementación con vitamina C se ha mostrado prometedora en el tratamiento de infecciones virales.

En algunos centros se está probando vitamina C intravenosa en dosis altas para el tratamiento de la COVID-19 grave.

Ivermectina⁶

Se ha propuesto como una terapia potencial basada en la actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2, pero los niveles de fármaco utilizados *in vitro* superan con creces los alcanzados *in vivo* con dosis seguras de fármacos. Se están realizando varios ensayos clínicos.

Colchicina²⁴

Ha generado interés debido a su efecto sobre la vía de la IL-1, que forma parte de la respuesta inmunitaria innata. Sin embargo, su uso en COVID-19 sigue sin estar probado.

Otros

Otros agentes que se han propuesto para la terapia con COVID-19 incluyen *sofosbuvir* más *daclatasvir* y *famotidina*. Hasta ahora, los datos clínicos son insuficientes para respaldar la función de estos agentes y, como se mencionó anteriormente, su uso para la COVID-19 debe limitarse a ensayos clínicos⁶.

Recientemente, los National Institutes of Health (NIH) han informado de que inician un gran ensayo clínico⁴⁴ para probar inmunomoduladores para el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19. Los fármacos estudiados son: *infliximab*, *abatacept* y *cenicriviroc*.

En la actualidad, se está considerando evaluar en el ensayo SOLIDARITY⁴⁵, coordinado por la OMS: *Nuevos fárma-*

cos antivirales, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales anti-SARS COV-2 para el tratamiento de la COVID-19.

Antibióticos

Aunque la COVID-19 es una infección vírica y, por tanto, no se trata ni se previene con antibióticos, el diagnóstico de coinfección o sobreinfección bacteriana en estos pacientes conlleva en muchos casos la prescripción de tratamiento antibiótico. En este contexto, el Plan Nacional ante las resistencias a antibióticos (PRAN) ha publicado una serie de *recomendaciones dirigidas a profesionales sanitarios* para mejorar la prescripción antibiótica en el marco de la pandemia. Todas las cifras de consumo actualizadas en salud humana pueden consultarse en los *Mapas de Consumo* disponibles en la web *resistenciaantibioticos.es*.⁴⁶

El ensayo PRINCIPLE, realizado en atención primaria del Reino Unido, está evaluando actualmente tres estrategias de tratamiento domiciliario en personas mayores (personas mayores de 65 años o personas mayores de 50 años con una condición de salud subyacente): atención habitual sola; atención habitual más azitromicina; y atención habitual más doxiciclina⁴².

En relación con el consumo de antibióticos en salud humana en el contexto de la pandemia de COVID-19, el análisis preliminar de los datos disponibles de 2020 confirma las previsiones con un incremento significativo en el ámbito hospitalario y una notable bajada en el sector comunitario durante marzo y abril. La subida en hospitales responde a la incertidumbre diagnóstica en el inicio de la pandemia, así como a la prescripción de antibióticos en pacientes con COVID-19 de acuerdo con los protocolos de manejo clínico establecidos (macrólidos y cefalosporinas de tercera generación). Por otra parte, la bajada en atención primaria responde a la gestión de los centros sanitarios durante el período de confinamiento⁴⁷.

La prescripción excesiva o inadecuada de antibióticos en el contexto de la COVID-19 podría facilitar el desarrollo de resistencias bacterianas y reducir la eficacia de futuros tratamientos. Así pues, hay que hacer un uso responsable.

Para pacientes hospitalizados, en caso de coinfección o sobreinfección bacteriana, hay que utilizar el tratamiento antibiótico indicado según las recomendaciones habituales para adultos y el patrón de resistencias de cada centro⁵.

En el entorno extrahospitalario, y solo si se sospecha de coinfección o sobreinfección bacteriana, hay que utilizar el tratamiento antibiótico de acuerdo con las recomendaciones habituales de neumonías adquiridas en la comunidad para adultos de cada territorio. En general, se recomienda *amoxicilina* 1 g/8 horas en pacientes sin factores de riesgo y

amoxicilina/clavulánico 875 mg/8 horas en pacientes de riesgo⁵.

