



GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR

ACTUACIÓN FRENTE A COVID19 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS Y PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS

Versión 02

24 de marzo de 2020

PROYECTO GEHT-COV-2020-01

RECOMENDACIÓN TERAPEÚTICA

Este documento esta generado en base a la evidencia científica del momento en que se publica y se modificará en función de los resultados y la experiencia que se vaya acumulando, la ultima versión del documento será publicada en el área de profesionales de la web del GETH y la actualización de esta recomendación se enviará a los profesionales a través de los cauces disponibles.

Los cambios realizados sobre la versión anterior están subrayados en color amarillo

GETH

Grupo de trabajo de complicaciones infecciosas y no infecciosas (GRUCINI) del Grupo Español de trasplante hematopoyético y terapia celular (GETH).

RECOMENDACIÓN TERAPEÚTICA

ACTUACIÓN FRENTE A COVID19 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS Y PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS

Autores

José Luis Piñana¹, Rodrigo Martino², Manuel Lizasoain³, Rafael de la Cámara⁴.

Revisores

Anna Sureda⁵, Carlos Solano⁶, José Antonio Pérez Simón⁷, Lourdes Vázquez¹³, Lucia López¹³, Ildelfonso Espigado⁷, Mi Kwon⁸, Carmen Martínez⁹, Lucrecia Yáñez¹⁰, David Valcárcel¹¹, Marta González-Vicent¹², Julia Ruiz¹².

¹H. La Fe (Valencia), ²H. de la santa Creu i Sant Pau (Barcelona), ³H. 12 de Octubre (Madrid), ⁴H. de la Princesa (Madrid), ⁵ICO H. D. Duran i Reynalds (Barcelona), ⁶H. Cínico de Valencia (Valencia), ⁷H. Virgen del Rocío (Sevilla), ⁸H. Gregorio Marañón (Madrid), ⁹H. Clínic de Barcelona (Barcelona), ¹⁰H. Marques de Valdecilla (Santander), ¹¹H. Vall d' Hebrón (Barcelona), ¹²H. Infantil Niño Jesús (Madrid), ¹³H. Cínico de Salamanca.

1. JUSTIFICACIÓN
2. ANTECEDENTES
3. CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS EN TRASPLANTE
4. FACTORES DE RIESGO A CONSIDERAR
5. MEDIDAS DE AISLAMIENTO
6. PROGRAMA DE TRASPLANTE ALOGÉNICO, AUTÓLOGO Y TERAPIA CAR-T
7. POBLACIÓN DIANA PARA MUESTREO DE SARS-COV-2
8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ESTUDIOS ADICIONALES
9. CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL
10. CONSIDERACIONES EN DONANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS
11. CRITERIOS DE CURACIÓN
12. RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN DE SARS-COV-2 DURANTE LA ENFERMEDAD
13. TRATAMIENTO DE SOPORTE, INTERACCIONES Y SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA
14. TRATAMIENTO ANTIVIRAL

ESTUDIO RETROSPECTIVO

15. MATERIALES Y METODOS
16. CALENDARIO
17. ÉTICA Y MARCO REGULATORIO
18. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (anexo 1)
19. DOCUMENTO LIVERPOOL DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS (anexo 2)

1. JUSTIFICACIÓN

Dada la emergencia de la situación actual de pandemia por SARS-COV-2, declarada por la organización mundial de la salud (OMS) a fecha de 11/03/2020, junto con la situación de alerta declarada en España el 14/03/2020, se hace necesario disponer de una Recomendación Terapéutica para el diagnóstico y manejo de esta enfermedad en pacientes inmunodeprimidos como son los receptores de trasplante alogénico o autólogo de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), pacientes en terapia CAR-T y pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico y/o inmunosupresor. La presente Recomendación Terapéutica está basada en los conocimientos disponibles derivados de la experiencia acumulada en otros procesos similares (infecciones por virus respiratorios de la comunidad -VRC-) en esta población de muy alto riesgo. Por lo tanto, el actual documento puede ser actualizado dinámicamente de acuerdo con la evidencia científica disponible. El presente documento estará vigente mientras dure la situación de pandemia pudiendo quedar inactivo en el momento en que el SARS-COV-2 se convierta en estacional o desaparezca de la circulación.

2. ANTECEDENTES

Los coronavirus humanos (HCoV) son un grupo de virus envueltos en cápsides que contiene RNA no segmentado, monocatenario y de sentido positivo. De los 4 géneros de coronavirus descritos, el gammacoronavirus y el deltacoronavirus infectan exclusivamente a animales, mientras que la mayoría de los alfacoronavirus y betacoronavirus afectan a humanos (1). Entre los siete HCoV conocidos que afectan a los humanos, HCoV-229E y HCoV-NL63 pertenecen al Alphacoronavirus, mientras que HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 pertenecen al linaje A, el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus humano (SARS-CoV) y el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) al linaje B, y síndrome respiratorio de Oriente Medio-HCoV (MERS-HCoV) al linaje C, todos del grupo de los Betacoronavirus (2).

Los brotes anteriores de HCoV zoonóticos como SARS-CoV (3) (4) (5), MERS-CoV (6) y el actual de SARS-CoV-2 (7) (8) respaldan que este género virus podría ser uno de los virus que evoluciona más rápidamente debido a su alta tasas de sustitución de nucleótidos del genoma y recombinaciones (9). Sin embargo, los HCoV estacionales (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) circulan globalmente en la población humana durante décadas y, aunque contribuyen en aproximadamente un tercio de las infecciones por resfriado común en humanos (10), su efecto no parece tan severo como los brotes zoonóticos de HCoV.

3. CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS EN TRASPLANTE

La epidemiología de los VRC en receptores alo-TPH va paralela a la de la población general (11). Sin embargo, estas infecciones respiratorias tienen un comportamiento particular en pacientes inmunodeprimidos, caracterizándose por cuadros clínicos más severos, con excreción viral más prolongada, tasas más altas de progresión del tracto respiratorio superior (TRS) al inferior (TRI) y tasas de mortalidad más altas (12) (13) (14). En la actualidad no existen datos publicados del efecto de SARS-COV-2 en pacientes inmunodeprimidos, pero teniendo en cuenta los datos disponibles en la actualidad, en la población general, es esperable que el SARS-COV-2 pueda ser particularmente severo en pacientes inmunodeprimidos, y especialmente en aquellos que hayan recibido un ALO-TPH.

4. FACTORES DE RIESGO A CONSIDERAR

Actualmente se conocen los factores de riesgo de severidad y mortalidad de los VRC en pacientes alo-TPH. La gran mayoría de los factores de riesgo identificados son comunes y aplicables a la gran mayoría de los VRC estacionales que conocemos hasta el momento. En particular, la linfopenia < 500 células/microL, la neutropenia <500 células/microL, la utilización de fármacos inmunosupresores (especialmente el uso de corticoides), la presencia de signos y/o síntomas de enfermedad de injerto contra receptor (EICR) aguda y crónica en el momento de la infección, la hipogamaglobulinemia, la edad avanzada y el momento en el que se presenta la infección con respecto al tiempo transcurrido desde el trasplante son elementos extremadamente útiles para predecir el riesgo de severidad y mortalidad de los VRC en pacientes receptores de ALO-TPH (15). En este sentido, la escala de riesgo llamada “immunodeficiency scoring index” (ISI) desarrollada por investigadores del MD Anderson de Houston (USA) ha demostrado en varias cohortes y diferentes tipos de VRC (incluyendo los HCoV estacionales) su capacidad predictiva de progresión a TRI y mortalidad en receptores ALO-TPH (11) (16) (17) (18) (19).

Por ello se propone la utilización de esta escala de riesgo de cara a estratificar e identificar a los receptores de alo-TPH con COVID19 que podrían beneficiarse de una intervención terapéutica. Pudiendo asignar puntos adicionales a variables como linfopenia <500 células/microL, hipogamaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o trasplante reciente (<6 meses).

Immunodeficiency Scoring Index (ISI)	
•	Neutros en SP <0.5 x10 ⁹ /l (3pts)
•	Linfos en SP <0.2 x10 ⁹ /l (3pts)
•	Age ≥40y (2pts)
•	Myeloablative conditioning regimen (1pt)
•	GVHD (acute or chronic, 1pt)
•	Corticosteroids (1pt)
•	allo-HSCT < a 30 días (1pt)
Risk index	
•	Bajo riesgo (0-2)
•	Riesgo moderado (3-6)
•	Alto riesgo (7-12)

VARIABLES INCLUIDAS EN EL "IMMUNODEFICIENCY SCORING INDEX".

Según los datos retrospectivos publicados hasta la fecha con VRC estacionales la mortalidad reportada en pacientes ALO-TPH cuando hay afectación de vías bajas es del 16% al 57% (incluyendo rinovirus, virus respiratorio sincitial, virus influenza, virus parainfluenza, metapneumovirus y HCoV estacionales) (20). Del mismo modo el SARS-COV-2 parece tener un comportamiento agresivo (alto riesgo de ingreso en UCI, ventilación mecánica y muerte) en > 70% de los pacientes oncológicos (21). Sin embargo, cuando se implementa un programa de muestreo prospectivo de VRC a receptores de alo-TPH con síntomas respiratorios iniciales, con el fin de iniciar un tratamiento antiviral y/o de soporte precoz, la mortalidad disminuye significativamente siendo del 7% en casos de afectación de vías bajas (20). Por lo tanto, es extremadamente recomendable el muestreo activo ante la mínima sospecha de infección respiratoria en pacientes inmunodeprimidos.

5. MEDIDAS DE AISLAMIENTO

- Se seguirán estrictamente las recomendaciones de aislamiento proporcionadas por el ministerio de sanidad de cara a la atención de pacientes (con independencia de la presencia de síntomas respiratorios), la toma de muestras respiratorias y la realización de cualquier otra técnica diagnóstica requerida (incluyendo aspirados y/o biopsias de médula ósea) en pacientes oncohematológicos con o sin SARS-COV-2.

