

Tratamiento de la COVID-19, ¿qué hemos aprendido?

**Andrea Rodríguez Esquíroz, Marta Marín Marín, Patricia García González,
Lorea Sanz Álvarez, Paula Aldave Cobos, Javier Garjón Parra**

Servicio de Asesoría e Información del Medicamento. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona. España.

Correspondencia:

Andrea Rodríguez Esquíroz [andrea.rodriguez.esquiroz@navarra.es]

Resumen

En diciembre de 2019 surgió un nuevo coronavirus, muy virulento y que provocaba un cuadro severo a nivel respiratorio. La falta de experiencia con esta nueva enfermedad, unida a su gravedad y alta mortalidad, hizo que se utilizaran una gran cantidad de medicamentos sin experiencia y se investigara sobre nuevas terapias específicas para combatirlo. Los primeros medicamentos que se utilizaron fueron antirretrovirales, usados habitualmente para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, y antiparasitarios, por su actividad inmunosupresora. Además, debido a la neumonía que producía este nuevo virus se utilizaban antibióticos por el riesgo de sobreinfección bacteriana, además de corticoides. Posteriormente, se comenzaron a usar terapias inmunomoduladoras como interferones, anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas dirigidas contra dianas implicadas en el proceso de la inflamación. Durante todo este tiempo surgieron nuevas terapias como remdesivir, cuyas pautas de uso fueron cambiando a lo largo de los meses. En enero de 2022 cambió el paradigma de tratamiento de esta enfermedad, ya que se incluyeron nuevas alternativas terapéuticas tanto para el tratamiento de esta enfermedad como para su prevención, como son sotrovimab, casirivimab-imdevimab o nirmatrelvir/ritonavir. Desde este momento, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios publicó una serie de recomendaciones de utilización de estos nuevos medicamentos, que se han ido actualizando hasta la fecha. En este artículo hacemos una revisión de los tratamientos utilizados desde el inicio de la pandemia hasta enero de 2023.

Palabras clave. Coronavirus. COVID-19. SARS-CoV-2. Tratamiento farmacológico. Infección respiratoria.

INTRODUCCIÓN

En 2019 se identificó un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que provoca un cuadro severo a nivel respiratorio, denominado enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como una pandemia. Su naturaleza altamente contagiosa con más de 11 millones de personas infectadas y una mortalidad

significativa con más de 500.000 muertes a fecha de siete de julio 2020, llevó a su priorización como problema de salud pública. La mayor morbilidad y mortalidad por la COVID-19 se debió en gran parte a la neumonitis aguda que evolucionaba a un síndrome de dificultad respiratoria aguda¹. A fecha de enero de 2023 se han registrado más de 6,7 millones de infecciones (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

Cuando surgió este nuevo virus, todos los tratamientos que se fueron incluyendo en los protocolos de tratamiento de la COVID-19 eran totalmente experimentales, y en su momento se desconocía el balance riesgo/beneficio que presentaban. Mientras se intentaba desarrollar una vacuna eficaz y segura, fueron muchos los fármacos que entraban y salían de las guías de tratamiento de esta infección, en función de los datos en ese momento disponibles sobre su eficacia y seguridad. A continuación, se describen los fármacos incluidos en los diversos protocolos de tratamiento utilizados desde el inicio de la pandemia, actualizado a fecha de enero de 2023. La figura 1 representa la evolución temporal de estos tratamientos.

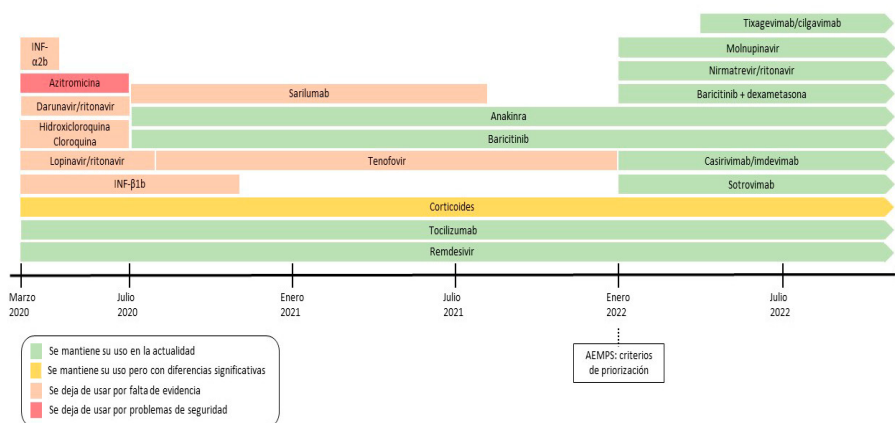


Figura 1. Evolución temporal de los tratamientos utilizados durante la pandemia. INF: interferón.

