

*Fármacos para el tratamiento o
prevención de la infección por
COVID-19 en pacientes con
condiciones de alto riesgo*

Luisa Martín
Medicina Interna

CRONOLOGIA DE LA PANDEMIA

Diciembre 2019
Provincia de Wuhan primeros casos humanos de una nueva infección producida por un coronavirus: novel coronavirus 2019



Febrero 2020
Primeros casos de transmisión comunitaria en Italia



11/03/2020
OMS declara la nueva enfermedad por el coronavirus 2019 como una pandemia



Diciembre 2020
La Comisión Europea autoriza comercialización para la vacuna contra la COVID-19 desarrollada Pfizer, primera vacuna autorizada en la UE





Diciembre 2021
Intensa ola de transmisión de la variante ómicron de SARS-CoV-2

Enero 2020
Centro Coordinador de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Salud y las recomendaciones del servicio de epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Consellería de Salud de las Islas Baleares

Marzo 2020
Primer caso transmisión comunitaria en España
Primera "transmisión comunitaria" del coronavirus en España
Se trata del paciente de Sevilla, que no ha viajado al extranjero ni tenido contacto con otros infectados

Actualización continua de la información científica
Ensayos clínicos
Multitud de publicaciones
Realización de protocolos
Gestión de recursos

27/12/2020
Plan de vacunación en España

 DOSIS ADMINISTRADAS	 Nº PERSONAS PAUTA COMPLETA
94.901.363	40.527.090

7/02/2022
Posicionamiento de la SEIMC ante la situación actual de la pandemia de COVID-19 en España

DEL “CERO COVID EN LA POBLACIÓN GENERAL” AL “CERO COVID EN PERSONAS ESPECIALMENTE VULNERABLE”

- Probablemente más del 50% de la población mundial ha sido infectada.
- Muchas de manera asintomática.
- La hospitalización, ingresos o fallecimiento han disminuido drásticamente.
- Se producen enfermedad grave en personas no vacunadas y en pacientes vulnerables.
- En este grupo es donde se deben centrar los esfuerzos preventivos, diagnósticos y terapéuticos.
- Fármacos preventivos y fármacos que administrados precozmente reducen el riesgo de progresión de enfermedad, hospitalización y muerte.

Pacientes con condiciones de alto riesgo



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Fecha de actualización: 30 mayo 2022

Versión 4

Grupo 1

Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo independientemente del estado de vacunación

Grupo 2

Personas no vacunadas mayores de 80 años y que no han padecido la enfermedad en los tres últimos meses.

Grupo 3

Personas no vacunadas mayores 65 años y que no han padecido la enfermedad en los tres últimos meses, con al menos un factor de riesgo de progresión

Grupo 4

Personas vacunadas hace más de 6 meses, mayores 80 años, con al menos un factor de riesgo de progresión

Grupo 1

Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo independientemente del estado de vacunación

Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T

Receptores de trasplante de órgano sólido

Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal)

Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal

Tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica. Se excluye el uso de hormonoterapia, inhibidores de checkpoint inmunes y otros tratamientos que no condicionan aumento en el riesgo de infección

Grupo 1

Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo independientemente del estado de vacunación

Pacientes en tratamiento onco-hematológicos no citotóxicos con neutropenia (<500 neutrofilos/mcL) o linfopenia (<1000 linfocitos/mcL) en el momento de la infección.

Infección VIH con CD4<200 cel/ml (analítica en los últimos 6 meses).

Fibrosis quística.

Síndrome de Down con 40 o más años de edad (nacidos en 1981 o antes).