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm>

- Es aconsejable que no haya cuidadores o familiares con el paciente oncohematológico cuando este esté ingresado por cualquier otro motivo, salvo en pediatría o por fuerza mayor. Las visitas de familiares o del entorno familiar a los centros hospitalarios quedarían prohibidas hasta que el cuadro de pandemia no esté resuelto (desaparición del virus). Si por fuerza mayor fuera necesario disponer de un cuidador en el momento del episodio de infección por SARS-COV-2 es conveniente que el mismo no tenga síntomas respiratorios y que se muestree al cuidador de forma semanal. El cuidador deberá cumplir con las medidas de aislamiento estricto (gotas y contacto) mientras esté en la misma habitación que el paciente. En caso de positividad, el acompañante deberá abandonar el hospital y seguir vigilancia en domicilio.
- Todo el personal sanitario: Uso de mascarilla quirúrgica, bata verde y guantes para entrar en cualquier habitación, independientemente del nivel de aislamiento establecido.
- Papel de la presión de aire en las habitaciones de hematología:
 - En caso de tener que asumir la hospitalización de pacientes oncohematológicos con COVID-19, se recomienda el ingreso en habitaciones convencionales (sin presión positiva), pero siempre sería preferible con **presión NEGATIVA** especialmente en casos de realización de procesos que generen aerosoles a partir de las secreciones respiratorias del paciente, ya sea por tos intensa o, sobre todo, al realizar procedimientos respiratorios en que se generen estos aerosoles.
 - No se debe ingresar pacientes con SARS-COV-2 en habitaciones con presión positiva.

6. PROGRAMA DE TRASPLANTE ALOGÉNICO, AUTÓLOGO Y TERAPIA CAR-T

Cada centro hospitalario tendrá que evaluar su capacidad asistencial y nivel de ocupación de camas de acuerdo con los datos epidemiológicos que se vayan reportando por las autoridades sanitarias de cada comunidad y de cada centro.

Se aconseja que todo aquel procedimiento que no sea estrictamente urgente se posponga durante 4-6 semanas (pudiéndose alargar dicho periodo de forma dinámica). En caso de posponer estas terapias el responsable de cada patología deberá decidir la actitud a seguir para mantener al paciente con la enfermedad controlada durante ese periodo siempre valorando el riesgo/beneficio.

7. POBLACIÓN DIANA PARA MUESTREO DE SARS-COV-2

- Todo receptor de alo-TPH, receptores de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, receptores de terapia CAR-T, pacientes oncohematológicos antes del inicio o que estén bajo tratamiento con quimioterapia intensiva, con neutropenia y/o que vayan a recibir o hayan recibido fármacos que produzcan linfopenia (fludarabina, ATG, alentuzumab, ciclofosfamida, ifosfamida, etc), que presenten síntomas respiratorios de vías altas y/o bajas (con o sin fiebre asociada) deberán ser muestreados mediante panel de PCR multiplex para VRC y SARS-COV-2 en el hospital.
- Es importante que los pacientes oncohematológicos en tratamiento activo y que tengan síntomas no se queden en casa y puedan acceder al centro hospitalario para poder muestrear y evaluar signos/síntomas y/o la necesidad de ingreso hospitalario. Los pacientes oncohematológicos con síntomas respiratorios deberán seguir la ruta/circuitos previstos en cada centro, intentando evitar las zonas habituales de paso de hospital de día con otros pacientes hematológicos.
- En todos los pacientes que vayan a recibir estos procedimientos y que presenten síntomas respiratorios (con o sin fiebre asociada) antes del inicio del tratamiento de su enfermedad debe descartarse la presencia de SARS-COV-2. En caso de positividad se recomienda posponer el tratamiento de su enfermedad hematológica hasta la negativización en la medida en que sea posible y según la urgencia valorar administrar tratamiento antiviral para acelerar la resolución del cuadro.
- Dada la actual incidencia actual de SARS-COV-2 y el estado prolongado de incubación hasta el desarrollo de síntomas (de 1-14 días) se recomienda el muestreo de SARS-COV-2 en pacientes asintomáticos antes del inicio del tratamiento/ingreso hospitalario. Se deberá tener un especial cuidado en la anamnesis insistiendo en la presencia de síntomas en las semanas previas de cara a una correcta interpretación del resultado. Si el paciente ha pasado un cuadro catarral y en la fase asintomática se detecta SARS-COV-2 es posible que el cuadro ya se haya resuelto y estemos detectando una infección pasada. Este muestreo, sin embargo, queda supeditado a la política impuesta por cada centro a lo largo de la pandemia, y en la actualidad (22/3/2020) se desconoce la utilidad de esta medida.
- En caso de que se detecte una situación de potencial brote epidémico por SARS-COV-2 en pacientes ingresados en la sala de hematología sin sospecha inicial (i.e. paciente sin síntomas, en tratamiento de su enfermedad de base que durante la neutropenia presenta neumonía y se detecta de forma inesperada

el SARS-COV-2 en muestra respiratoria), se valorará el muestreo de SARS-COV-2 puntual en todos los pacientes ingresados en dicha sala y al personal sanitario a cargo de la sala. En caso de detección de más casos y/o en personal sanitario contactar inmediatamente con los servicios de infecciosas, preventiva y riesgos laborales.

8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ESTUDIOS ADICIONALES

- Se considera diagnóstico de COVID19 (enfermedad desarrollada por SARS-COV-2) la presencia de síntomas respiratorios (congestión nasal, rinorrea, sinusitis, otitis, faringo-amigdalitis, tos, traqueo-bronquitis, bronquiolitis, neumonía y/o fiebre sin foco) junto con la detección de SARS-COV-2 en muestras de vía aérea superior y/o inferior mediante técnicas de PCR.
- En pacientes con tos y/o expectoración o con auscultación patológica en campos pulmonares se recomienda la realización de TAC de tórax preferente aunque la radiografía simple no muestre alteraciones. En caso de detectar imágenes patológicas valorar la necesidad de broncoscopia para lavado broncoalveolar si se sospecha otra etiología. La realización de la broncoscopia es un procedimiento de muy alto riesgo de contagio al personal que lo realiza.

9. CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Indicaciones de inicio de tratamiento antiviral en pacientes sintomáticos

- Receptores de alo-TPH sintomáticos que cumplan las siguientes condiciones:

Afectación exclusiva de vías altas:

- ISI moderado-severo (> 2 puntos)
- ISI de bajo riesgo en los primeros 6 meses tras alo-TPH
- Pacientes con ISI de bajo riesgo más allá de los primeros 6 meses si presentan signos/síntomas de EICR crónica que requiera tratamiento inmunosupresor activo.

Afectación de vías bajas (de laringe a alveolo):

- En todos los casos

- Receptores de trasplante autólogo:

Afectación exclusiva de vías altas:

- Durante los primeros 6 meses del trasplante
- Linfopenia <500 células/microl

Afectación de vías bajas (de laringe a alveolo):

- En todos los casos

- Receptores de terapia CAR-T:

Afectación exclusiva de vías altas:

- Durante los primeros 3-6 meses del CAR-T
- Linfopenia <500 células/microl

Afectación de vías bajas (de laringe a alveolo):

- En todos los casos

- Pacientes oncohematológicos:

Afectación exclusiva de vías altas:

- Pacientes con neutropenia y/o linfopenia <500 células/microl
- En aquellos que precisen iniciar y/o continuar urgentemente con su tratamiento quimioterápico

Afectación de vías bajas (de laringe a alveolo):

- En todos los casos

Actitud respecto al inicio del tratamiento oncohematológico

Para los pacientes oncohematológicos sintomáticos o asintomáticos en los que se detecte el SARS-COV-2 en muestras respiratorias se recomienda, si es posible, retrasar el inicio de la terapia hasta resolución del cuadro.

En aquellos pacientes SARS-COV-2 positivo en los que sea arriesgado o inaceptable retrasar los tratamientos con quimioterapia o agentes biológicos se recomienda lo siguiente:

- 1) si no hay síntomas o si hay afectación exclusiva de vías respiratorias superiores, iniciar tratamiento antiviral para intentar evitar la progresión y acortar la duración del proceso (a valorar individualmente según la enfermedad hematológica, si es ingresado o en domicilio)
- 2) si el tratamiento oncohematológico no se puede demorar en absoluto, administrarlo junto al tratamiento antiviral para intentar evitar la progresión y acortar la duración del proceso, con

independencia de la presencia de síntomas respiratorios y teniendo en cuenta las posibles interacciones medicamentosas.

En aquellos pacientes con SARS-COV-2 positivo en los que sea arriesgado retrasar el alo-TPH, auto-TPH, o CAR-T se recomienda iniciar tratamiento antiviral para intentar evitar la progresión y acortar la duración del proceso (a valorar individualmente si es ingresado o en domicilio).

10. CRITERIOS DE CURACIÓN

Se considera curación del episodio la desaparición de todos los síntomas respiratorios y alteraciones funcionales y/o analíticas derivadas del episodio de infección por SARS-COV-2. Aunque no se precise confirmación de la eliminación del virus en vías respiratorias, heces y orina mediante PCR, estas determinaciones pueden ser muy útiles para determinar el estado de excreción del virus de cara a seguir con medidas de aislamiento y limitar así la posibilidad de nuevos contagios en el núcleo familiar.

11. CONSIDERACIONES EN DONANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Dado que se ha detectado SAR-COV-2 en sangre de pacientes infectados y aunque no se ha reportado ningún caso de transmisión por vía sanguínea es importante considerar el riesgo de contagio a través de progenitores hematopoyéticos en pacientes receptores de trasplante.

En este sentido se recomienda muestrear para SAR-COV-2 a los donantes que presenten síntomas respiratorios antes de proceder a la movilización/extracción de progenitores.

- En casos positivos para SAR-COV-2 se desaconseja la utilización de ese donante hasta que no quede resuelto por completo el cuadro y no se detecte SAR-COV-2 en muestra respiratoria y sangre (2 determinaciones negativas separadas por 7 días).
- Valorar la opción de criopreservación de progenitores hematopoyéticos en donantes asintomáticos 7-14 días antes de iniciar el acondicionamiento en el receptor de cara a valorar la presencia de síntomas respiratorios durante la movilización/extracción o en los 7-14 días posteriores a la donación. En caso que de que el donante inicie síntomas de SAR-COV-2 y sea positivo para el virus podría valorarse descartar la presencia de SAR-COV-2 en una alícuota del producto congelado.
- Tener identificados potenciales donantes alternativos (haplo-idénticos) como *backup*.

12. RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN DE SARS-COV-2 DURANTE LA ENFERMEDAD

- La monitorización de respuesta a COVID19 será principalmente clínico/radiológica. No obstante, parece razonable recomendar los siguientes estudios:
- Determinación de VRC y SARS-COV-2 mediante PCR en **muestras respiratorias de vías altas** y/o esputo en el momento de resolución de los síntomas. En caso de positividad persistente pese a resolución de síntomas es importante seguir con las recomendaciones de aislamiento tanto en el hospital como en domicilio. Valorar si se precisa repetir el muestreo semanalmente hasta documentar negativización.
- Determinación de IL6 antes del inicio de inhibidores de IL6 y tras resolución del síndrome de liberación de citoquinas. **Monitorizar parámetros de inflamación como PCR, dimero D y ferritina semanalmente si es posible.**
- En caso de no poder realizarse la monitorización por problemas logísticos **valorar congelar todas las muestras obtenidas** para posteriores determinaciones y/o estudios de confirmación.