ANTIVIRALES CLÁSICOS

Al inicio de la pandemia, fueron varios los antivirales utilizados para el tratamiento del SARS-CoV-2. Su uso se basó en la hipótesis de que los antiretrovirales que actúan sobre la RNA-polimerasa RNA dependiente podrían ser eficaces para el tratamiento de este nuevo virus². Fueron los primeros fármacos que se utilizaron desde la aparición del SARS-CoV-2 en el ámbito hospitalario, siendo lopinavir/ritonavir el más pautado. Debido

a su indicación para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), era necesario descartar dicha infección previamente al inicio del tratamiento.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Antiviral usado para el tratamiento del VIH. Fue de los primeros fármacos que se administraron a pacientes infectados por SARS-CoV-2, con neumonía no grave o pacientes con neumonía grave, administrado junto con hidroxiclороquina o cloroquina. La pauta a administrar era 400 mg/100 mg dos veces al día por vía oral durante 7-14 días en función de la evolución. Sus efectos adversos son conocidos, algunos leves y frecuentes (diarreas, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia) y otros graves e infrecuentes (pancreatitis, prolongación del intervalo QT al igual que otros fármacos usados en el tratamiento de la COVID-19). Estos efectos adversos fueron el principal problema que presentaron durante su uso.

Dado que LPV/r es un potente inhibidor del CYP3A4, presenta un importante perfil de interacciones con fármacos de múltiples grupos terapéuticos, por lo que se recomendaba consultar bases de datos de interacciones previo inicio de tratamiento. Esto suponía otro de los inconvenientes de utilizar este fármaco.

Como alternativas posibles a LPV/r en pacientes con intolerancia gastrointestinal a esta combinación, surgieron alternativas como darunavir/ritonavir o darunavir/cobicistat. Sin embargo, estas alternativas duraron tan solo unas semanas en los protocolos, ya que no había evidencia clínica disponible de su uso ni *in vitro* ni *in vivo* en pacientes con SARS-CoV-2.

La hipótesis de la eficacia de LPV/r en esta infección se había basado en la actividad *in vitro* mostrada en varios estudios frente a los virus SARS-CoV y MERS-CoV³. En agosto de 2020 desaparece de los protocolos a consecuencia de los resultados del ensayo RECOVERY, en el que se observó que LPV/r usado en monoterapia no era un tratamiento eficaz para los pacientes hospitalizados por la COVID-19⁴.

Tenofovir disoproxilo

Antiviral indicado en el tratamiento del virus de la hepatitis C y del VIH en combinación con otros antirretrovirales. Se utilizó a partir de agosto de 2020 para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes con neumonía leve o

moderada a una dosis de 245 mg diarios por vía oral durante siete a diez días. La ausencia de evidencia clínica en esta indicación hizo que este medicamento desapareciera de las guías de tratamiento en pocos meses.

ANTIPARASITARIOS

Hidroxicloroquina/cloroquina

La hidroxicloroquina es una 4-aminoquinolina similar a la cloroquina. Poseen acción antimalárica e inmunosupresora. Son medicamentos autorizados en España desde 2011 y 1951, respectivamente, que se dispensan en oficina de farmacia con receta médica.

Indicados como tratamiento de la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y como profilaxis o tratamiento de malaria no complicada. Cuando se empezó a usar al inicio de la pandemia como tratamiento de la COVID-19 no había establecidas dosis para dicha indicación por lo que la pauta posológica fue la recomendada para las indicaciones autorizadas (400 mg/12h el primer día, seguido de 200 mg/12h los siguientes cuatro días, por vía oral). La duración del tratamiento era individualizada, inicialmente se indicaba tratar durante al menos cinco días con una duración máxima de 14 días.

Su elevado uso durante el inicio de la pandemia llevó a una rotura de *stock* de hidroxicloroquina, lo que hizo que se sustituyera por cloroquina fosfato (500 mg/12h el primer día, seguido de 250 mg/12h los siguientes cuatro días, por vía oral). Ambas alternativas se consideraban equivalentes. Durante los primeros meses de la pandemia se realizó un suministro controlado a centros de salud y centros sociosanitarios.

Como principales interacciones, podían potenciar el efecto de hipoglucemiantes, digoxina, β -bloqueantes o antipsicóticos como clorpromazina y levomepromazina. Por su riesgo de prolongar el intervalo QT, se recomendaba control del electrocardiograma (ECG) si en el ECG había un QT >450 ms o se coadministraba con fármacos que también lo prolongaban como LPV/r, darunavir/ritonavir, macrólidos y quinolonas. Entre los efectos adversos más frecuentes destacaban: trastornos oculares (reversibles tras la suspensión del tratamiento), pérdida de apetito y pérdida de peso.