Profilaxis antitrombótica^{5,48}

En el curso de las infecciones víricas por COVID-19 se ha observado un incremento en el desarrollo de coagulopatías y de eventos tromboticos en diferentes territorios vasculares. La hipercoagulabilidad parece tener un impacto adverso en el pronóstico, pero no hay estudios de alta calidad que respalden intervenciones que vayan más allá de las indicaciones estándar y las terapias antitrombóticas conllevan riesgos de aumento de la hemorragia.

A pesar de que actualmente no se dispone de ensayos clínicos que permitan extraer conclusiones sobre el mejor manejo antitrombótico de pacientes con COVID-19, diferentes sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)⁴⁹, recomiendan realizar profilaxis antitrombótica de forma precoz en los *pacientes ingresados* con *heparinas de bajo peso molecular* (HBPM), siempre que no haya contraindicación.

En concreto, se recomienda emplear HBPM en dosis profiláctica baja en todos los pacientes sin factores de mayor riesgo antitrombótico, HBPM en dosis profiláctica intermedia en pacientes con factores de mayor riesgo trombotico y HBPM en dosis terapéutica en pacientes con enfermedad tromboembólica (v. tabla 6).

Para la decisión de la pauta de tratamiento profiláctico, se recomienda considerar la gravedad del cuadro clínico de COVID-19 y los factores de riesgo individuales que favorezcan la aparición de complicaciones tromboticas (v. tabla 7).

El tratamiento profiláctico se mantendrá hasta el *alta hospitalaria*. Posteriormente, en aquellos pacientes en los que se identifique que persisten factores de riesgo o se mantengan restricciones de deambulación por motivos físicos o de confinamiento, se recomienda mantener la pauta de profilaxis antitrombótica durante un mínimo de una semana y hasta que se alcance un adecuado grado de movilidad.

En aquellos pacientes con COVID-19 que no requieren de ingreso hospitalario, es muy importante promover medidas que favorezcan la circulación venosa. Los pacientes asintomáticos o con sintomatología leve no precisan en general profilaxis antitrombótica con HBPM. En los pacientes con sintomatología moderada o neumonía, debe considerarse la profilaxis con HBPM en función de la valoración individual del paciente siguiendo criterios clínicos, factores de riesgo y antecedentes tromboticos personales y familiares, al igual que en otras situaciones clínicas.

Para pacientes que llevaban tratamiento *anticoagulante previamente* a la infección por COVID-19, para otras indicaciones, y que requieran de ingreso hospitalario, se recomienda cambiar su tratamiento habitual por HBPM, si no existe

TABLA 6. Dosis de heparinas de bajo peso molecular ⁴⁹		
Fármaco	FG ≥ 30 ml/min	FG < 30 ml/min
Profilácticas en pacientes SIN factores de riesgo trombótico		
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: 3500 UI/24 h s.c. >60 kg: 4500 UI/24 h s.c.	<60 kg: 3500 UI/24 h s.c. >60 kg: 4500 UI/24 h s.c.
Bemiparina	3.500 UI/24 h s.c.	2500 UI/24 h s.c.
Profilácticas en pacientes CON factores de mayor riesgo trombótico		
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	5000 UI/24 h s.c.	5000 UI/24 h s.c.
Terapéuticas		
Enoxaparina	1 mg/kg/12 h s.c. (en la fase aguda) 1,5 mg/kg/24 h s.c.	1 mg/kg/24 h s.c.
Tinzaparina	175 UI/kg/24 h s.c.	175 UI/kg/24 h s.c.
Bemiparina	115 UI/kg/24 h s.c.	115 UI / Kg / 24 h s.c.
FG: filtrado glomerular; s.c.: subcutánea. Adaptada de: Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.		

contraindicación. Por otra parte, en aquellos pacientes sin criterios de ingreso hay que valorar la posibilidad de mantener su tratamiento anticoagulante habitual teniendo en consideración la situación clínica de cada paciente.

En pacientes institucionalizados, en la medida en que sea posible se deben promover medidas que favorezcan la circulación venosa. Se recomienda utilizar HBPM a dosis profiláctica en todos los pacientes con neumonía por COVID-19, siempre que no exista contraindicación. Se debe mantener al menos 7 días tras la resolución de la neumonía, aunque puede ser necesario prolongarla según factores de riesgo trombótico, hemorrágico y recuperación de la movilidad. En caso de sintomatología sin diagnóstico de neumonía, se debe valorar la profilaxis según las características individuales y la situación clínica de cada paciente. Para pacientes que llevaban tratamiento anticoagulante por otras indicaciones previamente a la infección por SARS-CoV-2, en general se puede mantener su tratamiento anticoagulante habitual siempre que no existan contraindicaciones o interacciones con el tratamiento agudo.