13. TRATAMIENTO DE SOPORTE, INTERACCIONES Y SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA

- Iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro en pacientes con fiebre y sospecha de sobreinfección bacteriana.
- Iniciar tratamiento antifúngico dirigido en caso de sospecha firme de enfermedad fúngica asociada
- Administración de gammaglobulinas poliespecíficas. Valorar en cada caso el beneficio de administrar gammaglobulina 0.5 mg/kg/semanal en especial en aquellos pacientes con hipogammaglobulinemia <350 mg/dl.
- Monitorizar niveles de inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) a las 24h tras iniciar el tratamiento antiviral frente a SARS-COV-2 (alto riesgo de interacciones medicamentosas) y ajustar dosis cada 48h hasta conseguir niveles estables en dos determinaciones consecutivas de 48h de separación. Tras la suspensión del tratamiento antiviral proceder de la misma forma. Consultar documento anexo de interacciones de antivirales y el resto de fármacos (documento Liverpool).
- Prevención del síndrome de liberación de citocinas-ditress respiratorio:

En algunos casos de COVID19 en China parece que la utilización de inhibidores de IL6 permitió evitar una respuesta inmune a la infección exagerada lo que podría reducir la necesidad de traslado a UCI. Se deja a criterio médico la utilización de dichos fármacos.

- Extraer muestra para determinación de IL6 antes de iniciar el fármaco.
- Considerar Tocilizumab (ver sección de fármacos).
- Si no hubieran existencias de tocilizumab se podría utilizar siltuximab dosis única de 11 mg/Kg iv. (Vigilar interacciones con fármacos sustratos de CYP450).

14. TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Se recomienda el contacto estrecho, manejo conjunto y colaboración fluida (en la medida de sus posibilidades) con la unidad de enfermedades infecciosas, medicina interna, microbiología, servicio de medicina preventiva y el servicio de farmacia hospitalaria de cada centro y en cada caso.

En cuanto se dispongan de resultados preliminares de los Ensayos Clínicos de tratamiento frente a SARS-COV-2 todas las recomendaciones descritas en el presente documento serán susceptibles de modificación.

La AEMPS anima a canalizar el uso de medicamentos frente a SARS-COV-2 a través de estudios clínicos que permitan generar conocimiento.

14.1.- Posibles terapias para el COVID-2

El SARS-COV-2 codifica para proteínas no estructurales como la 3-quimotripsina proteasa (3-chymotrypsin-like protease, -3CL protease-), la proteasa tipo papaína (papain-like protease), helicasa y la polimerasa RNA dependiente); proteínas estructurales (spike glycoprotein); y proteínas accesorias. Las cuatro proteínas no estructurales son enzimas fundamentales en el ciclo replicativo del virus, y la glicoproteína spike es indispensable para la interacción de virus-célula y posterior entrada a la célula. Estas 5 proteínas se consideran dianas antivirales atractivas (22).

Actividad in vitro

A nivel in vitro, el remdesivir y la cloroquina son los compuestos con mayor actividad frente a aislamientos clínicos de SARS-COV-2 de los 7 compuestos estudiados recientemente (5 aprobados por la FDA: ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, y cloroquina; dos antivirales de amplio espectro no autorizados: remdesivir y el favipiravir) (23) (tabla 1). Tanto el remdesivir como la cloroquina inhiben al SARS-COV-2 a concentraciones nanomolares y tienen un elevado índice de selectividad. Estos datos destacan por encima

de todos los agentes estudiados. En este estudio in vitro no se especifica que sal de cloroquina se empleó (si difosfato de cloroquina, o sulfato de hidroxicloroquina) aunque cabe suponer que fue difosfato de cloroquina (24). Así se interpreta en otro estudio publicado posteriormente (25).

No obstante se ha publicado recientemente un estudio comparativo de la actividad in vitro de la hidroxicloroquina vs cloroquina (25), encontrando una mayor actividad de la hidroxicloroquina. La EC50 a las 48 horas fue de 0.72 μM para la hidroxicloroquina y de 5.47 μM para la cloroquina. Cabe señalar que esta EC50 para la cloroquina es claramente superior a la encontrada en el estudio de Wang et al (23), siendo los valores de hidroxicloroquina similar a los de la cloroquina en este estudio. Empleando un modelo de simulación farmacocinético matemático y basándose en el ratio predicho de concentración libre pulmonar simulada / EC50, proponen la siguiente posología de hidroxicloroquina: 400 mg/12h el primer día seguido de 200 mg/12h por 4 días, lo que obtiene mejores niveles y antes que un régimen de cloroquina de 500 mg cada 12h (25). Siendo interesante estos datos, son contrarios a los encontrados en otro estudio in vitro previo (23). Además, la hidroxicloroquina carece en el momento actual de experiencia clínica en neumonía por SARS-COV-2. Por ello, aunque es válido emplear cualquiera de las dos formulaciones de cloroquina, la evidencia que soporta una u otra es bien distinta. En el momento actual, lo más utilizado es el fosfato de cloroquina.

	ribavirina	penciclovir	favipiravir	nafamostat	nitazoxanida	remdesivir	cloroquina
EC50*	109.5 μM	95.96 μM	61.88 μM	22.50 μM	2.12 μM	0.77μM	1.13 μM
SI**	>3.65	>4.17	>6.46	>4.44	>14.44	>129.87	>88.50

Actividad in vitro (EC50 a las 48h post infección) y índice de selectividad, en células Vero E6, de varios compuestos (datos de Wang et al, 2020) (23)

***EC50**: concentración efectiva 50% (half-maximal effective concentration)

****SI**: índice de selectividad (es el resultado de dividir la concentración citotóxica 50 entre la concentración efectiva 50%).

Los 3 análogos nucleósidos (ribavirina, penciclovir, favipiravir) requieren altas concentraciones para inhibir in vitro al SARS-COV-2, con índices de selectividad bajos. Sin embargo, dado que el favipiravir mostró en un modelo animal alta actividad protectora frente al virus del Ebola pese a que su EC50 era también elevada (61.88 μM), parece razonable seguir estudiando este antiviral para SARS-COV-2 (23).

Se comentan a continuación los que por actividad in vitro y disponibilidad son los más prometedores.

14.1.1. Remdesivir (GS- 5734)

Es un análogo nucleósido que se incorpora a las cadenas de RNA en síntesis provocando su terminación precoz (26).

El remdesivir puede ser el mejor candidato de todos los compuestos disponibles para el tratamiento del COVID-19 por varios motivos. Existe experiencia clínica en el tratamiento de enfermedades virales graves, como el ébola habiendo llegado para este virus a un ensayo clínico randomizado de fase III (27). Si bien en el virus del Ebola el remdesivir no mostró eficacia sí que mostró ser un antiviral seguro en los 175 pacientes tratados. Tanto in vitro como en modelo animal de infección por MERS-CoV, el remdesivir mostró ser más eficaz que la combinación de Lopinavir/Ritonavir combinado con interferón- β (28). Hay un caso de tratamiento exitoso de un paciente americano (29). El remdesivir mostró ser eficaz en la prevención y tratamiento del MERS-CoV en modelo animal de macacos (30).

Actualmente hay en marcha varios ensayos fase III vs placebo en pacientes con enfermedad moderada (NCT04252664, NCT04292730) o severa (NCT04292899; NCT04257656) por SARS-COV-2, que se espera se terminen para abril 2020. En España hay un fase III autorizado el 11-3-20 en varios centros (IDENTIFICADOR: 2020-000841-15, COD. PROTOCOLO: GS-US-540-5773) (31).

El remdesivir viene vehiculizado con el sulfobutiléter betaciclodextrina sódica (SBECD). Al igual que en otros medicamentos que llevan este vehiculizante (voriconazol iv, por ejemplo), se produce acumulación del excipiente SBECD en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min). Es por ello que entre los criterios de exclusión en los ensayos fase III con remdesivir se incluye un aclaramiento de creatinina <30 ml/min o <50 ml/min (dependiendo de los ensayos).

En el documento “Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)” del Ministerio de Sanidad (32) sobre el remdesivir se hace las siguientes puntualizaciones y recomendaciones posológicas:

- Obtener previamente el consentimiento informado del paciente. Ver anexo II.
- Solicitar a la AEMPS como uso compasivo. Ver anexo I “Gestión de la adquisición de medicamentos por parte de la AEMPS”.
- Dosis: dosis de carga el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 10.
- Principales efectos adversos/precauciones: hipotensión infusional. Se desconocen otros posibles efectos adversos.

14.1.2. Cloroquina

Existen varias formulaciones de cloroquina, la más empleadas son el difosfato de cloroquina (Resorchin®) y la hidroxicloloroquina (Dolquine®). La utilizada en China ha sido el fosfato de cloroquina (24).

La cloroquina tiene un espectro antiviral amplio incluido frente a SARS-COV-2 (33) (34). Bloquea la infección mediante el aumento del PH endosomal, interfiriendo en la entrada del virus a la célula y en su replicación una vez dentro de la célula (23). La cloroquina tiene un efecto inmuno-modulador que puede contribuir a su efecto antiviral. La EC90 de la cloroquina frente al SARS-COV-2 es de 6.90 µM, concentración que es alcanzable en plasma empleando 500 mg (23). La EC50 y EC90 del SARS-COV-2 para la cloroquina está dentro de los niveles que se obtienen en plasma con en el tratamiento con cloroquina (34).

En China el fosfato de cloroquina se ha estudiado en numerosos ensayos clínicos, habiéndose tratado más de 100 pacientes (febrero 2020) y está actualmente incluida en la guía oficial de tratamiento de COVID-19 en China (24) (35). El tratamiento con fosfato de cloroquina mostró ser superior al tratamiento control en la exacerbación de la neumonía, mejora radiológica, negativización del virus y acortamiento del periodo de enfermedad (24).

A 6 de marzo 2020 se habían tratado 285 pacientes críticos con COVID-19 en China de acuerdo a la información facilitada por la National Health Commission of the People's Republic of China (36), sin encontrar mayores efectos adversos. La séptima versión de la guía oficial China se publicó el 6-3-2020, y en ella se recomienda la cloroquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 entre 18-65 años, a la dosis de 500 mg/12h.

Hay en marcha un ensayo promovido por la Universidad de Oxford de cloroquina profiláctica (250 mg de fosfato de cloroquina al día) en trabajadores sanitarios que pretende reclutar 10,000 pacientes (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04303507).