La información disponible sobre su acción antiviral procedía de estudios *in vitro* y de series de pacientes con limitaciones en tamaño y metodología^{5,6}. En junio de 2020 el estudio RECOVERY concluyó no haber obtenido ningún beneficio clínico del uso de hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados con COVID-19⁴. Con estos resultados en julio de 2020, la OMS interrumpió el estudio SOLIDARITY en los que había grupos de estudio de

tratamiento COVID-19 con hidroxiquina y LPV/r, ya que, además de su ineficacia, se habían observado indicios de posibles efectos adversos⁷.

Actualmente, se han excluido la cloroquina y la hidroxiquina de los protocolos terapéuticos para la COVID-19 y su uso, en todo caso, se ha limitado al ámbito de los ensayos clínicos autorizados.

FÁRMACOS INMUNOESTIMULANTES

Interferón beta 1b y alfa 2b

Poseen actividad antiviral e inmunomoduladora, mediando la interacción con los receptores celulares específicos que combaten la replicación viral.

Interferon beta 1b está indicado en España para el tratamiento de distintas formas de esclerosis múltiple. Por su parte, el alfa 2b tiene revocada su comercialización en España, aunque estuvo indicado para diversas patologías onco-hematológicas, así como para el tratamiento de la hepatitis C y B.

En España no había disponibilidad de ninguna presentación inhalada, por lo que se usó la presentación para administración intravenosa, la cual se reconstituía con suero fisiológico para ser nebulizada.

Los interferones se utilizaron como tratamiento coadyuvante con el objetivo de estimular la respuesta inmune del organismo frente a la infección, especialmente durante las primeras fases de la enfermedad.

Los resultados del ensayo clínico SOLIDARITY, mostraron que el uso de interferón tuvo poco o ningún efecto en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en términos de mortalidad, inicio de la ventilación y duración de la estancia hospitalaria. El brazo del ensayo encargado de evaluar su eficacia se suspendió el 16 de octubre de 2020⁷. Aunque posteriormente se realizaron diversos ensayos clínicos con interferones para evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la COVID-19, en el momento actual, no se ha hallado evidencia procedente de ensayos clínicos controlados que apoye su uso para el tratamiento de la COVID-19.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Corticoides

Son fármacos con efecto antiinflamatorio, inmunosupresor y antiproliferativo que actúan reduciendo la formación, liberación y actividad de los

mediadores antiinflamatorios a través de la inhibición de funciones específicas y migración de las células inflamatorias.

Al principio de la pandemia, las principales guías de práctica clínica no recomendaban el uso de corticoides para el manejo de pacientes con COVID-19, ya que en esos momentos no existían estudios fiables que hubieran evaluado su eficacia y seguridad en el tratamiento de dichos pacientes. A pesar de ello, y de acuerdo con el cuadro clínico del paciente, se utilizaban de manera empírica en dosis no estandarizadas⁸.

Se empezaron a usar bolos de metilprednisolona de un gramo administrados vía intravenosa durante tres días en pacientes más graves. Posteriormente se pasó a tratar estos pacientes con dosis de metilprednisolona 125 mg cada ocho horas vía intravenosa durante tres días.

Sin embargo, fue en julio de 2020 cuando se cambian dichos protocolos, incluyendo el uso de dexametasona 6 mg vía intravenosa de acuerdo a los primeros resultados del estudio RECOVERY⁴. En septiembre de 2020 la OMS publica unas recomendaciones sobre el uso de dexametasona y corticoides en pacientes con COVID-19:

1. Recomienda administrar corticoides por vía oral o intravenosa para tratar a los pacientes graves o críticos de COVID-19.
2. Desaconseja tratar con corticoides a los pacientes con síntomas de esta enfermedad que no sean graves, salvo si forman parte de su tratamiento crónico⁹.

Dichas recomendaciones se mantienen vigentes a día de hoy.

Tocilizumab

Anticuerpo monoclonal humano que se une a los receptores solubles y de membrana de la interleucina 6 (IL-6), citoquina proinflamatoria producida por células como los linfocitos T y B, los monocitos o los fibroblastos.

Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la arteritis de células gigantes y el síndrome de liberación de citoquinas grave o potencialmente mortal¹⁰.

En marzo de 2020 se consideró, por su mecanismo de acción, que pudiera ser beneficioso en algunos pacientes con infección por SARS-CoV-2 en formas de neumonía grave siempre y cuando cumplieran una serie de criterios de inclusión determinados por el Ministerio de Sanidad¹¹.

La posología recomendada fue la administración por vía intravenosa a dosis fijas en función del peso del paciente (≥ 75 kg: una dosis única de 600 mg y < 75 kg: una dosis única de 400 mg).

Entre los efectos adversos más frecuentes destacan infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la alanina aminotransferasa. Los efectos adversos más graves son infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis y reacciones de hipersensibilidad.