Interacciones⁴

Con respecto a las interacciones, se puede obtener información adicional a las fichas técnicas de los medicamentos en la siguiente página web: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Como medida de precaución, se aconseja revisar la medicación de los pacientes evitando aquellos medicamentos que

no se consideren necesarios en estos momentos, especialmente los que puedan producir reacciones adversas del aparato respiratorio o presenten interacciones con medicamentos para el tratamiento de la infección SARS-CoV-2.

TABLA 7. Factores de mayor riesgo trombótico en pacientes con COVID-19⁴⁹

Formas de COVID-19 graves con las siguientes alteraciones:

- Proteína C reactiva (PCR) > 150 mg/L
- Dímero D > 1500 ng/mL
- Ferritina > 1000 ng/mL
- Linfocitopenia < 800 × 10⁶/L - IL-6 > 40 pg/mL

Dímero D > 3000 ng/ml

Antecedentes personales y familiares de enfermedad trombótica venosa

Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial

Trombofilia biológica conocida

Cirugías recientes

Gestación

Terapia hormonal sustitutiva^a

^aLa terapia hormonal de la menopausia o la anticoncepción hormonal combinada aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso. Se ha elaborado una nota informativa sobre el manejo en mujeres con infección o sospecha de infección por SARS-CoV-2 tratadas con estos medicamentos. Adaptada de: Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Reacciones adversas⁵⁰

La AEMPS, en colaboración con los centros autonómicos de farmacovigilancia, está realizando una revisión de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que se reciben relacionadas con los tratamientos que se están utilizando para el SARS-CoV-2 y comunica puntualmente cualquier nueva información que pueda ser de utilidad para el manejo de los pacientes.

Los resultados de estas revisiones se publican en la página web de la AEMPS: *Última información de la AEMPS acerca de la COVID19 > Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19*. Estos datos se actualizan periódicamente.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaram.es

Hasta el 1 de noviembre de 2020 (última actualización disponible) se han registrado en FEDRA un total de 448 casos de sospechas de reacciones adversas con tratamientos utilizados en pacientes diagnosticados de COVID-19. Todas las notificaciones con fármacos utilizados en COVID-19 son revisadas, incluyéndose en este informe aquellos medicamentos que se han considerado de interés en algún momento de la pandemia y que acumulan más de 5 casos, esto es: remdesivir, tocilizumab, glucocorticoides, heparinas, hidroxycloquina, lopinavir/ritonavir e interferón beta-1b. Globalmente, corresponden al 94% de los 448 casos recibidos en pacientes diagnosticados de COVID-19. Los 448 casos describen 915 términos de reacciones adversas, ya que un mismo caso puede contener varios términos de reacción adversa; por ejemplo, un paciente puede haber presentado una hipotensión y un fracaso renal tras la administración de un fármaco. En la tabla 8, se puede consultar la distribución de casos de sospechas de reacciones adversas agrupadas por fármaco.

Cabe destacar que las dosis de algunos medicamentos que se recetan para COVID-19 son altas en comparación con las que se usan para las indicaciones aprobadas. Claramente, cuanto mayor es la dosis, mayor es el riesgo de daño, y es probable que esto se agrave en pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades. Además, algunos estudios han utilizado combinaciones de fármacos, lo que dificulta la evaluación de su toxicidad individual⁵¹.

Manejo de medicamentos crónicos

Tratamiento con IECA y ARA II^{5,52}

Surgieron algunas informaciones que relacionaban el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II

TABLA 8. Reacciones adversas notificadas de los fármacos utilizados para COVID-19 en España⁵⁰

Fármaco	N.º de casos acumulados (desde el 1 marzo hasta el 1 de noviembre de 2020)
Hidroxycloquina	292
Lopinavir/ritonavir	189
Tocilizumab	90
Remdesivir	44
Glucocorticoides	33
Heparinas	26
Interferón beta-1b	13

(ARAII) con la infección por SARS-CoV-2. Se sugirió que podrían aumentar el riesgo de infección y empeorar la clínica respiratoria.