Grupo 1

Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo independientemente del estado de vacunación

Tratamiento con corticoides a altas dosis o durante un tiempo prolongado y ciertos inmunomoduladores no biológicos:

Corticoides orales a altas dosis de manera continua ($>20\text{mg/día}$ prednisolona) durante más de 10 días consecutivos en los 30 días previos

Tratamiento prolongado con corticoides orales a dosis moderadas (10mg/día prednisolona) durante más de 4 semanas consecutivas en los últimos 30 días

Altas dosis de corticoides orales ($>40\text{mg/día}$ de prednisolona) durante más de 1 semana en los 30 días previos

Tratamiento en los 3 meses anteriores con fármacos inmunomoduladores no biológicos como metotrexate, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus y sirolimus en los 3 meses previos

Grupo 1

Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo independientemente del estado de vacunación

Tratamiento con inmunomoduladores biológicos: personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de anti CD20) terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos:

- Anticuerpos monoclonales anti CD20

- Inhibidores de la proliferación de células B

- Proteínas de fusión supresoras de linfocitos T

- Inhibidores de la IL-1

- Anticuerpos monoclonales anti-CD52

- Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato

- Inhibidores de la proteinquinasa

- Inhibidores de la familia janus quinasa (JAK)

RELE	FARMIS	Prescriptores
Micofenolato	Infliximab	Oncología
Metotrexato	Adalimumab	Hematología
Azatioprina	Certolizumab	Nefrología
6-mercaptopurina	Etanercept	Dermatología
Tacrolimus	Golimumab	Reumatología
Ciclosporina	Rituximab	Aparato digestivo
Sirolimus	Ocrelizumab	Neurología
Corticoterapia*	Obinituzumab	Medicina interna
	Ofatumumab	Pediatría
	Belimumab	...
	Ibrutinib	
	Abatacept	
	Anakinra	
	Canakinumab	
	Tocilizumab	
	Sarilumab	
	Natalizumab	
	Vedolizumab	
	Ustekinumab	
	Guselkumab	
	Ixekizumab	
	Tildrakizumab	
	Risankizumab	
	Secukinumab	
	Brodalumab	
	Alemtuzumab	
	Afatinib	
	Axitinib	
	Crizotinib	
	Dabrafenib	
	Dasatinib	
	Erlotinib	
	Everolimus	
	Gefitinib	
	Imatinib	
	Lapatinib	
	Nilotinib	
	Pazopanib	
	Ruxolitinib	
	Sorafenib	
	Sunitinib	
	Temsirolimus	
	Fingolimod	
	Siponimod	
	Ozanimod	
	Ponesimod	
	Tofacitinib	
	Baricitinib	
	Upadacitinib	
	Filgotinib	

Tabla 1. Listado aproximado de medicamentos inmunosupresores

Grupo 2

Personas no vacunadas mayores de 80 años y que no han padecido la enfermedad en los tres últimos meses.

Grupo 3

Personas no vacunadas mayores 65 años y que no han padecido la enfermedad en los tres últimos meses, con al menos un factor de riesgo de progresión

Persona no vacunada: no ha recibido la pauta de vacunación completa que incluye la dosis de recuerdo y que no haya padecido la enfermedad en los 3 meses previos

Grupo 4

Personas vacunadas hace más de 6 meses, mayores 80 años, con al menos un factor de riesgo de progresión

Factores de riesgo de progresión

1. Enfermedad renal crónica: estadios de enfermedad renal crónica 3b, 4 ó 5 (Tasa de filtración glomerular inferior a 45 ml/min)
2. Enfermedad hepática crónica: escala de Child-Pugh B o C
3. Enfermedad neurológica crónica (esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis o enfermedad de Huntington)
4. Enfermedades cardiovasculares: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria,, endarterectomía carotídea y derivación aórtica.
5. Enfermedad pulmonar crónica: EPOC FEV1 postB < 50% o 2 o más exacerbaciones en el último año o 1 ingreso, asma con requerimiento de tratamiento diario
6. Diabetes con afectación de órgano diana
7. Obesidad (IMC \geq 35)

Fármacos disponibles

ANTIVIRALES

Remdesivir (Veklury®)

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Monulpinavir (Lagevrio®)

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Sotrovimab (Xevudy®)

Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)

Cilgavimab/Tixagevimab (Evusheld®)