Al inicio de la pandemia únicamente estaba indicada la administración de una sola dosis y, excepcionalmente si mala evolución, se permitía una segunda dosis en las 12 horas siguientes a su administración. Por cuestión de stock, esta segunda administración estuvo en algunos momentos de la pandemia más restringida a una sola dosis. Por este mismo motivo, hubo momentos en los que fue necesaria su importación como medicamento extranjero a través de la plataforma de gestión de medicamentos en situaciones especiales.

Los resultados preliminares del estudio RECOVERY sugirieron una reducción en la mortalidad y probabilidad de progresión hacia la ventilación mecánica invasiva o muerte, en pacientes que todavía no estaban recibiendo dicho soporte respiratorio¹².

Actualmente cuenta con la indicación como tratamiento para la COVID-19 en adultos que reciben corticosteroides sistemáticos y requieren de oxígeno o ventilación mecánica¹⁰. La posología es de 8 mg/kg, hasta máximo 800 mg en dosis única, pudiéndose repetir la dosis en las 12-24 h posteriores si empeoramiento clínico.

Sarilumab

Anticuerpo monoclonal que bloquea la IL-6, con indicación en artritis reumatoide. Debido a que comparte mecanismo de acción con tocilizumab, se comenzó a utilizar para el tratamiento de la COVID-19 a partir de julio de 2020.

Se han realizado tres ensayos clínicos para evaluar su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad. En ellos se ha observado una tendencia a la reducción de la mortalidad en el día 28 y una reducción del empeoramiento clínico definido como progresión a la intubación, empleo del sistema de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o muerte. Sin embargo, esta evidencia es de baja calidad y ya no se utiliza como alternativa¹³.

Baricitinib

Inhibidor selectivo y reversible de las Janus quinasas uno y dos (JAK 1 y 2). Estas enzimas activan los receptores de citoquinas que tienen un papel en la hematopoyesis, la inflamación y la respuesta inmune. Por tanto,

una inhibición de las Janus quinasas conlleva en un bloqueo de la señalización de las citoquinas que participan en estos procesos. Fue aprobado por Comisión Europea en 2017 y está autorizado en el tratamiento de artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata¹⁰.

En noviembre de 2020 fue autorizado por la agencia reguladora americana (*Food and Drug Administration*, FDA) en combinación con remdesivir para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes hospitalizados a partir de dos años de edad, con una saturación de oxígeno $\leq 94\%$, que requirieran oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva o ECMO. Sin embargo, ya se había comenzado a utilizar unos meses antes en España en monoterapia.

El ensayo clínico que llevó a su aprobación fue el ACTT-2, en el cual se demostró una mejora clínica más temprana y una menor mortalidad en pacientes que recibían baricitinib más remdesivir, en comparación con remdesivir en monoterapia. Además, se observaron menos efectos adversos graves¹⁴.

Posteriormente, el ensayo RECOVERY estudió el uso de baricitinib en monoterapia en pacientes hospitalizados. Se demostró una disminución de la mortalidad en los pacientes tratados con baricitinib¹⁵.

Actualmente, la OMS lo recomienda como alternativa a tocilizumab en pacientes graves en tratamiento con oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva.

Anakinra

Antagonista del receptor de interleucina uno (IL-1) autorizado para el tratamiento de artritis reumatoide, fiebre mediterránea familiar, entre otras enfermedades inmunomediadas. Comenzó a utilizarse en julio de 2020 como alternativa a otros tratamientos en caso de COVID-19 grave debido a su posible utilidad al inhibir la respuesta inmunitaria exagerada de esta enfermedad. Se utilizó a una dosis de 100 mg cada seis horas por vía intravenosa o subcutánea, durante diez días y hasta un máximo de 15 días.

En diciembre de 2021 se aprobó la indicación para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes adultos con neumonía que necesitan oxígeno suplementario (flujo bajo o alto de oxígeno) y que tienen riesgo de evolucionar a una insuficiencia respiratoria grave determinada por una concentración plasmática del receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) mayor o igual a seis mg/mL¹⁰.

En el ensayo SAVE-MORE se demostró que un aumento temprano de los niveles séricos del suPAR indicaba un aumento del riesgo de progresión de

la enfermedad a un fallo respiratorio. En los pacientes tratados con anakinra disminuyó la mortalidad en el día 28 y la estancia hospitalaria fue menor en comparación con placebo¹⁶.

Actualmente, se utiliza como alternativa en pacientes que han progresado o no han mejorado tras la corticoterapia, en pacientes con oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva y en pacientes refractarios al tratamiento con tocilizumab o baricitinib.

NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS ANTIVIRALES

En enero de 2022, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió unos criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Estos criterios de priorización han ido evolucionando a lo largo del tiempo. En un primer momento, se incluyó a pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos, CAR-T u órgano sólido con tratamiento inmunosupresor, pacientes con inmunodeficiencias primarias, pacientes que hubieran recibido en los tres meses anteriores (seis meses en el caso de rituximab) fármacos anti CD20 o belimumab y pacientes con síndrome de Down a partir de los 40 años de edad. Sin embargo, se han ido añadiendo situaciones de priorización de estos fármacos y actualmente los grupos de pacientes que podrían beneficiarse de estos fármacos son mucho mayores. La última actualización de noviembre de 2022 clasifica a los pacientes en cuatro grupos¹⁷:

1. Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación.
2. Personas no vacunadas con >80 años.
3. Personas no vacunadas con >65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión.
4. Personas vacunadas hace más de seis meses, con >65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión.

Además, define qué se entiende por pacientes inmunocomprometidos según su enfermedad de base y tratamiento y enumera una serie de factores de riesgo de progresión.

Remdesivir

Es un antiviral análogo de nucleótido, que interfiere con la polimerización del ARN del virus.

Comenzó a usarse al inicio de la pandemia a través de ensayos clínicos o mediante el acceso a medicamentos en situaciones especiales. Los requisitos para el uso de este tratamiento en pacientes con infección por SARS-CoV-2 fueron establecidos por el Ministerio de Sanidad y requerían varios procedimientos administrativos previos: aprobación previa de la AEMPS e informe clínico donde se especificara que cumplía los requisitos establecidos en ese momento. Las solicitudes podían tramitarse/resolverse incluso en días festivos y se servían en menos de 24 horas.

Para pacientes embarazadas o menores de edad candidatos a tratamiento con remdesivir, el médico prescriptor debía acceder a una aplicación del laboratorio que lo comercializaba para solicitar la aprobación del tratamiento. Posteriormente, el servicio de farmacia del hospital debía acceder a la aplicación de la AEMPS para solicitar el suministro de medicación en caso de aprobación del mismo. La presentación farmacéutica para embarazadas y menores de edad tenía un formato distinto y no podía intercambiarse con la de adultos.

A partir de marzo de 2021 fue comercializado en España y comenzó a adquirirse a través de los cauces habituales de compra.

A partir de enero de 2022, su uso se basó en los criterios de priorización de la AEMPS. Actualmente se utilizan en pacientes con enfermedad leve o moderada, como alternativa a nirmatrelvir/ritonavir en pacientes de los grupos de priorización dos, tres y cuatro o en pacientes del grupo uno con serología positiva o no disponible del SARS-CoV-2¹⁷.

Nirmatrelvir/ritonavir

Es una combinación de dos fármacos: nirmatrelvir, un inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 que bloquea su replicación y ritonavir, un inhibidor del citocromo CYP3A4, que actúa como potenciador farmacocinético de nirmatrelvir inhibiendo su metabolismo. Está autorizado para el tratamiento de la COVID-19 de gravedad media-moderada en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen riesgo elevado de padecer enfermedad grave¹⁰.

En el ensayo EPIC-HR se demostró que la mortalidad por cualquier causa a los 28 días de los pacientes que recibieron nirmatrelvir/ritonavir fue inferior en comparación con quienes no lo recibieron. El análisis preliminar de este ensayo mostró una reducción relativa del riesgo del 89% en el riesgo de hospitalización o muerte en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron placebo. No se reportaron efectos adversos graves. En este

ensayo los pacientes no estaban vacunados, por lo que en un principio su uso se limitó a pacientes que no habían recibido la vacuna frente al SARS-CoV-2¹⁸.

La dosis aprobada son 300 mg de nirmatrelvir y 100 mg de ritonavir cada 12 horas durante cinco días, por vía oral, ajustando a 150 mg de nirmatrelvir y 100 mg de ritonavir en pacientes con insuficiencia renal moderada (tasa de filtrado glomerular ≥ 30 a < 60 mL/min). Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtrado glomerular < 30 mL/min) o insuficiencia hepática grave¹⁰. Se debe iniciar el tratamiento lo antes posible después del diagnóstico de COVID-19 y dentro de los cinco días posteriores a la aparición de los síntomas, ya que es cuando transcurre la fase viral de la enfermedad.

Al contener ritonavir, que es un inhibidor potente del CYP3A, hay que considerar las interacciones potenciales con el tratamiento habitual del paciente antes y durante el tratamiento, requiriendo en ocasiones la modificación del mismo.

En España, se comercializó en abril 2022 y a día de hoy se considera la primera opción de tratamiento en pacientes ambulatorios con enfermedad leve y alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, priorizando a los grupos de riesgo definidos por la AEMPS.

Molnupiravir

Antiviral oral que actúa sobre la maquinaria genética responsable de la replicación del SARS-CoV-2. Se trata de un profármaco que se convierte en β -D-N4-hidroxicitidina, sustrato de la RNA polimerasa RNA-dependiente del SARS-CoV-2.