El ECA 2 es un receptor del SARS-CoV-2, y algunos estudios, aunque no todos, sugieren que los inhibidores del sistema renina-angiotensina pueden aumentar los niveles de ECA 2. Además, los pacientes con enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes (con una alta prevalencia de uso de inhibidores del sistema renina angiotensina) a menudo tienen un curso clínico más grave en el contexto de la infección por SARS-CoV-2.

Esta información no está basada en la evidencia actual y, de hecho, se han publicado estudios observacionales que descartan un incremento del riesgo de infección por SARS-CoV-2, del riesgo de empeoramiento de la clínica respiratoria y del riesgo de mortalidad en pacientes que reciben estos medicamentos. Así pues, no hay motivos para suspender estos tratamientos para prevenir la infección por SARS-CoV-2, si no es por motivos de compromiso hemodinámico en relación con la infección.

La AEMPS ha emitido notas informativas⁵³ que indican que no se dispone de evidencia clínica contrastada para realizar recomendaciones de suspensión o cambio de estos tratamientos. Diferentes sociedades científicas han emitido comunicados en la misma línea.

Clozapina^{5,54}

Es un antipsicótico atípico para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes resistentes al tratamiento habitual. Requiere un control estrecho, dado que puede causar agranulocitosis, y la neutropenia es un indicador de riesgo. Así pues, en los pacientes que inician tratamiento con clozapina se deben realizar controles semanales del hemograma durante las primeras 18 semanas, periodo de mayor riesgo, y posteriormente, al menos de forma mensual.

Algunas publicaciones sugieren que aparece leucopenia y linfopenia en un porcentaje variable de pacientes con

COVID-19. Dado que las reacciones adversas hematológicas de la clozapina están relacionadas con la neutropenia, en pacientes con confirmación o sospecha de infección por SARS-CoV-2 hay que considerar especialmente la medida del recuento de neutrófilos en la monitorización del tratamiento con clozapina, independientemente del recuento total de leucocitos.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2): dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina^{5,55}

En el caso de pacientes con diabetes con síntomas y sospecha de infección por coronavirus (fiebre, tos, dificultad respiratoria) o en enfermos con diabetes y enfermedades graves intercurrentes no COVID-19, las sociedades científicas y los organismos sanitarios recomiendan suspender el tratamiento con los iSGLT2 y ajustar otros tratamientos hipoglucemiantes durante el período de enfermedad activa. Asimismo, de acuerdo con la ficha técnica, se debe suspender el tratamiento con iSGLT2 en pacientes ingresados por una enfermedad grave o en los que se sospeche una cetoacidosis diabética. No hay evidencia para hacer recomendaciones sobre la retirada del tratamiento con iSGLT2 en pacientes diabéticos sin síntomas de infección por coronavirus SARS-CoV-2.

Antiinflamatorios no esteroideos^{5,6}

En relación con las informaciones que relacionan el uso de *ibuprofeno* y otros AINE con un empeoramiento de la afectación del coronavirus, hay que indicar que actualmente no se dispone de evidencia que contraindique específicamente el uso de estos medicamentos en la infección por coronavirus SARS-CoV-2.

Las agencias reguladoras del medicamento, entre ellas la AEMPS⁵⁶, han emitido notas informativas que indican la falta de datos que relacionen el *ibuprofeno* con el empeoramiento de la COVID-19.

En pacientes con sospecha de COVID-19 no se suspenderán los tratamientos con AINE si los tienen adecuadamente prescritos para otros usos.

Inmunosupresores⁶

El uso de inmunosupresores se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad grave con otros virus respiratorios, y la decisión de suspender la prednisona, los biológicos u otros fármacos inmunosupresores en el contexto de la COVID-19 debe determinarse caso por caso.

Estatinas⁶

En pacientes hospitalizados con COVID-19 que ya están tomando estatinas deben de continuar con ellas. Una alta proporción de pacientes con COVID-19 grave tiene enfermedad

cardiovascular subyacente, y otras indicaciones para el uso de estatinas. Además, la lesión cardíaca aguda es una complicación conocida de la COVID-19. Aunque los médicos pueden estar preocupados por la hepatotoxicidad de las estatinas, particularmente porque las elevaciones de transaminasas son comunes en la COVID-19, la mayoría de la evidencia indica que la lesión hepática por las estatinas es poco común.