14.1.3. Inhibidores de la proteasa: Lopinavir/Ritonavir

Se cree que el mecanismo de actuación de estos antivirales es mediante la inhibición de las proteasas del COVID-19, aunque es debatible (22). Un estudio fase III en China (ChiCTR2000029539) (37) no demostró diferencias en el objetivo principal (tiempo a mejoría global) en el análisis global, sin embargo si que demostró un efecto favorable, estadísticamente significativo, en los pacientes tratados con Lopinavir-

Ritonavir que habían comenzado el tratamiento en los primeros 12 días tras iniciar los síntomas. Hay que destacar que la mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento fue de 13 días, excesivamente largo. Existen pocas, si es que alguna, infección aguda con potencial curso fatal que iniciando el tratamiento 13 días tras iniciar la sintomatología mejoren el curso (desde bacteriemias, aspergilosis invasiva, gripe, etc). En el caso de la gripe el beneficio de tratamiento con oseltamivir se ve si se comienza el tratamiento en el periodo de dos días tras la aparición de los primeros síntomas (38). En pacientes hospitalizados por influenza H1N1 pandémica 2009, la única variable asociada con un curso positivo en el análisis multivariable fue el inicio de terapia antiviral dentro de los 2 días tras el inicio de los síntomas (39). En un estudio en 1859 pacientes críticos con gripe pandémica del 2009, el tratamiento iniciado hasta 4-5 días tras el inicio de los síntomas mejoraba la supervivencia, aunque los mejores resultados se vieron cuando se iniciaba dentro de los 2 primeros días (40). Por tanto, el estudio de Cao y et al (37) no demuestra que el Lopinavir-Ritonavir utilizado de forma correcta, esto es precozmente, sea ineficaz. De hecho muestra que sí es eficaz comenzando hasta 12 días tras el inicio de los síntomas.

En el documento “Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)” del Ministerio de Sanidad (32) sobre el Kaletra se hace las siguientes puntualizaciones y recomendaciones posológicas:

- Obtener previamente el consentimiento informado del paciente. Ver anexo II.
- Descartar infección por el VIH.
- Preparados comerciales:
 - KALETRA: comprimidos recubiertos 200/50 mg, 100/25 mg.
 - KALETRA: solución oral 80 mg/20 mg/mL.
 - LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD: comprimidos recubiertos con película 200 mg/50 mg.
- Dosis de 400 mg/100 mg (200 mg/50 mg por cápsula) dos cápsulas (o 5 mL de la solución) dos veces al día vía oral. La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre, y la duración máxima será de 14 días.
- Efectos adversos: Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Infrecuentes: pancreatitis, prolongación del segmento QT en el electrocardiograma.
- Interacciones/precauciones: Ambos principios activos son inhibidores de la isoforma CYP3A del P450. Lopinavir/ritonavir no debería administrarse juntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida.

En China existe un ensayo randomizado abierto que comparará en 100 pacientes con neumonía por SARS-COV-2 con Lopinavir/ritonavir frente a darunavir/cobicistat (Rezolsta®) (ChiCTR200002954) (41). No obstante no se ha encontrado información de actividad in vitro de la combinación de darunavir/cobicistat frente a SARS-COV-2.

14.1.4. Darunavir/cobicistat (Rezolsta®)

REZOLSTA está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos de 18 o más años de edad a dosis de 800 mg/150 mg cada 24h vo.

La compañía propietaria del fármaco (Janssen) refiere no disponer de evidencia clínica ni farmacológica para apoyar la inclusión de Darunavir/cobicistat en las pautas de tratamiento para COVID-19. Tampoco existe un perfil de seguridad y ni de eficacia publicado de Darunavir/cobicistat en el tratamiento de COVID-19.

No hay estudios in vitro con Darunavir/cobicistat y SARS-COV-2 publicados. Según los resultados preliminares no publicados de experimentos in vitro previamente parece poco probable que Darunavir/cobicistat tenga una actividad significativa contra el SARS-CoV-2 cuando se administra a la dosis segura y efectiva aprobada para el tratamiento de la infección por VIH-1. Sin embargo, existen dos ensayos clínicos en marcha (NCT04252274, 2/5/20; ChiCTR2000029541) con diversas combinaciones de darunavir/cobicistat solo o con lopinavir/ritonavir y timosina α 1 .

- Cuidados especiales: Darunavir/cobicistat disminuye el aclaramiento de creatinina por reabsorción y acumulación de la misma a nivel renal. No se recomienda iniciar en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min. No existen datos de modificación de dosis en insuficiencia hepática severa.
- Efectos adversos: Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los datos agrupados del ensayo Fase III GS-US-216-130 y el brazo de REZOLSTA del ensayo Fase III TMC114FD2HTX3001 fueron diarrea (23%), náuseas (17%), erupción (13%) y cefalea (10%). Las reacciones adversas graves fueron diabetes mellitus, hipersensibilidad (a la medicación), síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, erupción, síndrome de Stevens-Johnson y vómitos. Todas estas reacciones adversas (RAMs) graves ocurrieron en un sujeto (0,1%) excepto la erupción que ocurrió en 4 sujetos (0,6 %).
- Interacciones: Se han comunicado interacciones potencialmente severas y mortales en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A y glucoproteína-P. Darunavir/cobicistat son

metabolizados por CYP3A. Los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A pueden aumentar la eliminación de Darunavir/cobicistat, reduciendo con ello las concentraciones plasmáticas de Darunavir/cobicistat (p. ej., efavirenz, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Hierba de San Juan o Hipérico). La administración conjunta de REZOLSTA y otros medicamentos que inhiben la CYP3A puede reducir la eliminación de Darunavir/cobicistat y aumentar con ello las concentraciones plasmáticas (p. ej., antimicóticos azólicos como clotrimazol).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_es.pdf

14.1.5. Interacciones medicamentosas.

Este es un apartado importante para todos los pacientes pero en particular para los pacientes receptores TPH y otros pacientes oncohematológicos, dado el frecuente uso de inmunosupresores y anti-infecciosos con interacciones.

La Universidad de Liverpool ha publicado una extensa información de las interacciones esperables con los fármacos potencialmente activos frente al COVID-19, entre los que se encuentran el remdesivir, la cloroquina, el Lopinavir/ritonavir, nitazoxanida, ribavirina, favipiravir, y bdarunavir/cobicistat, que se actualiza periódicamente (42), anexo I. Destacamos la información más relevante de estas interacciones

- **Interacción entre fármacos potencialmente activos frente al COVID-19**
 - El remdesivir no muestra interacción con la cloroquina ni con el Lopinavir/Ritonavir.
 - En cambio al combinar cloroquina y el Lopinavir/Ritonavir es esperable un aumento de exposición de la cloroquina y potencial prolongación del QT. Por ello, si se combina cloroquina y el Lopinavir/Ritonavir sería prudente vigilar el intervalo QT cuando se combina con cloroquina (riesgo de prolongación).

- **Interacción con inmunosupresores**
 - No es esperable interacción entre remdesivir con ciclosporina, tacrólimus, micofenolato y sirólimus.
 - En cambio la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con sirólimus dará lugar a un aumento de la exposición de sirolimus significativa y NO se recomienda su combinación.
 - La combinación de sirólimus con cloroquina da lugar a un aumento de la exposición del inmunosupresor.

- La combinación de Lopinavir/Ritonavir o de cloroquina con ciclosporina o tacrólimus da lugar a aumento de los inmunosupresores.
 - Con el micofenolato no es esperable variación de la exposición al emplear cloroquina, y en cambio puede producirse un aumento o disminución de su exposición al emplear Lopinavir/Ritonavir.
- **Interacción con esteroides, antifúngicos**
 - El uso de betametasona o dexametasona dará lugar a una disminución de la exposición del remdesivir. Con el resto de corticoides no muestra interacción.
 - La cloroquina no muestra interacción con ninguno de los corticoides.
 - Sin embargo el Lopinavir/Ritonavir muestra numerosas interacciones con los corticoides con aumento de la exposición de todos ellos. No se aconseja combinar con budesonida, fluticasona, y triamcinolona.

Por tanto, en pacientes con corticoides la cloroquina sería el que menos interacciones tendría, seguido del remdesivir (que interacciona con dexametasona y betametasona). El Lopinavir/Ritonavir muestra numerosas interacciones con los corticoides.
 - Especial mención requiere la potencial interacción entre los diversos fármacos antivirales y antifúngicos triazólicos (Posaconazol, Voriconazol). En caso de requerir tratamiento o profilaxis antifúngica valorar la utilización de anfotericina durante el ingreso hospitalario e isavuconazol si el paciente está en régimen ambulatorio.

14.2.- Otras medidas

14.2.1. Antihipertensivos

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2) (ejemplo: enalapril) y de los bloqueadores del receptor de la angiotensina (ejemplo: losartan) se debe valorar cuidadosamente en pacientes con COVID-19, ya que el empleo de estos fármacos antihipertensivos puede aumentar los niveles de ECA2, que es el receptor de entrada del COVID-19, y de esta forma podría teóricamente facilitar o incrementar la infección, aumentando el riesgo de formas graves de infección (43) (44). Si estos tratamientos deben o no cambiarse ante la presencia de infección por COVID-19 es controvertido (43) (44). La Sociedad Europea de Cardiología en una reciente declaración (13-3-20) hace una recomendación firme para continuar

el tratamiento tanto de los ECA como de los bloqueadores del receptor de angiotensina en los pacientes que los estén recibiendo, ya que no existe evidencia de que tengan un efecto deletéreo sobre la infección por COVID-19 (45).

Los bloqueadores de los canales de calcio no parecen aumentar la expresión o actividad de la ECA2 (44).

Los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (losartan, olmesartan), pese a producir un aumento de ECA2, podría de forma aparentemente paradójica proteger frente al daño pulmonar producido por el COVID-19 (46). Esta hipótesis no se ha confirmado hasta ahora.

Por tanto, aun en ausencia de evidencia de su efecto deletéreo, podría ser razonable limitar el uso de inhibidores de ECA2, mientras que los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II podrían incluso reportar beneficios. Los bloqueadores de los canales de calcio serían otra opción de tratamiento.

14.2.2. Tocilizumab

En pacientes con neumonía por SARS-COV-2 se han encontrado elevadas concentraciones de citoquinas (entre ellas la IL-6 e IL-10) en plasma (7), pudiendo estar asociada la tormenta citoquímica con la severidad de la neumonía.