Su eficacia se basa en dos ensayos clínicos, uno de fase IIa y otro de fase III (ensayo MOVE-OUT), en los que se observó una disminución de las hospitalizaciones, muertes y efectos adversos graves en los pacientes en tratamiento con molnupiravir versus placebo en los siete y cinco primeros días tras el inicio de los síntomas respectivamente¹⁹.

La FDA lo autorizó en diciembre de 2021 para el tratamiento del COVID-19 de gravedad media-moderada en pacientes adultos con riesgo de progresión a COVID-19 grave. La posología aprobada es de 800 mg cada 12 horas durante cinco días. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal, por lo que sería una opción en pacientes ambulatorios con COVID-19 y enfermedad renal grave. Se debe utilizar dentro de los cinco primeros días del inicio de los síntomas, en concordancia con lo estudiado en los ensayos clínicos.

Aunque se trata de un medicamento no autorizado en la Unión Europea, cuenta con la recomendación de uso del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y podría solicitarse actualmente como medicamento en situaciones especiales, siguiendo los criterios de priorización de la AEMPS.

Sotrovimab

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une a un epítipo altamente conservado en el dominio de unión al receptor de la proteína *spike* del SARS-CoV-2. Está indicado en el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a estadios más graves de la enfermedad. El ensayo pivotal COMET-ICE, demostró una reducción del riesgo ajustado del 79% en las hospitalizaciones por cualquier causa durante más de 24 horas o muerte por cualquier causa en el día 29 en comparación con placebo, en pacientes no vacunados y en los cinco primeros días de síntomas. En cuanto a la seguridad, este fármaco fue bien tolerado y las reacciones adversas que más se reportaron fueron hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión²⁰.

Actualmente se utiliza en pacientes graves con serología negativa o con un nivel bajo de protección y en pacientes leves o moderados, que tengan contraindicado el uso de nirmatrelvir/ritonavir y con serología negativa o un bajo nivel de protección, dentro de las condiciones de riesgo priorizadas y en pacientes en la que la variable del SARS-CoV-2 no sea ómicron, en una dosis única de 500 mg, por vía intravenosa. Sin embargo, las últimas guías empiezan a no recomendar su uso¹⁹.

Casirivimab/imdevimab

Son dos anticuerpos monoclonales IgG1 recombinantes humanos. Cada anticuerpo se une a una región de la proteína *spike* que se encuentra en la superficie del SARS-CoV-2, evitando así la entrada del virus en las células.

El ensayo REGN-COV2 llevó a la autorización de uso de emergencia del fármaco. Se vio que en pacientes no hospitalizados la carga viral disminuía y se supuso que se obtendría un beneficio clínico. Sin embargo, se trataba de un ensayo con pocos pacientes y la diferencia en la tasa de hospitalización y visitas médicas no alcanzó la significación estadística²¹. Posteriormente, en el ensayo RECOVERY se vio que no disminuía la mortalidad

general de los pacientes tratados con el anticuerpo, aunque sí se demostró beneficio en pacientes con serología negativa²².

Las indicaciones aprobadas son:

1. El tratamiento de enfermedad por COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg, que no requieran suplemento de oxígeno y que tengan mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave.
2. La prevención de COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg.

No se llegó a incluir la indicación de prevención en los protocolos hospitalarios de nuestra comunidad.

En el protocolo actual de la AEMPS se plantea como alternativa a sotrovimab en pacientes graves con serología negativa o con un nivel bajo de protección y en pacientes leves o moderados, que tengan contraindicado el uso de nirmatrelvir/ritonavir y con serología negativa o un bajo nivel de protección, dentro de las condiciones de riesgo priorizadas y en pacientes en la que la variable del SARS-CoV-2 no sea ómicron¹⁷. La dosis utilizada es de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab. Al igual que ocurre con sotrovimab, las guías de tratamiento más actualizadas no recomiendan su uso⁸.

Cilgavimab/Tixagevimab

Se trata de dos anticuerpos monoclonales IgG1 humanos recombinantes que pueden unirse de forma simultánea a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula (*spike*) del virus.

El ensayo clínico PROVENT estudió la profilaxis pre-exposición con una dosis única en adultos a partir de 18 años con riesgo de respuesta inadecuada a la vacunación. Todos los pacientes tenían una serología negativa, no tenían antecedentes de infección por SARS-CoV-2 y no habían recibido ninguna vacuna. Se incluyeron pacientes ≥ 60 años, inmunocomprometidos, con enfermedad renal o hepática grave, con EPOC o pacientes que se consideraban de alto riesgo de exposición, incluyendo trabajadores de centros sociosanitarios. Se observó que la infección sintomática por el virus en los seis meses siguientes a la administración del fármaco disminuyó, sin disminuir la mortalidad²³.