No está claro si las estatinas podrían afectar a la historia natural de la infección por SARS-CoV-2.

Fármacos nebulizados⁶

Los medicamentos inhalados deben administrarse con un inhalador de dosis medida (MDI), siempre que sea posible, en lugar de un nebulizador, para evitar el riesgo de aerosolización del SARS-CoV-2 a través de la nebulización.

Si es necesario usar un nebulizador, se deben tomar las precauciones adecuadas para el control de la COVID-19.

Anticonceptivos⁵⁷

Los tratamientos hormonales con estrógenos suponen un incremento en el riesgo de enfermedad tromboembólica. Por eso, varias sociedades de nuestro entorno han realizado un documento para ayudar en el manejo terapéutico de aquellas mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas que estén en tratamiento con terapia hormonal de menopausia (THM) o anticoncepción hormonal combinada (AHC) y realizar unas recomendaciones útiles para la práctica diaria.

Para la THM, en muchos casos la recomendación pasa por cambiar la vía oral por la transdérmica o retirar si es posible.

En el caso de la AHC, se puede valorar el cambio a anticoncepción con solo gestágeno o retirar la anticoncepción.

Es necesario identificar correctamente los factores de riesgo y seleccionar de forma adecuada la terapia antitrombótica (HBPM a dosis profiláctica) para mejorar el pronóstico y reducir la morbilidad y mortalidad relacionada con la COVID-19.

Problemas de suministro

Otro riesgo del aumento de la prescripción de medicamentos no probados es que crea una escasez de estos medicamentos para los pacientes crónicos que dependen de ellos. Por ejemplo, ha habido escasez de hidroxiclороquina para el lupus eritematoso sistémico. La escasez también repercute en el suministro de medicamentos para ensayos clínicos. Las agencias reguladoras del medicamento deben introducir regulaciones para evitar prescripciones y almacenamientos inapropiados⁵¹.

La AEMPS ha publicado distintas notas informativas al respecto.

TABLA 9. Ensayos clínicos para evaluar medicamentos sobre COVID-19 en España⁵⁸

Principio activo investigado	N.º de ensayos (fecha 19-11-2020)
Hidroxicloroquina	23
Tocilizumab	10
Remdesivir	9
Colchicina	9
Metilprednisolona	6
Sarilumab	6
Azitromicina	6
Ivermectina	6
Baricitinib	4
Lopinavir-ritonavir	4
Prednisona	4
Ciclosporina	3
Otros	54
TOTAL	144

Ensayos clínicos y estudios observacionales en curso

La AEMPS publica periódicamente en su página web información actualizada sobre los ensayos clínicos autorizados y los estudios observacionales que hay actualmente en curso ofreciendo una visualización agregada. Accesible desde: *Visualización de datos sobre ensayos clínicos para evaluar medicamentos sobre COVID-19⁵⁸* (v. tabla 9). *Lista completa de estudios observacionales con medicamentos sobre COVID-19 clasificados⁵⁹*.

En España, según los datos de la AEMPS (19 de noviembre de 2020), existen 144 ensayos clínicos y 377 estudios observacionales que tratan de generar evidencia en el tratamiento para SAR-CoV-2⁵⁹.

En el mundo, según los datos de Clinicaltrials.gov⁶⁰ (accesible desde <https://www.clinicaltrials.gov/>), se han registrado 4156 estudios sobre la COVID-19, de los cuales 1527 se están desarrollando en Europa⁶⁰.

La investigación clínica es una prioridad en el ámbito internacional y los esfuerzos en investigación se están llevando a cabo en red para compartir toda la información relevante y los resultados publicados a este respecto.