Consideraciones

- Disponibilidad limitada de las nuevas alternativas terapéuticas
- Es necesario establecer unos criterios de priorización en el acceso precoz a los mismos
- Se ha priorizado considerando aspectos como la gravedad y/o el riesgo de complicaciones, la respuesta a los tratamientos disponibles y el beneficio esperable
- Control de stock
- Constantemente se genera nueva información, que debe ser analizada para la toma de decisiones por las agencias reguladoras

ANTIVIRALES

REMEDESIVIR

Antiviral análogo de nucleótido, que interfiere con la polimerización del ARN del virus

Autorizado para el tratamiento de la enfermedad COVID-19 en adultos con algún factor de riesgo de mala evolución con enfermedad leve-moderada durante los 7 primeros días de sintomatología

No interacciones significativas

Contraindicado: Valores de transaminasas (GOT o GPT) por encima de 5 veces su valor normal

Insuficiencia renal con filtrado glomerular <30ml/min, en hemodiálisis o diálisis peritoneal

Posología: 200 mg el día 1 y 100 mg una vez al día en los días posteriores durante un total de 3 días de tratamiento. Vía intravenosa.

Ensayo PINETRE: COVID +, < 7 días síntomas, no hospitalizados, un factor de riesgo (IMC > 30, edad >60 años, diabetes, HTA, enfermedad cardíaca, cáncer activo, EPOC) Hospitalización o muerte en día 28 RRR: 87% NNT: 22

ANTIVIRALES

PAXLOVID

Nirmatrelvir, un inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 y ritonavir, un inhibidor del citocromo CYP3A4, un potenciador farmacocinético de nirmatrelvir, inhibiendo su metabolismo

Tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario con enfermedad leve-moderada y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave, en los 5 primeros días desde el inicio de los síntomas

Contraindicado: insuficiencia renal crónica (Acl creat < 30 ml/min), insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). No se recomienda en el embarazo, lactancia, en menores de 18 años

Interacciones importantes

Posología: 300 mg nirmatrelvir/100mg ritonavir (dos comprimidos de 150mg) vía oral cada 12h durante 5 días

Ensayo NCT0496020: COVID +, < 5 días de síntomas, no vacunados o seronegativos, no hospitalizados, dos factores de riesgo: diabetes, IMC > 25, EPOC, asma, IRC, fumador, enfermedad o tratamiento inmunosupresor, ECV, HTA, cáncer activo y edad > 60 años

Hospitalización o muerte en día 28

RRR: 88%

NNT: 18

Anticoagulantes*	Antiarrítmicos	Antagonistas de la aldosterona
Apixabán	Amiodarona	Eplerenona
Rivaroxabán	Dronedarona	
Antiagregantes	Flecainida	Inhibidores de la PDE5 (hipertensión pulmonar)
Ticagrelor	Propafenona	Sildenafil
Antianginosos	Hidroquinidina	Tadalafilo
Ranolazina	Disopiramida	
	Sotalol	
	Modificadores de la frecuencia cardíaca	
	Ivabradina	
Antiinfecciosos	Antineoplásicos	Antipsicóticos
Rifampicina	Neratinib	Lurasidona
Ácido fusídico oral	Venetoclax	Clozapina
	Apalutamida	Quetiapina
Antiviral para el VHC	Enzalutamida	Olanzapina
Glecaprevir/ Pibrentasvir		Pimozida
	Antigotosos	Sertindol
	Colchicina	
	Sedantes/ ansiolíticos	Antiepilépticos
	Midazolam oral	Carbamazepina
	Triazolam	Fenobarbital
		Fenitoína
		Derivados ergóticos
		Dihidroergotamina
		Ergotamina
		Metilergometrina
		Inmunosupresores
		Tacrolimús
		Everolimús
		Sirolimús
		Ciclosporina