Reciente se ha publicado el tratamiento con tocilizumab de 20 pacientes con neumonía grave o situación crítica por COVID-19 (47). Todos habían sido tratados durante 7 días. Los criterios de severidad fueron cualquiera de los siguientes: frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, Saturación $\leq 93\%$ respirando aire ambiente, ó $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg. Se consideró crítico al paciente cuando presentaba cualquiera de los siguientes: fallo respiratorio que requería intubación mecánica, shock, o combinación de fallo orgánico y necesidad de ingreso en UCI. Los niveles de IL-6 se consideraron normales si < 7 pg/ml. Los pacientes presentaron niveles elevados de IL-6 antes del tocilizumab (132.38 ± 278.54 pg/ml). El tratamiento con tocilizumab fue bien tolerado sin informarse reacciones adversas al tocilizumab. También resultó eficaz: 19/20 pacientes fueron dados de alta tras una promedio de 13,5 días; todos los pacientes se quedaron rápidamente afebriles tras 24h del tratamiento; la saturación mejoró marcadamente estando $\geq 96\%$ en todos los pacientes al quinto día; la PCR disminuyó a la mitad en 24h con posterior descenso; desaparición de los infiltrados pulmonares en el 90% de los casos. El tocilizumab se ha empleado en al menos 272 pacientes con enfermedad severa por COVID-19 en China, de acuerdo a una noticia del gobierno Chino

14.2.3. Otros fármacos

Puede ser prudente evitar el uso de **ibuprofeno y tiazolidinadionas** (pioglitazona, por ejemplo) ya que pueden incrementar ACE2 (44). La posible relación entre la exacerbación de infecciones con estos ibuprofeno y ketoprofeno se están evaluando para toda la Unión Europea en el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (nota de la AEMPS del 15-marzo-2020) (48).

No se recomienda emplear corticoides para el tratamiento del COVID-19 (49). En la guía de manejo del COVID-19 de la OMS publicada el 13 de Marzo 2020 (50) se da una recomendación en contra del uso de corticoides sistémicos, fuera de ensayo clínico. En el caso del MERS-coV su empleo no impactó en la supervivencia pero si se asoció con un aclaramiento más lento del virus de las secreciones respiratorias y otros daños colaterales (necrosis avascular, psicosis, diabetes,...) (49, 50). Igualmente en el caso del SARS, no hubo beneficios y daños secundarios. En el caso de la gripe, en un metaanálisis con más de 6000 pacientes incluidos, el empleo de corticoides se asoció con una aumento de mortalidad, alargamiento en la estancia en UCI y aumento del riesgo de infección bacteriana y fúngica (51). En el caso del VRS en niños, su uso no ha mostrado beneficios y no se recomienda. **No obstante, en una experiencia comunicada recientemente (52), los corticoides redujeron la mortalidad en los pacientes con SDRA (HR, 0.38; 95%CI, 0.20-0.72).**

Por todo ello, el uso de los corticoides sistémicos en el manejo del COVID-19 es controvertido, existiendo más evidencia en contra que a favor, debiéndose valorar de forma individual en casos con SDRA.

14.3. Propuesta

Antes y después de iniciar cualquier tratamiento para SARS-COV-2 se recomienda realizar un electrocardiograma con medición del QTc. Se debe monitorizar el QTc cuando se emplee cloroquina/hidroxiclороquina o Lopinavir/Ritonavir. El uso combinado de ambos fármacos supone mayor riesgo de prolongación del QTc por lo que en este caso habrá que monitorizarlo con más frecuencia. Igualmente habrá que vigilar el nivel de iones y otras interacciones con otros fármacos (azitromicina por ejemplo) que puedan prolongar el intervalo QTc (especialmente comunes en la Hemato-Oncología actual).

14.3.1. Se proponen 3 regímenes terapéuticos

- (Hidroxi-) Cloroquina
 - Remdesivir
 - Combinación de Lopinavir/Ritonavir y cloroquina
-
- Todos estos fármacos deberán acompañarse de consentimiento informado al no tener indicación aprobada para COVID-19.
 - De forma práctica, tanto la cloroquina como Lopinavir/Ritonavir están comercializados y son de obtención inmediata, mientras que el remdesivir requiere de varias aprobaciones y llevará al menos 72h conseguirlo, lo que hay que tener en cuenta para su uso en la práctica. Se desconoce en el momento actual la capacidad de suministro del laboratorio propietario del remdesivir (Gilead).
 - No se recomienda el empleo de interferón en pacientes receptores de alo-TPH o en tratamiento activo con inhibidores de PD1/PDL1 o CTLA4 dada su implicación en la exacerbación de la respuesta celular T y consiguiente riesgo de toxicidades, EICH y/o citopenias.
 - Evitar el empleo o reducir al máximo la dosis de corticoides durante el episodio de SARS-COV-2 al menos que exista una causa distinta para su uso.
 - Para manejo de interacciones y ajustes de dosis consultar la fichas técnicas de los medicamentos comercializados y las tablas de interacciones de la Universidad de Liverpool (42).
 - Puede ser prudente evitar el uso de **ibuprofeno y tiazolidinadionas** (pioglitazona, por ejemplo) ya que pueden incrementar ACE2.
 - Agentes antihipertensivos. Podría ser razonable limitar el uso de inhibidores de ECA2, mientras que los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II podrían incluso reportar beneficios. Los bloqueadores de los canales de calcio serían otra opción de tratamiento.
 - Tocilizumab. Se plantea la asociación "precoz" de tocilizumab antes de que se desarrolle SDRA siempre y cuando el paciente fuera candidato a ventilación mecánica en caso de progresión. Se proponen como criterios pronósticos:
 - Patrón radiológico bilateral
 - Deterioro rápidamente progresivo del gradiente respiratorio o radiológico

- IL-6 elevada > 7pg/mL
- Considerar ante la presencia de otros marcadores biológicos de inflamación y/o mal pronóstico (53):
 - Dímeros-D > 1000 (menos claro si > 500)
 - Linfopenia < 600/mcL
 - Ferritina > 1000 mcg/L (máxime si se elevación > 50% a las 72h bajo tratamiento)
- **Precauciones:** fármaco aparentemente seguro en la corta experiencia comunicada (47).
 - Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.
 - En insuficiencia hepática: No se ha estudiado, por lo que no pueden hacerse recomendaciones sobre la dosis.
 - Embarazo: No hay datos suficientes acerca del uso de tocilizumab en mujeres embarazadas.
 - Monitorizar antes y después del inicio del tratamiento (PCR, IL-6 y dímeros-D).

14.3.2. Posología recomendada

- **Cloroquina:** 500 mg (de fosfato de cloroquina)/12h durante 10 días.
 - Puede ser igualmente válido, pero se carece de información clínica, el uso de hidroxiclороquina (400 mg/12h el primer día seguido de 200 mg/12h por 4 a 8 días)
- Para el remdesivir y Lopinavir/Ritonavir se recomienda la posología que aparece en el documento técnico del Ministerio (32)
 - **Remdesivir:** Dosis: dosis de carga el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 10.
 - **Lopinavir/Ritonavir:** Dosis de 400 mg/100 mg (200 mg/50 mg por cápsula) dos cápsulas (o 5 mL de la solución) dos veces al día vía oral. La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre, y la duración máxima será de 14 días
- **Combinación de Lopinavir/Ritonavir y cloroquina**
 - Dosis de Lopinavir/Ritonavir: la misma que en monoterapia
 - Cloroquina o hidroxiclороquina: la misma dosis que en monoterapia.

- **Tocilizumab:** De acuerdo a las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y/o de la CRFT.
 - Dosis única 4-8 mg/kg IV (máximo 800 mg) iv infusión durante 1 hora.
 - Dosis recomendada:
 - <75 kg: 400 mg iv infusión durante 1 hora.
 - 75 a 100 kg: 600 mg iv infusión durante 1 hora.
 - >100 kg: 800 mg iv infusión durante 1 hora.

Si no se produce una mejora clínica de los signos y síntomas del SLC después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 2 dosis adicionales de tocilizumab. El intervalo entre dosis consecutivas debe ser de al menos 12 horas. No se recomiendan dosis superiores a 800 mg para perfusión en pacientes con SLC. El tocilizumab tiene indicación en el tratamiento de la artritis reumatoide y en el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por CAR-T, en adultos y en población pediátrica de 2 años de edad y mayores. En los pacientes con SARS-COV-2 y tormenta citoquínica, el tocilizumab no tiene indicación reconocida. Actualmente el suministro de tocilizumab (como el de otros fármacos para el tratamiento de pacientes con COVID-19), se gestiona a través de **AGEMED** (aplicación de medicamentos en situaciones especiales), de forma individualizada

14.3.3. Preparados existentes

- **Cloroquina**
 - RESOCHÍN comprimidos. Un comprimido contiene 250 mg de difosfato de cloroquina equivalentes a 155 mg de cloroquina base.
 - Dolquine comprimidos; un comprimido contiene 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina equivalentes a 155 mg de hidroxicloroquina base.
- **Remdesivir:** no existe preparados comerciales.
 - Hay que utilizarlo a la AEMPS como uso compasivo. El fármaco es de laboratorios GILEAD, que también intervine en el proceso de obtención del fármaco y decide si lo suministran un paciente concreto o no. La AEMPS autoriza los tratamientos que se solicitan. Por ello a la vez que se solicita el remdesivir a la AEMPs hay que solicitarlo en la plataforma de Gilead (todas las instrucciones están colgadas en la aplicación de medicamentos en situaciones especiales). En dicha plataforma se pueden ver los criterios de inclusión/exclusión marcados por la laboratorio

(pueden ser cambiantes). El laboratorio puede tardar 24 h aproximadamente en evaluar el caso, y una vez que se lo aprueban lo mandan en 48 h.

- En España hay un ensayo fase III autorizado el 11-3-20 en varios centros (IDENTIFICADOR: 2020-000841-15, COD. PROTOCOLO: GS-US-540-5773) (31) . Otra vía de obtener el fármaco sería entrar en dicho ensayo.

- **Lopinavir/Ritonavir**

- KALETRA: comprimidos recubiertos 200/50 mg, 100/25 mg.
- KALETRA: solución oral 80 mg/20 mg/mL.
- LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD: comprimidos recubiertos con película 200 mg/50 mg.

- **Tocilizumab**

- RoActemra®: viales concentrado para solución para perfusión, Cada ml de concentrado contiene 20 mg de tocilizumab. Viales con 80 mg, 200 mg y 400 mg.

15. ESTUDIO RETROSPECTIVO (GETH-COV-2020-01)

Dada la emergencia de la situación actual de pandemia por SARS-COV-2, declarada por la organización mundial de la salud (OMS) a fecha de 11/03/2020, junto con la situación de alerta declarada en España el 14/03/2020 se hace necesario aumentar la evidencia científica en el uso de los tratamientos o interacciones derivados de esto, lo que nos lleva a la necesidad de abrir este estudio.