Bibliografía

1. Cohen P, Blau J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Outpatient evaluation and management in adults. Uptodate® 2020 [consultado 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
2. OMS. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [consulta-

do 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>

3. AEMPS. Actualización n° 230. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 16.10.2020 [consultado 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_230_COVID-19.pdf
4. AEMPS. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [consultado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>
5. CatSalut. Tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2 (versió 12, 9 des 2020) [consultado 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/recull-protocol-pneumonia.pdf
6. Kim YA, Gandhi RT. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. Hirsch MS, ed Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (consultado 11 de diciembre de 2020).
7. EMA. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 [consultado 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
8. AEMPS. AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19 (MHU 03/2020) [consultado 10 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH_03-2020-ibuprofeno-COVID-19.pdf?x21576
9. WHO. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19 [consultado 10 de julio de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)
10. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [consultado 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://covid19.treatmentguidelines.nih.gov/>
11. AEMPS. La EMA emite recomendación positiva para autorización de comercialización condicional del primer tratamiento para el COVID-19 (MHU, 17/2020) [consultado 15 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH-17-2020-Remdesivir.pdf?x57200>
12. Ministerio de Sanidad. Protocolo farmacoclínico del uso de remdesivir (veklury®) en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en el Sistema Nacional de Salud [consultado 20 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacacia/valtermed/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remdesivir2.pdf
13. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. NEJM. [consultado 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184>
14. Covid-19: remdesivir (Veklury®) autorisé dans l'Union européenne, avec beaucoup d'incertitudes et d'inconnues. Prescrire 2020 [consultado 15 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.prescrire.org/fr/203/1845/58853/0/PositionDetails.aspx>
15. PRAC. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28 September - 1 October 2020. PRAC reviews a signal with Veklury [consultado 19 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-september-1-october-2020>
16. Remdesivir for COVID-19. Aust Prescr [consultado 20 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/remdesivir-for-covid-19>
17. Covid-19 and severe breathing problems: dexamethasone reduced mortality in one trial. Prescrire 2020 [consultado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://english.prescrire.org/en/81/168/58810/0/NewsDetails.aspx>
18. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al, RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. NEJM. 17 Juliol 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436 [consultado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436#article_references
19. The WHO evidence appraisal for COVID-19 therapies (REACT) working group. Association between administration of systemic corticoids and mortality among critically ill patients with COVID-19. A meta-