Fármacos gastrointestinales	Antihipertensivos	Inhibidores de la PDE5 (disfunción eréctil)
Domperidona	Lercanidipino	Avanafilo
Naloxegol	Felodipino	Sildenafil
	Barnidipino	Vardenafilo
Inhibidores HMG-CoA reductasa	Antagonistas del receptor α_1	Tadalafilo
Lovastatina	Alfuzosina	
Simvastatina	Silodosina	Inhaladores/pulverizadores nasales
		Salmeterol
Triptanos	Fitoterapia	Fluticasona
Eletriptán	Hierba de San Juan	Budesonida
		Triamcinolona

ANTIVIRALES

MOLNUPIRAVIR

Antiviral análogo ribonucleico, que inhibe la replicación del virus

Actualmente no está autorizado en la UE, La EMA emitió una recomendación para ayudar a las autoridades nacionales que pueden decidir sobre un posible uso temprano del medicamento antes de la autorización de comercialización

Adultos con COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave, dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas

No se recomienda en el embarazo, en menores de 18 años

Puede ser usado en insuficiencia renal y hepática

No presenta interacciones importantes

Posología: 800 mg/12h (4 cápsulas/12h) durante 5 días

Ensayo NCT04575597: COVID +, < 7 días síntomas, no vacunados, no hospitalizados, un factor de riesgo: IMC > 30, edad >60 años, diabetes, enfermedad cardíaca, cáncer activo, EPOC, IRC Hospitalización o muerte en día 28

RRR: 30% NNT: 34

ANTICUERPOS MONOCLONALES

SOTROVIMAB

Anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1 humanizado que se une a un epítipo altamente conservado en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína spike del SARS-CoV-2

Pacientes con algún factor de riesgo de mala evolución con enfermedad leve-moderada durante los 5 primeros días de sintomatología y con serología Ig G anti S frente SARS-CoV-2 negativa o menor de 260 BAU/ml.

Es el único anticuerpo monoclonal con actividad in vitro frente a ómicron. Aunque de acuerdo con los datos in vitro disponibles, tiene una actividad reducida frente a la variante BA.2

Posología: 500mg endovenoso dosis única

Ensayo COMET-ICE: no vacunados menos de 5 días reducción del 79% (reducción del riesgo relativo ajustado) ($p < 0,001$) en las hospitalizaciones por cualquier causa durante más de 24 horas o muerte por cualquier causa el día 29 en comparación con placebo. En números absolutos, 30 (6%) de los 529 voluntarios del grupo de placebo progresaron, en comparación con seis (1%) de los 528 pacientes que recibieron sotrovimab.

Respuesta inadecuada a la vacunación



La que se ha confirmado por medio de un estudio de título de anticuerpos contra la proteína S inferior a 260 BAU/ml (binding antibody units) y después de un esquema de vacunación completo

ANTICUERPOS MONOCLONALES

RONAPREVE

Casirivimab e imdevimab son dos anticuerpos monoclonales recombinantes humanos se unen a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor de la proteína spike (RBD) del SARS-CoV-2. Esto evita que el RBD se una al receptor ACE2 humano, evitando así la entrada del virus en las células

Pacientes con algún factor de riesgo de mala evolución con enfermedad leve-moderada durante los 5 primeros días de sintomatología y con serología Ig G anti S frente SARS.-CoV-2 negativa o menor de 260 BAU/ml.

Para pacientes con infección por variante NO ómicron

Posología: 600 mg endovenoso Casirivimab/600 mg Imdevimab endovenoso dosis única

ensayo RECOVERY Entre los pacientes que eran seronegativos al inicio del estudio, la combinación de anticuerpos redujo significativamente el resultado primario de mortalidad a 28 días en una quinta parte en comparación con la atención habitual sola (el 24% de los pacientes en el grupo de combinación de anticuerpos murió vs 30% de los pacientes en el grupo de atención habitual; RR= 0,80; IC 95% 0,70-0,91; p = 0,001)

ANTICUERPOS MONOCLONALES

EVUSHELD

Cilgavimab y Tixagevimab son dos anticuerpos monoclonales que unen a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor RBD de la proteína S del SARS-CoV-2, que impide la unión del RBD al receptor humano ACE2, y así la entrada del virus en las células

Profilaxis previa a la exposición por COVID-19, a partir de 12 años, condiciones de riesgo que cursan con inmunosupresión en quienes se demuestra una respuesta inadecuada a la vacunación

Los efectos adversos más frecuentes cefalea, cansancio y tos
Acontecimientos adversos cardíacos graves, poco frecuentes en el 0,7% de los participantes del brazo Evusheld y en el 0,3% placebo

Posología: 150 mg de tixagevimab + 150 mg de cilgavimab intramuscular en dos inyecciones simultáneas

Ensayo PROVENT reducción del RR de infección sintomática 77% (46% vs 90%) $p < 0,001$

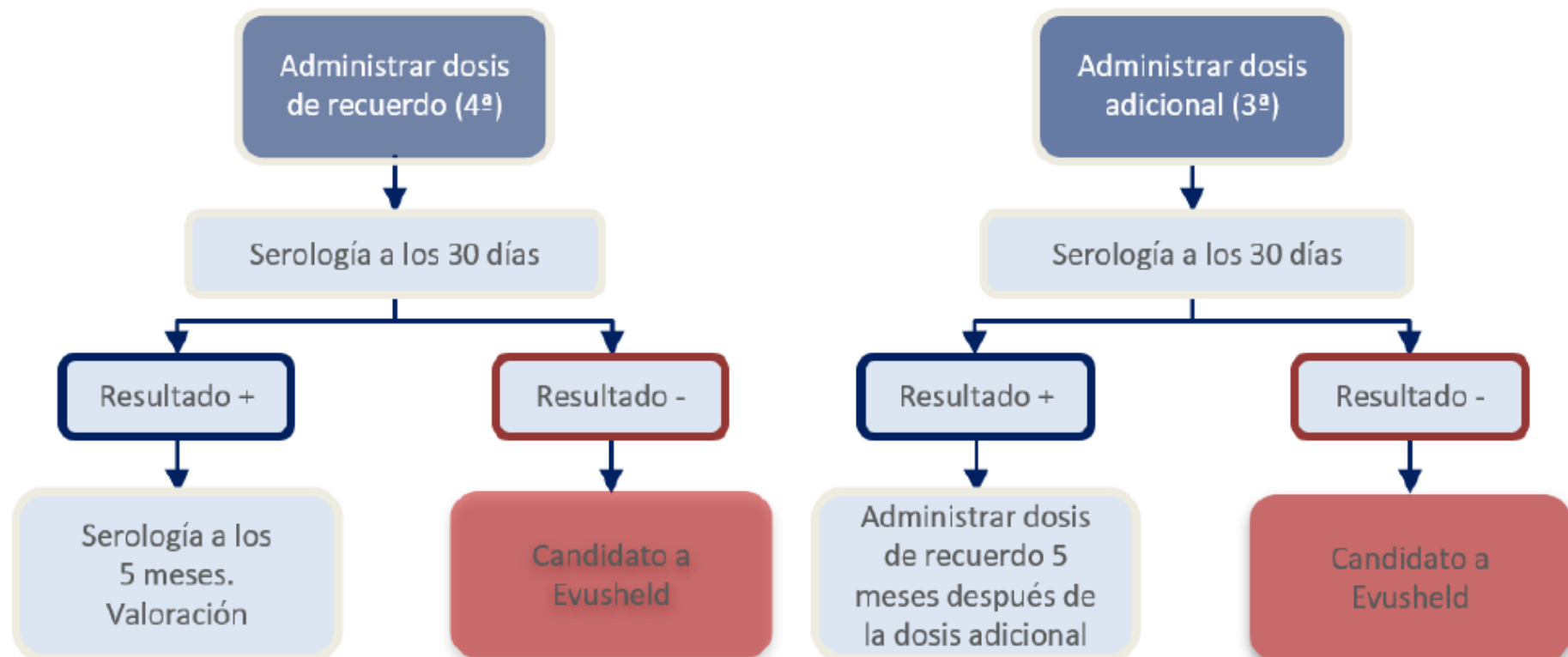
PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN

Candidatos a recibir Evusheld

Orden de priorización y condición priorizada	Subgrupo de vacunación
1. Receptores de TPH o terapias celulares CART-T	G7A1 Trasplante de médula ósea
	G7A2 Trasplante de hígado
	G7A3 Trasplante de riñón
	G7A4 Trasplante de pulmón
	G7A5 Trasplante de corazón
	G7A6 Trasplante de páncreas
	G7A7 Trasplante de intestinos
	G7A8 Trasplante de otro órgano o tejido especificado
2. Receptores de trasplante de órgano sólido	
3. Inmunodeficiencias primarias	G7D Inmunodeficiencias
4. Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos	G7M3 Anti-CD20 y belimumab.
5. Cáncer de un órgano sólido en tratamiento con quimioterapia citotóxica	G7M4 Citotóxicos

PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN

Respuesta vacunal inadecuada



Positivo: título de anticuerpos contra la proteína S por encima de 260 BAU/ml.
Negativo: título de anticuerpos contra la proteína S por debajo de 260 BAU/ml.

PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN

PCR SARS-CoV-2 negativa 48-72h antes de la administración

La prescripción, la dispensación y la administración debe hacerse en el ámbito hospitalario

Prescripción Receta Electrónica (RELE)

Tratamiento

Condiciones de alto riesgo
PDIA positiva
Infección leve-moderada



PAXLOVID



REMDESIVIR



MOLNUPIRAVIR

PAXLOVID

Circuito de Atención Primaria

Comprobar condiciones de alto riesgo
Comprobar sintomatología
Comprobar días de síntomas
Comprobar f renal y hepática
Comprobar interacciones

Prescripción en RELE

Validación farmacia hospitalaria



Dispensación hospitalaria

REMDESIVIR

Contraindicación Paxlovid

Comprobar condiciones de alto riesgo
Comprobar sintomatología
Comprobar días de síntomas
Comprobar f renal y hepática

Prescripción en millennium

Planes			
+ Agregar a fase		Iniciar: Ahora	Duración: Ninguno
Componente	Estado	Detalles	
REMDESIVIR PACIENTE AMBULATORIO (3 DIAS) (Planeado Pendiente)			
Medicación			
<input type="checkbox"/>	 Alerta grave remdesivir (remdesivir 100 mg (VEKLURY) VIAL)	200 mg, IV Perfusión Interm, Dosis Única, AHORA, Vial RECONSTITUIR cada vial con 20 mL de API (obteniendo una concentración final de 5 mg/mL). De una bolsa de SF 0.9% extraer 40 mL de suero.	
<input type="checkbox"/>	 Alerta grave remdesivir (remdesivir 100 mg (VEKLURY) VIAL)	100 mg, IV Perfusión Interm, C/24h (16:00h), Fecha Iniciar: T+1;0800, 2 dosis, Vial RECONSTITUIR cada vial con 20 mL de API (obteniendo una concentración final de 5 mg/mL). De una bolsa de SF 0.9% extraer 40 mL de suero.	

MOLNUPIRAVIR

Contraindicación Paxlovid y Remdesivir

Comprobar condiciones de alto riesgo
Comprobar sintomatología
Comprobar días de síntomas

Solicitud como medicación especial

Aprobación de la AEM

Prescripción en RELE

Dispensación en farmacia

Conclusiones

- Atención especial a personas con condiciones de alto riesgo
- Priorizar vacunación
- Tratamiento pre-exposición
- Tratamiento de enfermedad leve-moderada
- Especialistas implicados
- Actualización continua de protocolos