El estudio cuenta con las autorizaciones necesarias aprobación de CEIC de H. La FE. Conociendo el esfuerzo que todos estamos desarrollando para conseguir el tratamiento de nuestros pacientes, os ruego unos momentos para que reportéis **el registro de los pacientes tratados en el contexto de esta recomendación terapéutica** y conseguir para esta u otras infecciones evidencia científica que nos ayude en el tratamiento de nuestros pacientes. La hoja de información complementaria del Estudio contiene los datos del MED-C del futuro estudio del EBMT, por lo que los centros que participen en el estudio no será necesario que envíen los datos para participar en él (lo haremos nosotros directamente).

MATERIALES Y METODOS

Estudio retrospectivo en el que se incluirán pacientes TPH/ONCOHEMATOLOGICOS, es decir pacientes inmunodeprimidos como los receptores de trasplante alogénico o autólogo de progenitores hematopoyéticos (alo o auto-TPH), de terapia CAR-T y pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico y/o inmunosupresor de centros participantes del GETH. La recogida se realizará mediante CRD on-line o en papel. Se realizará en dos fases:

1ª fase en el momento del diagnóstico, solo se recogerán los datos mínimos que permitan identificar posteriormente al paciente (Hoja de registro inicial). Enviar por email.

2ª fase una vez finalizado el episodio (Hoja de registro complementario). Enviar por email.

Las hojas rellenas se enviaran por email a (secretaria@geth.es)

16. CALENDARIO

Se prevé el siguiente calendario. Los tiempos descritos en este apartado, pueden verse modificados por los plazos del proceso administrativo de puesta en marcha del estudio:

- 1ª Fase
 - o Registro de caos (INMEDIATAMENTE)
- 2ª Fase
 - o Aprobado CEIC: 20 marzo de 2020
 - o Cierre de la base de datos: JULIO 2020 (previsto)
 - o Análisis estadístico: JULIO 2020

17. ÉTICA Y MARCO REGULATORIO

Al estudiarse el uso de fármacos fuera de indicación y en el contexto de pandemia general, el marco regulatorio de aplicación propuesto será la **Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica**, no siendo de aplicación lo recogido en la norma SAS/3470/2009. Así una vez obtenida la aprobación por el comité ético de investigación clínica (CEIC) se procederá al inicio del estudio en su segunda fase junto con los centros participantes.

Este estudio se realizará de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Dada la situación de urgencia de la enfermedad, y de acuerdo con lo estipulado en la Ley de investigación Biomédica se permitirá

la inclusión de los pacientes sin la firma del consentimiento informado. La información necesaria del estudio se obtendrá de su historia clínica, sin necesidad de entrevista con el paciente y se referirá exclusivamente a datos de su enfermedad, nunca datos de carácter personal, a cada paciente se le asignarán códigos de referencia dentro del estudio que servirán para asegurar aun más su anonimización. La confidencialidad del paciente será preservada en todo momento (el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), sobre la Protección de Datos Personales, así como la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos y de Garantía de los Derechos Digitales

18. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Ver anexo 1

19. DOCUMENTO LIVERPOOL DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS (anexo 2)

Ver anexo 2

Referencias

1. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol.* 2012;86(7):3995-4008.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology.* 2020.
3. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362(9393):1353-8.
4. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1953-66.
5. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1967-76.
6. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814-20.
7. 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(10223):497-506.

8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
9. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
10. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases*. 2016;4(3).
11. Pinana JL, Perez A, Montoro J, Gimenez E, Gomez MD, Lorenzo I, et al. Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cross-sectional, Prospective, Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2019;68(11):1894-903.
12. Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 5(suppl 5):S344-51.
13. de Lima CR, Mirandolli TB, Carneiro LC, Tusset C, Romer CM, Andreolla HF, et al. Prolonged respiratory viral shedding in transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(1):165-9.
14. Kim YJ, Guthrie KA, Waghmare A, Walsh EE, Falsey AR, Kuypers J, et al. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients: factors determining progression to lower respiratory tract disease. *J Infect Dis*. 2014;209(8):1195-204.
15. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):258-66.
16. Shah DP, Ghantaji SS, Ariza-Heredia EJ, Shah JN, El Taoum KK, Shah PK, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood*. 2014;123(21):3263-8.
17. Kmeid J, Vanichanan J, Shah DP, El Chaer F, Azzi J, Ariza-Heredia EJ, et al. Outcomes of Influenza Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Application of an Immunodeficiency Scoring Index. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):542-8.
18. Pinana JL, Perez A, Montoro J, Hernani R, Lorenzo I, Gimenez E, et al. The effect of timing on community acquired respiratory virus infection mortality during the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective epidemiological survey. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):431-40.
19. Wang L, Allen J, Diong C, Goh YT, Gopalakrishnan S, Ho A, et al. Respiratory virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplant in a tropical center: Predictive value of the immunodeficiency scoring index. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(3).
20. Pinana J, Montoro J, Aznar C, Lorenzo I, Gomez MD, Guerreiro M, et al. The clinical benefit of instituting a prospective clinical community-acquired respiratory virus surveillance program in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect*. 2020;80(3):333-41.
21. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7.
22. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(3):149-50.

23. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71.
24. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;Published online 20/Feb/2020.
25. 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.
26. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 2018;9(2).
27. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2293-303.
28. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222.
29. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-36.
30. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;Published online 15/feb/2020.
31. Estudio de Fase 3 Aleatorizado para Evaluar la Seguridad y la Actividad Antiviral de Remdesivir (GS-5734) en Participantes con infección grave por el COVID-19. Promotor: GILEAD SCIENCES, INC. (ESTADOS UNIDOS) 2020 [Available from: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>].
32. Ministerio Sanidad. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) 2020 [Available from: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_COVID-19.pdf].
33. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013;23(2):300-2.
34. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(2):67-9.
35. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020.
36. National Health Commission of the People's Republic of China. Potential treatments to defeat novel coronavirus 2020 [Available from: http://english.www.gov.cn/news/topnews/202003/06/content_WS5e625566c6d0c201c2cbdb04.html].
37. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
38. European Medicines Agency. Oseltamivir. EPAR, PRODUCT Information 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_en.pdf].

39. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1935-44.
40. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):1198-204.
41. A randomised, open, controlled trial for darunavir/cobicistat or Lopinavir/ritonavir combined with thymosin a1 in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Registration number ChiCTR2000029541 2020 [Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48992>].
42. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions 2020 [Available from: <http://www.covid19-druginteractions.org>].
43. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;Published online 07/March/2020.
44. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;Published online 11/March/2020.
45. Sociedad Europea de Cardiología Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers 2020 [Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)].
46. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;Published online 2020/03/05.
47. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizum. *ChinaXiv.* 2020;<http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026>.
48. AEMPS. La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19 2020 [15-March-2020]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19/>.
49. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet.* 2020;395(10223):473-5.
50. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance 13 March 2020 2020 [Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)].
51. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):99.
52. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020.
53. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020.



VERSION 2.1

GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTES HEMATOPOYETICO Y TERAPIA CELULAR

ACTUACIÓN FRENTE A SARS-COV-2 EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS U ONCOHEMATOLÓGICOS

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

HOJA DE REGISTRO INICIAL (MED-C)

Enviar en el momento del diagnostico SARS-COV-2

DATOS DE CONTACTO

Nombre del Centro.....Sólo para centros EBMT(CIC)

Hospital:

Persona de contacto:

Email:

IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Código alfabético de centro para identificación del paciente-.....-(3 Letras)

Código alfa-numérico de centro para identificación del paciente

Hospital Unique Patient Number (UPN):..... (to be entered only if patient previously reported to EBMT)

Fecha de nacimiento: - - (dd-mm-yyyy)

Sexo : Hombre Mujer

Tipo de trasplante: auto-TPH alo-TPH Fecha :-.....-..... (dd-mm-yyyy)

DATOS DE LA ENFERMEDAD DE BASE

- **DIAGNÓSTICO PREVIO AL DIAGNOSTICO SARS-COV-2** (utilizar nomenclatura de la WHO y describir con máximo detalle)

.....

Fecha de diagnóstico.....-.....-..... (dd-mm-yyyy)

- **TRATAMIENTO QUE ESTABA RECIBIENDO PREVIO AL DIAGNOSTICO SARS-COV-2** (describir tipo de tratamiento recibido justo antes o durante el episodio)

.....
 Fecha de inicio de tratamiento.....-.....-.....(dd-mm-yyyy)

- **SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD PREVIO A SARS-COV-2**

RC... RP... Recaída... Progresión... Refractario... 1ª Línea de tratamiento

Número de líneas de tratamientos recibidas:.....

- **COMORBILIDADES (evaluadas antes del SARS-COV-2):**

Estado general (Karnofsky or ECOG)

Karnofsky status	Grade	ECOG grade
<input type="checkbox"/> Normal, no complaints	100	0
<input type="checkbox"/> Able to carry on normal activities. Minor signs or symptoms of disease	90	1
<input type="checkbox"/> Normal activity with effort	80	1
<input type="checkbox"/> Care for self. Unable to carry on normal activity or to do active work	70	2
<input type="checkbox"/> Requires occasional assistance, but able to care for most of his/her needs	60	2
<input type="checkbox"/> Requires considerable assistance and frequent medical care	50	3
<input type="checkbox"/> Disabled. Requires special care and assistance	40	3
<input type="checkbox"/> Severely disabled. Hospitalization indicated though death nonimminent	30	4
<input type="checkbox"/> Very sick. Hospitalization necessary. Active supportive treatment necessary	20	4
<input type="checkbox"/> Moribund	10	4

- **Comorbilidades**

Fumador activo No Si
 Alcohol No Si
 Narcóticos No Si
 Dislipidemia No Si
 Hipertensión arterial No Si
 Cardiovascular No Si →(Describir)
 Neoplasia secundaria No Si →(Describir)
 Otras→(Describir)

• **HCT-CI SORROR** (*Marcar con asterisco las comorbilidades evaluadas antes del SARS-COV-2 y sumar puntuación*)

Were there any clinically significant co-existing disease or organ impairment at time of patient assessment prior to preparative (conditioning) regimen?