- analysis. JAMA 2020 [consultado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279>
20. Siemieniuk RA, 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. Epub 2020 Jul 30.
 21. IDSA. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [consultado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
 22. OMS. Corticosteroids for COVID-19: Living guidance [consultado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
 23. EMA. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation [consultado 18 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation_en.pdf
 24. Shivakumar S, Smibert OC, Trubiano JA, Frauman AG, Liew D. Immunosuppression for COVID19: repurposing medicines in a pandemic. *Aust Presc* 2020 [consultado 18 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/immuno-suppression-for-covid-19-repurposing-medicines-in-a-pandemic>
 25. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter BH, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. Preprint [consultado 18 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2>
 26. Nota de Prensa Roche. El estudio en fase III EMPACTA de Roche demuestra que Actemra/RoActemra® reduce la probabilidad de necesitar ventilación mecánica en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 [consultado 18 de septiembre 2020]. Disponible en: https://www.roche.es/es_es/comunicacion/actualidad/2020/septiembre-el-estudio-en-fase-iii-empacta-de-roche-demuestra-que-actemra-r.html
 27. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e474. Epub 2020 Jun 24.
 28. Busani S, Bedini A, Biagioni E, Serio L, Tonelli R, et al. Two fatal cases of acute liver failure due to HSV-1 infection in COVID-19 patients following immunomodulatory therapies. *Clin Infect Dis*. 2020; Aug 25; ciaa1246. doi: 10.1093/cid/ciaa1246. Online ahead of print.
 29. Nota de prensa Sanofi. Sanofi and Regeneron provide update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 U.S. trial in COVID-19 [consultado 18 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-07-02-22-30-00>
 30. Nota de prensa OMS. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19 [consultado 15 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
 31. Nota de prensa. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY [consultado 18 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>
 32. Horby R, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020 [consultado 13 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32013-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32013-4/fulltext)
 33. WHO. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments: Update on hydroxychloroquine [consultado 9 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
 34. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 [consultado 15 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022926>
 35. Nota de prensa. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 [consultado 18 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
 36. New data on the cardiac adverse effects of the combination of hydroxychloroquine (Plaquenil®) with azithromycin (Zithromax® or other brands). *Prescrire* 2020 [consultado 18 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://english.prescrire.org/en/81/168/58640/0/NewsDetails.aspx>
 37. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. June 15, 2020 [consultado 9 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
 38. Block EM, Kleinman S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Convalescent plasma and hyperimmune globulin [consultado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
 39. FDA. Emergency use authorization for convalescent plasma. August 23, 2020 [consultado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/141477/download>
 40. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial)*BMJ* 2020 [consultado 26 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3939>
 41. FDA News Release: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Coordinates National Effort to Develop Blood-Related Therapies for COVID-19. April 3, 2020 [consultado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-coordinates-national-effort-develop-blood-related-therapies-covid-19>
 42. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Emerging treatments. *BMJ Best Practice* [consultado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/emergingtxs>
 43. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *The lancet* [consultado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30268-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30268-0/fulltext)
 44. NIH. NIH begins large clinical trial to test immune modulators for treatment of COVID-19 [consultado 20 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-begins-large-clinical-trial-test-immune-modulators-treatment-covid-19>
 45. WHO. Solidarity Therapeutics Trial produces conclusive evidence on the effectiveness of repurposed drugs for COVID-19 in record time [consultado 20 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/15-10-2020-solidarity-therapeutics-trial-produces-conclusive-evidence-on-the-effectiveness-of-repurposed-drugs-for-covid-19-in-record-time>
 46. AEMPS. España reduce un 5,4 % el consumo de antibióticos en salud humana y un 13,6 % las ventas de antibióticos veterinarios en 2019 [consultado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/laaemps/2020-laaemps/espana-reduce-un-5-4-el-consumo-de-antibioticos-en-salud-humana-y-un-13-6-las-ventas-de-antibioticos-veterinarios-en-2019/?lang=ca>
 47. AEMPS. Resistencia bacteriana y COVID-19: recomendaciones del PRAN para el uso prudente de los antibióticos durante la pandemia [consultado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/laaemps/2020-laaemps/resistencia-bacteriana-y-covid-19-recomendaciones-del-pran-para-el-uso-prudente-de-los-antibioticos-durante-la-pandemia/?lang=ca>
 48. Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability [consultado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
 49. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 [consultado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
 50. AEMPS. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 [consultado 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps>
 51. Roberts DM, Bennet A. COVID-19 and the quality use of medicines: evidence, risks and fads. *Aust Presc* 2020 [consultado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/covid-19-and-the-quality-use-of-medicines-evidence-risks-and-fads>
 52. Palevsky PM, Radhakrishnan, J, Townsend RR. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Issues related to kidney disease and hypertension [consultado 16 de julio de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com

53. AEMPS. Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19 [consultado 16 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19/?lang=ca>
54. CatSalut. Nota informativa sobre el tractament amb clozapina en el context de la crisi de la COVID-19 [consultado 16 de julio de 2020]. Disponible en: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/coronavirus-informacio-professionals-clozapina.pdf
55. CatSalut. Nota informativa sobre la seguretat dels ISGLT2 en el context de la crisi de la COVID-19 [consultado 16 de julio de 2020]. Disponible en: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/seguretat-inhibidors-cotransportador-sodi-glucosa-2.pdf
56. AEMPS. La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19 [consultado 16 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19/?lang=ca>
57. AEEM, SEGO y SETH. Riesgo Tromboembólico en la pandemia de COVID-19 y tratamiento hormonal en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas. [consultado 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/riesgo-tromboembolico-en-la-pandemia-de-covid-19-y-tratamiento-hormonal-en-mujeres-perimenopausicas-y-postmenopausicas/>
58. AEMPS. Visualización de datos sobre ensayos clínicos para evaluar medicamentos sobre COVID-19 [consultado 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZDM0N2VhMTYtOTM5MS00MDEyLTg1YmYtNTQzYzYzM3MWFjNTc3IiwidCI6IjJkM2I1MGUwLTZlZjQtNGViYy05MjQ2LTdkMWNiYjc3MDg5YyIsImMiOjh9>
59. AEMPS. Lista completa de estudios observacionales con medicamentos sobre COVID-19 clasificados [consultado 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/19/informacion-sobre-investigacion-clinica-sobre-la-covid-19/estudios-observacionales-con-medicamentos-sobre-la-covid-19/>
60. NIH. ClinicalTrials.gov. [consultado 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/>