Actualmente, está indicado como profilaxis previa a la exposición de SARS-CoV-2 y tratamiento en pacientes que no requieran oxígeno suple-

mentario y que tengan un alto riesgo de progresar a enfermedad grave, en adultos y adolescentes a partir de 12 años y de más de 40 kg a una dosis de 150 mg de cada anticuerpo por vía intramuscular. Sin embargo, cuando comenzó a utilizarse en abril de 2022 solo se utilizaba como prevención en pacientes que no hubieran desarrollado anticuerpos post-vacunales.

En el momento de la redacción de este artículo existe controversia sobre su utilidad por la ausencia de eficacia frente a las variantes circulantes.

OTROS MEDICAMENTOS

Además, a lo largo de la pandemia se estudió el uso de otros fármacos como ivermectina, eculizumab, danoprevir, favipiravir, arbidol; aprobados para otras indicaciones, pero con posibilidad de producir efectos beneficiosos para el tratamiento de la COVID-19. A finales de 2020 todos estos tratamientos habían desaparecido de los protocolos por falta de evidencia.

PLASMA DE CONVALESCIENTES

Es el plasma extraído de pacientes recuperados de COVID-19 que hayan producido suficiente cantidad de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 para protegerse frente a la reinfección. Su uso se basa en la hipótesis de que este suero permitiría una inmunización pasiva de un posible receptor al neutralizar las partículas de SARS-CoV-2. En abril de 2020 se incluyó en los protocolos de manejo clínico de pacientes infectados para casos muy refractarios. Actualmente los estudios disponibles sugieren que puede reducir la gravedad o la duración de la COVID-19 administrado en las primeras etapas de la enfermedad o en pacientes con un sistema inmunitario debilitado. Todavía se necesita más investigación al respecto.

USO DE ANTIBIÓTICOS

Los síntomas de la COVID-19 en ocasiones pueden asemejarse al de una neumonía bacteriana, ya que se producen síntomas respiratorios acompañados de fiebre, por lo que muchas veces existen dudas a la hora de prescribir o no antibióticos. No se deberían pautar antibióticos si no existe coinfección bacteriana. Sin embargo, el miedo a que el paciente no mejore o no se cure, sobre todo en pacientes hospitalizados, ha hecho que se utilicen ampliamente en este tipo de pacientes, sobre todo en los primeros meses.

Al inicio de la pandemia, el antibiótico más prescrito fue azitromicina durante tres días. Pronto se demostró que se asociaba a un alto riesgo de muerte cardiovascular en comparación con otros antibióticos como amoxicilina, por lo que se recomendaba evitar su uso. Además, se trataba de un antibiótico que provocaba un alto número de interacciones farmacológicas, en especial de prolongación del intervalo QT en pacientes tratados concomitantemente con hidroxiclороquina o cloroquina, que era frecuente en esos momentos².

Varios estudios han demostrado que existe un bajo porcentaje de pacientes con coinfecciones bacterianas, situándolas entre un 1,2 y un 3,5% de los pacientes hospitalizados^{24,25}. Por lo tanto, el uso de antibióticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 debería individualizarse y ser paudado únicamente en pacientes en los que se confirme o sospeche sobreinfección bacteriana.

CONCLUSIÓN

La incertidumbre provocada por la aparición de esta nueva enfermedad, hizo que se llegaran a utilizar fármacos que carecían de indicación y con una evidencia muy limitada, avalada por estudios poco concluyentes y de calidad cuestionable. Todo ello contribuyó al uso indiscriminado de antivirales y moduladores de la respuesta inmune en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Su utilización difiere del uso habitual (para sus indicaciones autorizadas) basándose únicamente en principios teóricos y sin estudios previos. No obstante, la situación de máxima urgencia asistencial, de una enfermedad que cursa desde pacientes asintomáticos hasta fallos multiorgánicos, hizo que la comunidad científica se volcara en publicar cada hallazgo favorable/desfavorable sobre el uso de las terapias que se iban usando, con el objetivo de hallar un tratamiento eficaz y seguro. Con el tiempo, fármacos como LPV/r o hidroxiclороquina fueron desapareciendo de dichos protocolos y guías de manejo clínico, dando paso a nuevos antivirales que frenan o palian los síntomas de esta infección. Otros medicamentos aprobados con otras indicaciones, como anakinra, demostraron ventajas e hicieron que se añadiera el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 a sus indicaciones aprobadas.

Además, el alto número de contagios y el colapso del sistema sanitario hizo que surgieran otros problemas como los desabastecimientos de una gran cantidad de fármacos.

La situación de emergencia sanitaria permitió ver que el sistema sanitario no estaba diseñado para hacer frente a una situación como esta y de

ahí que los problemas de suministro se fueran enlazando unos con otros, y en algunos casos se tenía que priorizar el uso de algunos medicamentos a determinados grupos de pacientes, negando el acceso a otros. También demostró que, aunque no había experiencia ni preparación para una situación así, se hacía frente a problemas de suministro, gestión de camas de hospitalización o de productos sanitarios en cuestión de horas o pocos días.