- Prior solid tumor treated (at any time point), excluding nonmelanoma skin cancer..... NO (0) SI (3) Not evaluated
- Arrhythmia (atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias)..... NO (0) SI (1) Not evaluated
- Cardiac (coronary disease, congestive failure, myocardial infarction, EF<50%)..... NO (0) SI (1) Not evaluated
- Chron disease or ulcerative colitis..... NO (0) SI (1) Not evaluated
- Diabetes requiring treatment with oral antidiabetics or insulin..... NO (0) SI (1) Not evaluated
- Transient ischemic attack or cerebrovascular accident..... NO (0) SI (1) Not evaluated
- Depression, anxiety or psychiatric disturbance requiring consultation or treatment..... NO (0) SI (1) Not evaluated
- Chronic hepatitis, BT >ULN to 1.5xULN; GOT/GPT >ULN to 2.5xULN..... NO (0) SI (1) Not evaluated
- Liver cirrhosis, BT >1.5xULN; GOT/GPT >2.5xULN..... NO (0) SI (3) Not evaluated
- Body mass index >35 kg/m2..... NO (0) SI (1) Not evaluated
- Infection requiring treatment at hospitalization..... NO (0) SI (1) Not evaluated
- Rheumatologic (SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, polymyalgia rheumatica): NO (0) SI (2) Not evaluated
- Peptic ulcer requiring treatment..... NO (0) SI (2) Not evaluated
- Serum creatinine >2mg/dL, dialysis or prior renal transplantation..... NO (0) SI (2) Not evaluated
- Heart valve disease (except mitral prolapse) NO (0) SI (3) Not evaluated
- DLco and or FEV1 66-80% or dyspnea on slight activity..... NO (0) SI (2) Not evaluated
- DLco and or FEV1 <66% or dyspnea at rest or requiring oxygen..... NO (0) SI (3) Not evaluated

Índice de comorbilidades (HCT-CI Sorrow):puntos

UNA VEZ RELLENO ENVIA A

secretaria@geth.es

Secretaria técnica del GETH

Ángel Cedillo

Tel. (34) 91 319 57 80



VERSION 2.1

GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTES HEMATOPOYETICO Y TERAPIA CELULAR

ACTUACIÓN FRENTE A SARS-COV-2 EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS U ONCOHEMATOLÓGICOS

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

HOJA DE REGISTRO COMPLEMENTARIO (MED-C)

Enviar en la resolución del episodio SARS-COV-2

Registrar todos los episodios de SARS-COV-2 ya sea un primer episodio o reinfecciones posteriores

DATOS DE CONTACTO

Nombre del Centro.....Sólo para centros EBMT (CIC)

Hospital:

Persona de contacto:

Email:

IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Código alfabético de centro para identificación del paciente(3 Letras)

Código alfa-numérico de centro para identificación del paciente

DATOS DEL EPISODIO (Todas las variables analíticas y clínicas son del momento del muestreo en que detecte SARS-COV-2)

Numero de este episodio Fecha de detección de SARS-COV-2/...../..... (dd/mm/yyyy) Unknown

DATOS ANALITICOS

- Fecha de la analítica...../...../..... (dd/mm/yyyy)
- Total neutrófilos absolutos ($\times 109/L$)
- Total linfocitos absolutos ($\times 109/L$)
- Total cifra de plaquetas absolutos ($\times 109/L$)
- Cifra de creatinina (**mg/dl**)..... (especificar unidades en caso de utilizar otras medidas)
- Reactive C protein levels (**mg/L**)
- Dimero D (describir unidades).....
- IgG (**mg/dl**).....

DATOS CLINICOS

- Signos o síntomas de EICR activa (aguda o crónica) (Sólo para pacientes ALO-TPH) Si Aguda (grado)..... Crónica No UnK
- Obliterant bronquiolitis syndrome antes del episodio (Sólo para pacientes alo-TPH) Si... No ... Unknown
- Otras enfermedades pulmonares previas al episodio (EPOC, fibrosis, IFI, etc) Si... No ... Describir

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES(S) (sólo para pacientes alo-tph)

Unknown

Describir todos los inmunosupresores en el momento de SARS-COV-2

Nombre de los fármacos

- Corticoides (para todos los pacientes) Si... No ... Unknown
- Corticoides Prednisona... Metilprednisolona ... Dexametasona... Unknown dosis (mg/d)
- Soporte con inmunoglobulinas durante el episodio SARS-COV-2 Si..... no unknow

SIGNOS/SÍNTOMAS EN EL MOMENTO DEL MUESTREO SARS-COV-2

- Asintomático Si... No Unknown
- Fecha de inicio de síntomas respiratoriosFecha (dd/mm/year)
- Fiebre (temperatura > 37.8°C) Si... No Unknown
- Rinorrea/congestion nasal Si... No Unknown
- Sinusitis Si... No Unknown
- Otitis Si... No Unknown
- Faringitis/amigdalitis Si... No Unknown
- Tos Si... No Unknown
- Fatiga Si... No Unknown
- Mialgias o artralgias Si... No Unknown
- Diarrea Si... No Unknown
- Vómitos Si... No Unknown
- Requiere oxígeno para mantener sat O2 >92% Si... No Unknown
- Ingreso hospitalario relacionado con SARS-COV-2 Si... No Unknown Fecha (dd/mm/year).....
- Ingreso en unidad de cuidados intensivos Si... No Unknown Fecha (dd/mm/year).....

Por favor, especificar si el paciente fue atendido/diagnosticado durante el episodio de SARS-COV-2:

- Ambulatorio
- Durante la hospitalización
- ¿El ingreso hospitalario fue directamente relacionado con SARS-COV-2?: Si... No Unknown

DATOS MICROBIOLÓGICOS

- Tipo de PCR (comercial PCR data) para SARS-COV-2 y para virus resp de la comunidad. Describe nombre comercial.....
- Fecha de realización de la PCR (dd/mm/yyyy)
- Virus detectados en muestras de vías respiratorias altas (marcar todos los tipos y subtipos detectados en la misma muestra/episodio)

- SARS-COV-2
- Coronavirus 229E not tested
- Coronavirus HKU1 not tested
- Coronavirus NL63 not tested
- Coronavirus OC43 not tested
- Influenza Aespecificar subtipo /no-tipificable not tested
- Influenza B not tested
- Human metapneumovirus A and B or non subtypable not tested
- Human parainfluenza virus 1 not tested
- Human parainfluenza virus 2 not tested
- Human parainfluenza virus 3 not tested
- Human parainfluenza virus and 4A-4B not tested
- Respiratory syncytial virus A not tested
- Respiratory syncytial virus B not tested
- Enterovirus not tested
- Rhinovirus not tested
- Enterovirus/rhinovirus (EvRh) not tested
- Adenovirus not tested
- Human Bocavirus not tested
- Otros.....(describir)
- ninguno (marcar solo en caso de que el virus haya sido detectado solo en BAL)

- Lavado Bronchoalveolar (BAL) Si... No Unknown

- Fecha de BAL (dd/mm/year)

- Hallazgos en BAL (describir)

- Bacterias (describir todos los hallazgos de bacterias con especie y genero)

.....
.....

- Virus (describir todos los hallazgos de virus, incluidos CMV y otros)

.....
.....

- Hongos incluir Pcj (describir todos los hallazgos de hongos incluyendo valores de GMN)

.....

- Co-infección (marcar en función de los hallazgos microbiológicos, se permiten múltiples opciones)

No... Virus-virus... Virus-bacteria... Virus-fungus

- Excreción de SARS-COV-2. Se ha objetivado negativización de SARS-COV-2 en muestras respiratorias al finalizar el episodio? Si Fecha (dd/mm/year)..... No Unknown No testado

DATOS DE TRATAMIENTO DE SARS-COV-2

- Fármacos antivirales utilizados (describir nombre y dosis)

Drug name	Dosis	Fecha de inicio	Fecha de fin

- Antibióticos durante el episodio

Drug name	Dosis	Fecha de inicio	Fecha de fin

- Inhibidores de IL6 u otros fármacos de apoyo

Drug name	Dosis	Fecha de inicio	Fecha de fin

DATOS CLINICOS Y RESULTADO FINAL

- Hallazgos/alteraciones radiológicas Si... No Unknown FECHA .../...../.....(dd/mm/yyyy

Si (describe el tipo de radiología y el patrón pulmonar).....

- Infección respiratoria de vías altas [i.e. rinorrea, sinusitis, otitis, or pharyngitis y detección de SARS-COV-2 en vías altas]

Si... No ... Unknown

- Infección respiratoria de vías Bajas Posible... ProbableConfirmada

Lower respiratory tract disease category

Possible: detection of a HCoV in the upper respiratory tract **with** clinical symptoms of tracheitis, bronchitis, bronchiolitis, or pneumonia (new onset of cough, rales, wheezing, cough related chest pain, shortness of breath, dyspnea, or hypoxia) **in conjunction with** the identification of new pulmonary infiltrates by chest X-ray or thoracic CT scan.

Probable: detection of a HCoV in the lower respiratory tract **without** radiological pulmonary infiltrates

Proven: detection of a HCoV in the lower respiratory tract **with** radiological pulmonary infiltrates (following Seo S et al. Clin Infect Dis 2014; 58: 1357-68. definitions)

- Resolución de COVID-19 Si... No Unknown Fecha...../...../.....(dd/mm/yyyy)

- Estado final (vivo/muerto) Vivo... Muerto Unknown Fecha...../...../.....(dd/mm/yyyy)

- Causa de muerte (describe several cause/s of death)

GvHD... Relapse... Others (Describe)

- SARS-COV-2-related death Si... No Unknown (respiratory failure-related death)

COMENTARIOS ADICIONALES QUE SE CONSIDEREN RELEVANTES

!!!GRACIAS POR EL ESFUERZO!!!