Casi tres años después del inicio de esta pandemia hay aspectos que han mejorado, como los protocolos de manejo clínico más ajustados a la infección por SARS-CoV-2. Se han desarrollado vacunas que van siendo eficaces a las diferentes cepas que van apareciendo, se dispone de fármacos con indicación en el tratamiento de esta infección, algunos nuevos y otros de uso habitual en otras enfermedades. Además, se ha conseguido estratificar a los pacientes según su gravedad o riesgo de progresión a una forma más grave, indicando diferentes tratamientos en función de sus características, e incluso disponemos de fármacos preventivos para frenar la enfermedad grave antes de que aparezca. Se ha aprendido que no hay que tratar a todos los pacientes, como se hacía al inicio de la pandemia y que no todos se benefician de todos los tratamientos, y tenemos bien definidas las indicaciones de muchos medicamentos.

Como dijo Ed Yong, que ganó el Premio Pulitzer por su reportaje sobre la COVID-19: *“Los mejores escritores científicos aprenden que la ciencia no es una procesión de hechos y descubrimientos, sino un tropiezo errático hacia una incertidumbre que disminuye gradualmente”*.

BIBLIOGRAFÍA

1. HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
2. ELFIKY AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci* 2020; 253: 117592. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>
3. ARABI YM, ALOTHMAN A, BALKHY HH, AL-DAWOOD A, ALJOHANI S, AL HARBI S et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2018; 19: 81. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2427-0>
4. HORBY PW, MAFHAM M, BELL JL, LINSELL L, STAPLIN N, EMBERSON J et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396: 1345-1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)

5. YAO X, YE F, ZHANG M, CUI C, HUANG B, NIU P et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; 2: 732–739. <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
6. PIMENTEL J, ANDERSSON N. Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Biomédica* 2020; 40(Suppl. 2): 80-95. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5478>
7. WHO Solidarity Trial Consortium, PAN H, PETO R, HENAO-RESTREPO A-M, PREZIOSI M-P, SATHIYAMOORTHY V et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021; 384: 497–511. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
8. BHIMRAJ A, MORGAN RL, SHUMAKER AH, BADEN L, CHENG VCC, EDWARDS KM et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2022. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac724>
9. Organización Mundial de la Salud. Corticosteroides para el tratamiento de la COVID-19: orientaciones evolutivas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334338/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Buscador para profesionales sanitarios. <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
11. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
12. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 622-635. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9)
13. GORDON AC, MOUNCEY PR, AL-BEIDH F, ROWAN KM, NICHOL AD, ARABI YM et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19-preliminary report. *MedRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>
14. KALIL AC, PATTERSON TF, MEHTA AK, TOMASHEK KM, WOLFE CR, GHAZARYAN V et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 795-807. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
15. ABANI O, ABBAS A, ABBAS F, ABBAS J, ABBAS K, ABBAS M et al. Baricitinib in patients admitted to hospital with covid-19 (recovery): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet* 2022; 400: 359-368. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01109-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01109-6)
16. KYRIAZOPOULOU E, POULAKOU G, MILIONIS H, METALLIDIS S, ADAMIS G, TSIAKOS K et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2021; 27: 1752-1760. <http://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>

17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Version 7. Consultada 02 febrero 2023. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
18. HAMMOND J, LEISTER-TEBBE H, GARDNER A, ABREU P, BAO W, WISEMANDLE W et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 1397-1408. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>
19. JAYK BERNAL A, GOMES DA SILVA MM, MUSUNGAIE DB, KOVALCHUK E, GONZALEZ A, DELLOS REYES V et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2022; 386: 509-520. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>
20. GUPTA A, GONZALEZ-ROJAS Y, JUAREZ E, CRESPO CASAL M, MOYA J, FALCI DR et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 2021; 385: 1941-1950. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>
21. WEINREICH DM, SIVAPALASINGAM S, NORTON T, ALI S, GAO H, BHOORE R et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 238-251. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>
22. ABANI O, ABBAS A, ABBAS F, ABBAS M, ABBASI S, ABBASS H et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2022; 399: 665-676. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00163-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00163-5)
23. LEVIN MJ, USTIANOWSKI A, DE WIT S, LAUNAY O, AVILA M, TEMPLETON A et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab–cilgavimab) for prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 2188-2200. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2116620>
24. KARABA SM, JONES G, HELSEL T, SMITH LL, AVERY R, DZINTARS K et al. Prevalence of co-infection at the time of hospital admission in COVID-19 Patients. A multicenter study. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofaa578>
25. LANGFORD BJ, SO M, RAYBARDHAN S, LEUNG V, WESTWOOD D, MACFADDEN DR et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1622-1629. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>