UNA VEZ RELLENO ENVIA A
secretaria@geth.es
Secretaria técnica del GETH
 Ángel Cedillo
Tel. (34) 91 319 57 80

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 16 March 2020

Page 1 of 4

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Anaesthetics & Muscle Relaxants								
Alcuronium	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Bupivacaine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cisatracurium	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Desflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dexmedetomidine	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Enflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ephedrine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Etidocaine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Halothane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isoflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ketamine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Minaxolone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nitrous oxide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Propofol	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Rocuronium	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sevoflurane	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Sufentanil	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Suxamethonium (succinylcholine)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tetracaine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Thiopental	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tizanidine	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Vecuronium	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Analgesics								
Alfentanil	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aspirin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Buprenorphine	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Celecoxib	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Codeine	◆	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dextropropoxyphene	●	●	◆	◆	●	●	◆	◆
Diamorphine (diacetylmorphine)	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diclofenac	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dihydrocodeine	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fentanyl	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydrocodone	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Hydromorphone	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ibuprofen	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mefenamic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methadone	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Morphine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Naproxen	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nimesulide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxycodone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paracetamol (Acetaminophen)	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆
Pethidine (Meperidine)	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Piroxicam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Remifentanyl	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tapentadol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tramadol	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antiarrhythmics								
Amiodarone	●	●	◆	◆	●	●	◆	◆
Bepidil	●	●	◆	◆	●	●	◆	◆
Disopyramide	●	●	◆	◆	■	■	◆	◆
Dofetilide	●	●	◆	◆	■	■	◆	◆
Flecainide	■	●	◆	◆	●	●	◆	◆
Lidocaine (Lignocaine)	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mexiletine	■	■	◆	◆	●	●	◆	◆
Propafenone	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Quinidine	●	■	◆	◆	■	■	◆	◆

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Antibacterials								
Amikacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amoxicillin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ampicillin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Azithromycin	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Bedaquiline	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Capreomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cefalexin	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Cefazolin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cefixime	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cefotaxime	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ceftazidime	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ceftriaxone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chloramphenicol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ciprofloxacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clarithromycin	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Clavulanic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clindamycin	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clofazimine	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Cloxacillin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cycloserine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dapsone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Delamanid	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Doxycycline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ertapenem	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Erythromycin	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Ethambutol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ethionamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flucloxacillin	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Gentamicin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Imipenem/Cilastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isoniazid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	▲
Kanamycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levofloxacin	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Linezolid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Meropenem	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metronidazole	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Moxifloxacin	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Nitrofurantoin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ofloxacin	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Para-aminosalicylic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Penicillins	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Piperacillin	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Pyrazinamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	■	■	■	◆	■	■	◆	◆
Rifampicin	●	●	●	◆	●	●	◆	◆
Rifapentine	●	■	●	◆	●	●	◆	◆
Rifaximin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Spectinomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Streptomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sulfadiazine	◆	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tazobactam	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Telithromycin	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Tetracyclines	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tinidazole	▲	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vancomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

Key to abbreviations

DRV/c	Darunavir/cobicistat	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITA	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction - may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
▲	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 16 March 2020

Page 2 of 4

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic								
Acenocoumarol	◆	■	◆	◆	◆	◆	■	◆
Apixaban	●	●	◆	◆	▲	▲	◆	◆
Argatroban	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aspirin (anti-platelet)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Betrixaban	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Clopidogrel	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dabigatran	●	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Dalteparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dipyridamole	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Edoxaban	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Eltrombopag	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Enoxaparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fondaparinux	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Heparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Phenprocoumon	■	■	◆	◆	◆	◆	■	◆
Prasugrel	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rivaroxaban	●	●	◆	◆	▲	▲	◆	◆
Streptokinase	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ticagrelor	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Warfarin	■	■	◆	◆	◆	◆	■	■
Antidepressants								
Agomelatine	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amitriptyline	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Bupropion	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Citalopram	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Clomipramine	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Desipramine	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Doxepin	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Duloxetine	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Escitalopram	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Fluoxetine	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvoxamine	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Imipramine	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Lithium	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Maprotiline	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Mianserin	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Milnacipran	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mirtazapine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nefazodone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nortriptyline	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Paroxetine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Phenelzine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Reboxetine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sertraline	▲	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
St John's wort	●	●	●	◆	●	●	◆	◆
Tranlycypromine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trazodone	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Trimipramine	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Venlafaxine	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vortioxetine	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Anti-diabetics								
Acarbose	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Canagliflozin	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dapagliflozin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dulaglutide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Empagliflozin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Exanatide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glibenclamide (Glyburide)	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gliclazide	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glimepiride	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glipizide	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Insulin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Linagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Liraglutide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metformin	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nateglinide	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pioglitazone	▲	▲	◆	■	◆	◆	◆	◆
Repaglinide	■	■	◆	■	◆	◆	◆	◆
Rosiglitazone	◆	▲	◆	■	◆	◆	◆	◆
Saxagliptin	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sitagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tolbutamide	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vildagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antipsychotics/Neuroleptics								
Amisulpride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aripiprazole	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Asenapine	▲	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chlorpromazine	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Clozapine	■	■	◆	◆	■	■	◆	■
Fluphenazine	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Haloperidol	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Iloperidone	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Levomepromazine	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Olanzapine	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paliperidone	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Perazine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Periciazine	▲	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Perphenazine	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Pimozide	●	●	◆	◆	■	■	◆	◆
Pipotiazine	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Quetiapine	●	●	◆	◆	■	■	◆	◆
Risperidone	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Sulpiride	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Thioridazine	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Tiapride	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Ziprasidone	■	●	◆	◆	●	●	◆	◆
Zotepine	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Zuclopenthixol	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Antivirals								
Darunavir/cobicistat	■	●	◆	◆	▲	▲	◆	◆
Lopinavir/ritonavir	●	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Remdesivir	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆
Favipiravir	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆
Chloroquine	▲	■	◆	◆	■	■	●	◆
Hydroxychloroquine	▲	■	◆	◆	●	■	◆	◆
Nitazoxanide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ribavirin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Oseltamivir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

Key to abbreviations

DRV/c	Darunavir/cobicistat	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITA	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction - may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
▲	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 16 March 2020

Page 3 of 4

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Anxiolytics/Hypnotics/Sedatives								
Alprazolam	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bromazepam	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bupirone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chlordiazepoxide	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clobazam	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clorazepate	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diazepam	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Estazolam	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flunitrazepam	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flurazepam	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydroxyzine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lorazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lormetazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Midazolam (oral)	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Midazolam (parenteral)	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Triazolam	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zaleplon	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zolpidem	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zopiclone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Beta Blockers								
Atenolol	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bisoprolol	▲	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Carvedilol	▲	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metoprolol	▲	■	◆	◆	▲	▲	◆	◆
Nebivolol	▲	■	◆	◆	▲	▲	◆	◆
Oxprenolol	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pindolol	▲	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Propranolol	▲	■	◆	◆	▲	▲	◆	◆
Timolol	▲	■	◆	◆	▲	▲	◆	◆
Bronchodilators								
Acidinium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aminophylline	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Formoterol	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glycopyrronium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Indacaterol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ipratropium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Montelukast	▲	▲	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Olodaterol	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Roflumilast	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Salbutamol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Salmeterol	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Theophylline	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tiotropium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Umeclidinium bromide	▲	▲	◆	◆	▲	▲	◆	◆
Vilanterol	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Calcium Channel Blockers								
Amlodipine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diltiazem	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Felodipine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nicardipine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nifedipine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nisoldipine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nitrendipine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Verapamil	■	■	◆	◆	▲	▲	◆	◆

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Contraceptives/HRT								
Desogestrel (COC)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Desogestrel (POP)	▲	▲	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Drospirenone (COC)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Drospirenone (HRT)	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dydrogesterone (HRT)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Estradiol	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Ethinylestradiol	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Etonogestrel (implant)	▲	▲	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Etonogestrel (vaginal ring)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Gestodene (COC)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (COC)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (emergency contrac.)	▲	▲	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (HRT)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (implant)	▲	▲	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (IUD)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (POP)	▲	▲	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Medroxyprogesterone (depot inj.)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Medroxyprogesterone (oral)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Norelgestromin (patch)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Norethisterone (COC)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Norethisterone (HRT)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Norethisterone (IM depot)	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Norethisterone(POP)	▲	▲	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Norgestimate (COC)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Norgestrel (COC)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Norgestrel (HRT)	■	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Ulipristal	▲	▲	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Gastrointestinal Agents								
Alosetron	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antacids	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	◆
Bisacodyl	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cimetidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cisapride	●	●	◆	◆	■	■	◆	◆
Esomeprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Famotidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lactulose	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lansoprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Loperamide	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mesalazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Omeprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pantoprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prucalopride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rabeprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ranitidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Senna	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gastrointestinal Agents (anti-emetics)								
Aprepitant	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dolasetron	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Domperidone	●	●	◆	◆	■	■	◆	◆
Dronabinol	▲	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Granisetron	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Metoclopramide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ondansetron	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Prochlorperazine	▲	■	◆	◆	■	■	◆	◆

Key to abbreviations

DRV/c	Darunavir/cobicistat	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITA	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction - may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
▲	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 16 March 2020

Page 4 of 4

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Hypertension / Heart Failure Agents								
Aliskiren	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ambrisentan	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amiloride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Benazepril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bendroflumethiazide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bosentan	■	■	■	◆	◆	◆	◆	◆
Candesartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Captopril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chlortalidone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cilazapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clonidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Digoxin	■	■	◆	■	■	◆	◆	◆
Dopamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Doxazosin	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Enalapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Eplerenone	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Epoprostenol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Eprosartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fosinopril	◆	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Furosemide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydralazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydrochlorothiazide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Iloprost	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Indapamide	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Irbesartan	◆	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isosorbide dinitrate	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ivabradine	●	●	◆	◆	■	■	◆	◆
Labetalol	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lacidipine	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lercanidipine	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lisinopril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Losartan	◆	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Macitentan	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methyldopa	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metolazone	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆
Moxonidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Olmesartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Perindopril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prazosin	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Quinapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ramipril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ranolazine	●	●	◆	◆	■	■	◆	◆
Riociguat	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sacubitril	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Selexipag	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sildenafil (PAH)	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sodium nitroprusside	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Spironolactone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tadalafil (PAH)	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Telmisartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Terazosin	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Torasemide	◆	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trandolapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Treprostinil	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆
Valsartan	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Xipamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Immunosuppressants								
Adalimumab	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Anti-thymocyte globulin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Basiliximab	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Belatacept	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ciclosporin	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Mycophenolate	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sirolimus	●	●	◆	◆	■	■	◆	◆
Tacrolimus	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆
Inotropes & Vasopressors								
Adrenaline (Epinephrine)	◆	◆	●	◆	◆	◆	◆	◆
Dobutamine	◆	◆	●	◆	◆	◆	◆	◆
Noradrenaline	◆	◆	●	◆	◆	◆	◆	◆
Vasopressin	◆	◆	●	◆	◆	◆	◆	◆
Lipid Lowering Agents								
Atorvastatin	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Evolocumab	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fish oils	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gemfibrozil	◆	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lovastatin	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pitavastatin	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pravastatin	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rosuvastatin	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Simvastatin	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Steroids								
Beclometasone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Betamethasone	■	■	■	◆	◆	◆	◆	◆
Budesonide	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ciclesonide	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clobetasol	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dexamethasone	■	■	■	◆	◆	◆	◆	◆
Fludrocortisone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flunisolide	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluocinolone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluticasone	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydrocortisone (oral)	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydrocortisone (topical)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Megestrol acetate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methylprednisolone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mometasone	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nandrolone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxandrolone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prednisolone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prednisone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Stanozolol	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Testosterone	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Triamcinolone	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆

Key to abbreviations

DRV/c	Darunavir/cobicistat	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITA	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction - may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
▲	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected