

LITERATURA CIENTÍFICA
SOBRE EL COVID-

archivo

 [Descargar dossier
#01 en PDF](#)

 [Descargar dossier
#02 en PDF](#)

RESUMEN DE LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE COVID-19 PUBLICADA EN VADEMECUM

[archivo #02](#)

[archivo #01](#)

 [traducir al inglés](#)

**Tratamientos disponibles para el manejo
de la infección respiratoria por SARS-
CoV-2
VADEMECUM - 26/03/2020 COVID19**

El Ministerio de Sanidad ha elaborado un protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que se actualiza permanentemente. Este documento complementa este protocolo y actualiza los medicamentos disponibles para la infección por SARS-CoV-2.

Este es un trabajo meramente recopilatorio dirigido especialmente a personal sanitario e investigadores, realizado para su libre divulgación y alojado en el servidor calentamientoglobalacelerado.net

También puede hacer un seguimiento completo de los datos del COVID-19 desde esta web complementaria que actualizo a diario:

**SEGUIMIENTO DIARIO
DATOS COVID-19**

RECOMENDACIÓN URGENTE SOBRE COVID- 19

Pese a que el índice de mortalidad del virus SARS-CoV-2 causante del COVID-19 pueda no ser tan alto como en otros virus, el potencial de contagio y la inexistencia de vacunas o tratamiento específico es el mayor problema al que nos enfrentamos ya que puede llevar al colapso del sistema sanitario con consecuencias gravísimas para todos, todo ello sin considerar el brutal impacto económico que el COVID-19 provocará y cuyos efectos aún se desconocen. ¿Y qué podemos hacer?

El que una persona sufra la enfermedad asintómicamente, como una gripe, o necesite ingreso hospitalario depende de su edad, de su estado inmunológico y de la **CARGA VIRAL** que reciba su organismo. La **CARGA VIRAL** se refiere a la cantidad de millones de virus que entran en nuestro organismo en un contagio y cuanto mayor sea la misma, mayor es el daño que el virus puede provocar en nuestros pulmones mientras nuestras defensas se organizan y fabrican los anticuerpos para defenderse.

Debemos saber que NO ES LO MISMO besar a un contagiado, respirar directamente gotículas de saliva de un infectado, o tocar un objeto donde han caído esas gotículas hace 3 horas. Por tanto, **VAMOS A INTENTAR POR TODOS LOS MEDIOS** que cuando nos

Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2

VADEMECUM - 26/03/2020 COVID19:

Consideraciones generales

Estrategias terapéuticas potenciales y otras sin evidencias

Apartado A. Estrategias terapéuticas potenciales:

1. Remdesivir
2. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
3. Cloroquina/Hidroxicloroquina
4. Tocilizumab (TCZ)
5. Sarilumab
6. Interferón Beta-1B (IFN β) no disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas)
7. Interferón Alfa-2B (no disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas)

Apartado B. Otros tratamientos en investigación para los cuales no existe ningún tipo de evidencia por el momento:

- Eculizumab
- Danoprevir
- Favipiravir
- Darunavir/cobicistat
- Arbidol (umifenovir)
- Leronlimab
- Camrelizumab y timosina

contagiamos, la **CARGA VIRAL** sea la menor posible. NOTA PERSONAL: El contenido de esta recomendación, según el servicio BULOTECA del portal maldita.es dedicado a desmentir bulos y mensajes falsos, ha sido avalado, al menos, por dos expertos:

- Quique Caubet, Institut de Investigació de Vall d'Hebron (BCN)

- Manuel Franco, profesor de Epidemiología la Universidad de Alcalá en Madrid y la Escuela de Salud Pública Johns Hopkins (EE UU)

Y no olvide que, según estudios científicos ([artículo \[2\]](#)) que en este mismo documento podrá conocer, es muy probable que entender completamente la enfermedad pueda ser una forma efectiva de eliminar la ansiedad y la depresión.

REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron)

Fin del *archivo #02*

[Volver al índice de artículos ...](#)

[Seguimiento diario de datos COVID-19 ...](#)

[Descargar dossier #02 en formato PDF](#) 

[Descargar dossier #01 en formato PDF](#) 

CONSIDERACIONES GENERALES

El Ministerio de Sanidad ha elaborado un protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que se actualiza permanentemente. Este documento complementa este protocolo y actualiza los medicamentos disponibles para la infección por SARS-CoV-2.

Algunos de los tratamientos disponibles son moléculas de nuevo desarrollo y otras son usos nuevos de medicamentos ya autorizados en otras indicaciones. De todo ello se genera constantemente una gran cantidad de información que va siendo analizada conforme está disponible para las agencias. Además, es necesario actualizar e informar de la forma en la que se puede acceder a los medicamentos disponibles. Es por ello que este documento está sometido a actualizaciones conforme se disponga de mejores evidencias

científicas, según la evolución de la epidemia y según la evolución de los stocks de medicamentos disponibles. Respecto a la información que recoge este documento, es importante tener en cuenta que:

- Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados que permitan recomendar un tratamiento específico para SARS-CoV-2.
- La Agencia está monitorizando de manera continua con los expertos de las agencias europeas, la EMA y otras agencias fuera de la UE todos los datos relativos al uso de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la infección respiratoria por SARS-CoV-2.
- Hasta la fecha, solo hay datos parciales, preliminares, a veces únicamente in vitro o incluso contradictorios, sobre la eficacia de uno u otro producto por lo que, en la medida de lo posible, debe priorizarse la posibilidad de realizar estudios clínicos que, al tiempo que ofrecen una alternativa de tratamiento plausible, generen conocimiento útil.
- En estos momentos, se están poniendo en marcha diversos ensayos clínicos en España para el tratamiento de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. La Agencia anima a canalizar el uso de estos medicamentos, sobre los que no hay datos, a través de estudios clínicos que permitan generar conocimiento. Para ello se pone a la disposición de investigadores y promotores a través de la dirección de correo electrónico innov_spain@aemps.es , ascina@aemps.es ó aceaem@aemps.es

[Volver al índice de artículos ...](#)

[Seguimiento diario de datos COVID-19 ...](#)

[Descargar dossier #02 en formato PDF](#) 

[Descargar dossier #01 en formato PDF](#) 

Estrategias terapéuticas potenciales y otras sin evidencias

A. Estrategias terapéuticas potenciales

A continuación, se recogen aquellos tratamientos que se han venido utilizando en alguna de las estrategias terapéuticas puestas en marcha en relación a la infección respiratoria por SARS-CoV-2. La intención del documento es aportar información a los profesionales sobre algunas particularidades

de estos tratamientos y no debe ser considerada en ningún caso como una recomendación de uso o priorización de uso por parte de la Agencia.

La Agencia recomienda a los profesionales sanitarios que consulten las fichas técnicas de los medicamentos que estén autorizados en lo relativo a las recomendaciones de dosis, advertencias y precauciones, posibles reacciones adversas e interacciones.

En su mayor parte la posología que se está utilizando en pacientes con SARS-CoV-2 es la misma que la recomendada en (alguna/todas) las indicaciones autorizadas para esos medicamentos. Con respecto a las interacciones, información adicional se puede obtener en (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>).

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

1. Remdesivir

2. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

3. Cloroquina/Hidroxiclороquina

4. Tocilizumab (TCZ)

5. Sarilumab

6. Interferón Beta-1B (IFNb) no disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas)

7. Interferón Alfa-2B (no disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas)

* * * * *

B. Otros Tratamientos en investigación para los cuales no existe ningún tipo de evidencia por el momento

Los medicamentos que se comentan a continuación tienen aún menos evidencia que los anteriores por lo que no se recomienda su uso salvo en el contexto de ensayos clínicos. Algunos de ellos se comentan exclusivamente para resaltar la

ausencia de datos incluso en modelos pre-clínicos.

- Eculizumab
- Danoprevir
- Favipiravir
- Darunavir/cobicistat.
- Arbidol (umifenovir)
- APN01
- Leronlimab
- Camrelizumab y timosina
- REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron)

[Volver al índice de artículos ...](#)

[Seguimiento diario de datos COVID-19 ...](#)

[Descargar dossier #02 en formato PDF](#) 

[Descargar dossier #01 en formato PDF](#) 

A. Estrategias terapéuticas potenciales

1. Remdesivir

Es un análogo de nucleótido no autorizado que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola(1), pero presenta también actividad in vitro frente a éste y otros virus, incluyendo el coronavirus. En modelos de experimentación animal frente al coronavirus causante del MERS ha mostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón β 1b. Existen datos de seguridad y farmacocinética de un ensayo en fase III en pacientes con enfermedad causada por el virus del Ébola1. Se ha utilizado con buenos resultados en el primer caso de infección respiratoria por el SARS-CoV-2 en EEUU. Remdesivir está sometido a ensayos clínicos en diferentes partes del mundo, incluyendo tres ensayos clínicos en España(2).

Acceso

En España se puede acceder al tratamiento a través de los ensayos clínicos o mediante el programa de uso compasivo.

En la aplicación de medicamentos en situaciones especiales se encuentra toda la información necesaria para solicitar el uso compasivo. Este programa se encuentra suspendido temporalmente desde el día 20 de marzo excepto para pacientes embarazadas y menores graves. El laboratorio titular del producto está trabajando en un nuevo protocolo.

La AEMPS informará de la reapertura del

programa tan pronto como se produzca. Los criterios de acceso previos incluían: pacientes hospitalizados, SARS-CoV-2 confirmado por PCR y ventilación mecánica.

Los principales criterios de exclusión eran la evidencia de fallo multi-orgánico, el requerimiento de vasopresores para mantener la presión sanguínea, niveles de ALT por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad, aclaramiento de creatinina <30 mL/min o hemodiálisis continua, o uso concomitante de otros antivirales para el SARS-CoV-2.

Dosis Adultos

Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.

Dosis Pediátricas(3)

- Para ≥ 40 kg de peso, igual que adultos: dosis de carga inicial de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.

- Para <40 kg de peso: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg IV desde el día 2 al día 9.

Efectos adversos/precauciones

Es un medicamento con un perfil no bien caracterizado aún. El principal efecto adverso es la hipotensión infusional. Otros posibles efectos adversos afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal etc.). Se debe asimismo tener en cuenta los criterios de exclusión del ensayo clínico 2020-000841-154: ALT o AST > 5 x Límite Superior de Normalidad (LSN) y aclaramiento de creatinina < 50 mL/min/1.73 m²(por que se formula con ciclodextrina como potenciador, que podría acumularse dando lugar a toxicidad).

Instrucciones sobre la preparación

- Remdesivir 150mg por vial. Cada vial debe reconstituirse con 30 mL de agua para inyección (API), obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. La dosis requiere una dilución posterior en un volumen de 100 a 250 ml de suero fisiológico (SF) a

administrar en 30 min.

- Remdesivir 100mg vial. Cada vial debe reconstituirse con 20 mL de API, obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. La dosis requiere una dilución posterior en un volumen de 100 a 250 ml de SF a administrar en 30 min.

- Estabilidad 4 h a temperatura ambiente y 24 h en frigorífico.

(1) Mulangu S. et al. A randomized controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. N Engl J Med 2019;381:2293-303)

(2) <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>. Número EudraCT 2020-000 842-32 y 2020-000 841-15

(3) Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por sars-cov2. Disponible en: extracto documento del ministerio

(4) Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000841-15/ES#F>

[Volver al índice de artículos ...](#)

[Seguimiento diario de datos COVID-19 ...](#)

[Descargar dossier #02 en formato PDF !\[\]\(f95dab70c751fda7d824b8b03650f7aa_img.jpg\)](#)

[Descargar dossier #01 en formato PDF !\[\]\(e1c624d4757f08486e89482c18364c17_img.jpg\)](#)

A. Estrategias terapéuticas potenciales

2. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Es un inhibidor de la proteasa del VIH indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento del VIH en adultos y en población pediátrica desde los 14 días de edad.

Es un medicamento comercializado con las siguientes presentaciones disponibles:

- LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD 200/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 120 comprimidos.
- KALETRA 200/50 mg comprimidos recubiertos con película, 120 comprimidos.
- KALETRA 80/20 mg solución oral, frascos de 60 ml.

Ha sido el tratamiento recomendado por las autoridades sanitarias chinas durante la crisis en este país. Se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto en

pacientes adultos hospitalizados con infección confirmada por el SARS-CoV-2 y enfermedad respiratoria¹. Los pacientes recibieron una dosis de LPV/r de 400/100mg cada 12 horas vía oral y se compararon con el tratamiento estándar (SoC).

El ensayo incluyó un total de 199 pacientes, 99 tratados con LPV/r y 101 con el SoC. La variable principal de este estudio fue “tiempo hasta mejoría clínica”, que en ambos brazos fue 16 días. La población ITT modificada (200 pacientes) mostró solo un día de diferencia, pero los números de pacientes en cada subgrupo es muy pequeños. Los resultados de algunas variables secundarias mostraron una tendencia a favor del grupo de LPV/r, pero desde el punto de vista virológico no se observó ningún efecto del tratamiento. Los autores concluyen que no se observó un efecto beneficioso del tratamiento con LPV/r por encima del SoC aunque sin descartar que ese efecto beneficioso pudiera ser demostrado en otros estudios. Se especula, por ejemplo, con que la dosis administrada para el tratamiento de VIH es subóptima teniendo en cuenta la CE50 in vitro. Además, el tiempo en el inicio del tratamiento (13 días de mediana desde el inicio de la enfermedad hasta la aleatorización) puede ser también un factor clave. Hay otros ensayos clínicos en marcha en los que se comparan diversas alternativas, de las que LPV/r forma parte, pero todavía sin resultados publicados.

Acceso

A través de la aplicación de medicamentos especiales para controlar la distribución.

- Las solicitudes de los hospitales incluyen, en una única solicitud, todos los pacientes identificados y un el número de envases necesarios. Con cada envase de Kaletra y Lopinavir/Ritonavir Accord de 200/50 mg y cada envase de Kaletra solución oral 80/20 mg/mL pueden tratarse dos pacientes.
- Las solicitudes deben incluir también a los pacientes tratados por el VIH.
- La disponibilidad de Lopinavir/Ritonavir es limitada por lo que, mientras no se pueda ampliar el número de unidades disponibles, es necesario no almacenar por encima de las necesidades y ajustar el tratamiento a grupos de pacientes que, en ausencia de otra evidencia, estén más graves.

Dosis Adultos

- Lopinavir/Ritonavir 200 mg/100 mg comprimidos: la dosis es 400/100mg (2 comprimidos) cada 12 horas 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.

- Lopinavir/Ritonavir 80/20 mg/ml solución oral: la dosis es 400/100mg (5 ml) cada 12 horas vía administración por sonda. La solución debe reservarse para pacientes intubados en UCI y para la población pediátrica que no sea subsidiaria de tratamiento con los comprimidos, ya sea porque la dosis es inapropiada o por las dificultades para tragar los mismos.

Debido a que la solución oral tiene alcohol, no se recomienda su uso con sondas de alimentación de poliuretano, debido a su incompatibilidad potencial, debiendo utilizarse sondas de silicona o polivinilo.

Dosis Pediátricas

- Pacientes pediátricos desde los 14 días hasta los 6 meses:

16/4 mg/kg/dosis (corresponde a 0,2 mL/kg), 2 veces al día o 300/75 mg/m² dosis (corresponde a 3,75 mL/m²), 2 veces al día.

- Pacientes pediátricos desde los 6 meses hasta los 18 años:

- 7 a 15 kg 12/3 mg/kg/dosis, 2 veces/día.

15-40 kg 10/2.5 mg/kg/dosis, 2 veces/día.

>40 kg: 400 /100 mg (200 mg/50 mg por cápsula), dos cápsulas (o 5 mL de la solución), 2 veces/día.

No se puede administrar LPV/r si la edad postmenstrual es <42 semanas y la edad postnatal es <14 días por el riesgo de toxicidad.

Advertencias

- Los comprimidos de lopinavir/ritonavir se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar. Se debe administrar con alimentos.

- La solución oral contiene un 42.4% de alcohol (v/v) y 15.5% de propilenglicol (p/v) como excipiente. Se deberá tener especial precaución si se realiza el tratamiento con la solución oral, debido a la posible toxicidad por propilenglicol.

Efectos adversos

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.
Infrecuentes: pancreatitis, prolongación del segmento QT del electrocardiograma.

(1) B. Cao, Y. Wang, D. Wen, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM 2020; This article was published on March 18, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

[Volver al índice de artículos ...](#)

[Seguimiento diario de datos COVID-19 ...](#)

[Descargar dossier #02 en formato PDF](#) 

[Descargar dossier #01 en formato PDF](#) 

A. Estrategias terapéuticas potenciales

3.

Cloroquina/Hidroxiclороquina

Son medicamentos inicialmente utilizados como antimaláricos que, posteriormente, han encontrado su mayor uso en el contexto de diferentes enfermedades autoinmunes. Las presentaciones de hidroxiclороquina sulfato son:

- DOLQUINE 200 mg comprimidos.
- HIDROXICLOROQUINA RATIOPHARM 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
- XANBAN 200 MG comprimidos recubiertos con película EFG.
- DUPLAXIL 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG (medicamento autorizado, pero aun no comercializado del que, sin embargo, podría disponerse de stock).

La única presentación disponible de cloroquina es:

- RESOCHIN 155 mg comprimidos recubiertos.

No hay ensayos clínicos publicados con ninguno de los dos, aunque sí datos in vitro y una revisión sobre el papel de la cloroquina en el manejo de la infección por SARS-CoV-2(1). La cloroquina parece ser efectiva para limitar la replicación del SARS-CoV-2 in vitro(2). Hay datos in vitro que sugieren que la hidroxiclороquina es más potente que la cloroquina. Esto justificaría su uso con el objetivo de recabar información de la eficacia clínica en pacientes en el contexto de ensayos clínicos.

Su eficacia se está evaluando en al menos 30 ensayos clínicos (principalmente en China). La Comisión Nacional de Salud de China ya ha incluido la Cloroquina fosfato en sus últimas pautas de tratamiento para la neumonía por SARS-CoV-2. Sin embargo, no se dispone de los datos, por lo que se considera que el nivel de evidencia todavía es bajo y basado en los datos preclínicos y de seguridad en otras indicaciones. En estos momentos ya hay ensayos clínicos autorizados en España que están evaluando, entre otros tratamientos, la eficacia de cloroquina, tanto para el tratamiento como para profilaxis (NCT04 303 507)(3).

La cloroquina posee actividad in vitro frente a varios virus, incluyendo SARS-CoV-2(4). Sin embargo, no se ha podido demostrar actividad antiviral relevante en modelos animales o en humanos frente a otros virus tales como gripe, dengue o Chikungunya. Gao J. et al(5) describen en su publicación que el tratamiento con cloroquina de pacientes con neumonía se asoció con resultados favorables en cuanto al curso de la enfermedad sin que se observasen reacciones adversas graves. Existe también una revisión sistemática sobre el papel de la cloroquina en el manejo de la infección por SARS-CoV-2(6).

Recientemente se han publicado los resultados de una cohorte francesa que incluyó 42 pacientes ingresados con infección por coronavirus SARS-CoV-2. El análisis de la cohorte incluyó 20 pacientes tratados con hidroxiclороquina sola (N = 14) o hidroxiclороquina en combinación con azitromicina (N = 6) y 16 pacientes sin tratamiento. La proporción de pacientes con carga viral SARS-CoV-2 negativa en las secreciones de la nasofaringe a los seis días de tratamiento fue de 57% (8/14) en el grupo de hidroxiclороquina, 100% (6/6) en el grupo de hidroxiclороquina + azitromicina y 12.5% (2/16) en el grupo sin tratamiento. Sin embargo, en uno de los pacientes tratados con hidroxiclороquina y azitromicina se volvió a detectar presencia viral en el octavo día de tratamiento. Se debe tener en cuenta que se trata de los resultados observados en un número muy limitado de pacientes y que el estudio presenta muchas limitaciones (diseño no aleatorizado, heterogeneidad de la sintomatología clínica y de características basales de los pacientes incluidos entre grupos y diferencias en el método de detección de la carga viral entre grupos, entre otros). Por tanto, es necesario generar más evidencia al respecto, más aun teniendo en cuenta la hidroxiclороquina y la azitromicina se asocian

con la prolongación del intervalo QT.

A este respecto, es recomendable extremar la precaución, especialmente en pacientes con afecciones médicas crónicas (por ejemplo, insuficiencia renal, enfermedad hepática) o que reciben medicamentos que pueden interactuar para causar arritmias. Es recomendable esperar a que se validen en el marco de ensayos clínicos controlados(7).

Acceso

El acceso para los pacientes que ya tomaban previamente cloroquina o hidroxicloroquina por enfermedades crónicas no relacionadas con COVID-19 seguirá realizándose en el ámbito ambulatorio. Para asegurar un stock de medicamentos para estos pacientes, las autoridades de las CCAA en materia de la prestación farmacéutica, están arbitrando un sistema de control que garantice las dispensaciones de continuación en pacientes crónicos bajo las indicaciones autorizadas, fuera de los hospitales.

Para no poner en riesgo el suministro a estos pacientes, los tratamientos relacionados con COVID-19 se dispensarán en los hospitales y todo el suministro a hospitales se va a gestionar a través de la aplicación de medicamentos especiales, para controlar la distribución.

- Las solicitudes de los hospitales incluirán, en una única solicitud semanal (de una de las presentaciones), el número de envases necesarios para el tratamiento de pacientes ingresados con neumonía, así como el número de envases dedicados para ensayos clínicos autorizados. A estos efectos, se recuerda que con un envase de 30 comprimidos (hidroxicloroquina) o 50 comprimidos (cloroquina) pueden tratarse más de un paciente
- Es necesario recordar la necesidad de no almacenar por encima de las necesidades.

Dosis Adultos

- Día 1: Hidroxicloroquina sulfato 400 mg (dos comprimidos) cada 12h;
- Días 2º-5º: Hidroxicloroquina sulfato 200 mg (un comprimido) cada 12h desde el 2º al 5º día

Cloroquina Fosfato **(6),(8),(9),(10),(11)**: duración 5 días.

- Día 1: 620 mg de cloroquina base (4 comprimidos) seguido de una dosis de 310 mg cloroquina base (dos comprimidos) a las 12 horas;
- Días 2º-5º: 310 mg de cloroquina base (dos comprimidos) cada 12 horas.

NOTA cloroquina fosfato: Teniendo en cuenta el elevado volumen de distribución y las características cinéticas de la cloroquina, se recomienda una dosis inicial de carga.

Dosis Pediátricas

No está establecida dosis en el caso de infección por SARS-CoV-2. Inicialmente tratar durante 5 días, según la gravedad del paciente (duración máxima de 10 días). Debido al elevado volumen de distribución de la hidroxicloroquina se plantea la necesidad de administrar una dosis de carga en todos los casos, para lograr niveles efectivos rápidamente. Por ello, y para no aumentar toxicidad se considera adecuado emplear la misma dosis por kg de peso en todos los tramos de edad. Si se mantiene más de 5 días, monitorizar ECG.

- Dosis de carga: hidroxicloroquina sulfato 6,5 mg/kg/ dosis cada 12 horas (máximo 400 mg/dosis);
- Mantenimiento: hidroxicloroquina sulfato 6,5 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máximo 400 mg/día), 4 días más.

Para ajustar la dosis, se debe solicitar al servicio de farmacia la elaboración de fórmula magistral para garantizar el correcto manejo del paciente y motivos de seguridad.

NOTA IMPORTANTE: Las dosis están referidas a hidroxicloroquina sulfato. Según la ficha técnica de Dolquine, 200 mg de hidroxicloroquina a fosfato equivalen a 155 mg de hidroxicloroquina base.

Efectos adversos

Trastornos oculares reversibles tras interrumpir el tratamiento de forma temprana. Pérdida del apetito y de peso. Náuseas, diarrea. Otras reacciones con frecuencia desconocida o rara podrían ser: Hipoglucemia tanto en pacientes que están tomando o no medicamentos antidiabéticos, cefalea, sordera, acúfenos, alteración de la función hepática.

(1) Cortegiani A. et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>

(2) Xueting Yao 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 Mar 9. Oii: ciaa237. Doi: 10.1093/cid/ciaa237

(3) <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>. Código EC 2020-001031-2. Protocolo CQ4COV19

(4) Wang M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271

(5) (Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047)

(6) Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents.* In Press.

(7) Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020 Feb 20; 43(0):E019.ZJ.

(8) Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Disponibile en: <http://www.simit.org/medias/1569-covid19-vademecum-13-03-202.pdf>

(9) Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB). [Drug treatment options in patients with COVID-19 (infections with SARS-CoV-2)]. Disponibile: <https://swab.nl/nl/covid-19>

(10) Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 323 (1): 264-268. doi: 10.1016 / j.bbrc.2004.08.085

[Volver al índice de artículos ...](#)

[Seguimiento diario de datos COVID-19 ...](#)

[Descargar dossier #02 en formato PDF !\[\]\(34b4f260a8587d2e97eeaee361cc357b_img.jpg\)](#)

[Descargar dossier #01 en formato PDF !\[\]\(3d8c13c92b853674f749aac6fa869926_img.jpg\)](#)

A. Estrategias terapéuticas potenciales

4. Tocilizumab (TCZ)

Es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citosinas asociado al tratamiento con CART.

El 3 de marzo de 2020, tocilizumab (TCZ) se incluyó en el séptimo plan actualizado de diagnóstico y tratamiento para SARS-CoV-2 emitido por la Comisión Nacional de Salud de China. Alrededor de 500 pacientes con SARS-CoV-2 han sido tratados con TCZ en Wuhan. Sin embargo, TCZ no ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país, y en la actualidad, no existe evidencia clínica sólida con respecto a la seguridad y la eficacia de TCZ en el tratamiento de SARS-CoV-2.

Hay 3 estudios llevados a cabo por investigadores en China que se han iniciado para explorar la eficacia y seguridad de TCZ para el tratamiento de pacientes con neumonía por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2).

El ensayo más grande (N = 188) se inició tras observar los resultados de 21 pacientes con neumonía grave o crítica que fueron tratados con TCZ más medicación estándar⁽¹⁾.

La Sociedad Española de Reumatología ha emitido una nota informativa sobre el uso de tocilizumab y eculizumab para el tratamiento de SARS-CoV-2 ⁽²⁾.

Se espera que pronto se inicien ensayos clínicos con esta molécula en la UE y España.

Acceso

La solución para perfusión queda reservada para los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, para asegurar el suministro del resto de formas farmacéuticas para las indicaciones en las que los medicamentos están autorizados, la AEMPS hará una distribución controlada de tocilizumab en todas sus presentaciones a través de la aplicación de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales:

- ROACTEMRA 162 mg solución inyectable en pluma precargada.
- ROACTEMRA 162 mg solución inyectable en

jeringa precargada.

- ROACTEMRA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

Para facilitar el acceso en los hospitales, las solicitudes seguirán las siguientes indicaciones:

- Las solicitudes de los hospitales incluirán, en una única solicitud, todos los pacientes identificados y el número de envases necesarios.
- Recomendamos reservar la pluma y jeringa precargada para las indicaciones autorizadas en su ficha técnica, por lo que los pacientes deben ser incluidos en la solicitud identificados con una indicación diferente de SARS-CoV-2.
- Recordamos la recomendación de que los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con tocilizumab con la presentación concentrado para solución para perfusión sean cambiados a presentaciones de administración subcutánea en jeringa o pluma precargada, para poder reservar esta presentación para los pacientes con infección por SARS-CoV-2 con el fin de maximizar este stock.

La AEMPS recuerda que el stock no distribuido es limitado. En este sentido, se hace un llamamiento a no almacenar por encima de las necesidades y ajustar el tratamiento a grupos de pacientes que, en ausencia de otra evidencia, estén más graves.

Dosis Adultos

Administración a dosis fijas de acuerdo al siguiente esquema de tratamiento:

- Pacientes con peso ≥ 75 kg: dosis única de 600 mg.
- Pacientes con peso < 75 kg: dosis única de 400 mg.

Dosis Pediátricas

Está en investigación y se ha planteado como posible tratamiento en pacientes graves. No hay datos en menores de 2 años.

- < 30 kg: 12 mg/kg/iv (diluir hasta 50 ml con SF y administrar en 1 hora)
- ≥ 30 kg: 8 mg/kg/iv (diluir hasta 100 ml con SF y administrar en 1 hora).

Excepcionalmente, y en tanto existe una evidencia como la que se está generando en adultos, si hay una respuesta favorable, se puede valorar una

segunda infusión a las 12 horas desde la primera infusión

En el único paciente pediátrico tratado hasta la fecha se ha pautado a 8 mg/kg/iv a pesar de pesar menos de 30 kg.

Consejos de Preparación y administración

Tocilizumab se prepara diluido en 50 o 100 ml según dosis de SF para administrar IV en 1 hora. Tocilizumab diluido es estable a 30°C durante 24 horas.

Efectos adversos

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.

Pacientes candidatos a tratamiento con tocilizumab

La AEMPS está en contacto con el titular de tocilizumab, que iniciará un ensayo clínico en los próximos días. La AEMPS trabaja con las compañías para conseguir unidades adicionales. Sin embargo, en tanto se consigue se hace necesario restringir el uso a determinados pacientes para maximizar el stock disponible con los siguientes criterios en base a la experiencia clínica del uso de tocilizumab en pacientes con SARS-CoV-2: Los criterios propuestos son:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2);
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score \geq 3 en la escala COVID respiratory severity scale);
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o score \geq 3 en la escala SOFA);
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave. En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 1500 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento.

En el caso de los pacientes pediátricos, se requiere la presencia de niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml) (en alternativa elevados niveles de dímero-D (> 400 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento).

• Paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI.

No se recomienda el uso de tocilizumab en caso de:

• Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad;

• Neutrófilos < 500 células/mmc;

• Plaquetas < 50.000 células/mmc;

• Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2;

• Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico;

• Diverticulitis complicada o perforación intestinal;

• Infección cutánea en curso (por ejemplo, piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico);

(1) (Xiaoling Xu et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>)

(2) Disponible en: <https://www.ser.es/nota-informativa-sobre-el-uso-de-tocilizumab-y-eculizumab-para-el-tratamiento-de-covid-19/>

[Volver al índice de artículos ...](#)

[Seguimiento diario de datos COVID-19 ...](#)

[Descargar dossier #02 en formato PDF !\[\]\(7d1d6890825e83a6a4a51febe2dcc7f3_img.jpg\)](#)

[Descargar dossier #01 en formato PDF !\[\]\(2bae76de5ebbd5c4d7d47162f1673734_img.jpg\)](#)

A. Estrategias terapéuticas potenciales

5. Sarilumab

Es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la

enfermedad. Las presentaciones disponibles son:

- Kevzara 150 mg solución inyectable en pluma precargada.
- Kevzara 200 mg solución inyectable en jeringa precargada.
- Kevzara 200 mg solución inyectable en pluma precargada.

En estos momentos no hay datos del uso de Sarilumab en pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2. En base a que el aumento de citoquinas pro-inflamatorias se ha asociado con la gravedad y la mortalidad de la neumonía por otros coronavirus (MERS y SARS), en estos momentos se está explorando si el uso de otros anti IL-6, como sarilumab, puede reducir la morbilidad / mortalidad de la neumonía por SARS-CoV-2. Es inminente el inicio de ensayos clínicos en España .

Acceso

Para asegurar el suministro del medicamento para las indicaciones en las está autorizado, la AEMPS hará una distribución controlada de sarilumab en todas sus presentaciones a través de la aplicación de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales. En base a la escasa experiencia disponible, se facilita la siguiente información que será ampliada en los próximos días.

Dosis Adultos

200 o 400 mg IV en una única infusión.

Dosis Pediátricas

No hay dosis establecidas en niños. De acuerdo a FT, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Sarilumab IV en menores de 2 años.

El uso de Sarilumab en población pediátrica se valorará de forma individualizada, atendiendo a factores de riesgo. La dosis y pauta (intervalo) de administración en el caso de pacientes pediátricos en situación grave por SARS-CoV-2 debe seguir la pauta dada para los pacientes adultos.

Consejos de Preparación y administración

Sarilumab se prepara diluido en 100 ml de SF para administrar IV en 1 hora.

Efectos adversos

Las infecciones graves más frecuentemente observadas con sarilumab incluyen la neumonía y la celulitis. Se han notificado casos de infección oportunista. Las reacciones adversas más frecuentes observadas con sarilumab en estudios clínicos fueron neutropenia, ALT elevada, eritema en el lugar de la inyección, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario.

[Volver al índice de artículos ...](#)

[Seguimiento diario de datos COVID-19 ...](#)

[Descargar dossier #02 en formato PDF !\[\]\(bd1a142de767a21e5362c595f844a4ff_img.jpg\)](#)

[Descargar dossier #01 en formato PDF !\[\]\(e2376d476d06eb31946dc01a69a4403a_img.jpg\)](#)

A. Estrategias terapéuticas potenciales

6. Interferón Beta-1B (IFN β)

(no disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas)

Las presentaciones disponibles son:

- BETAFERON 250 mcg/ml polvo y disolvente para inyectable.
- EXTAVIA 250 mcg/ml polvo y disolvente para inyectable. Algunas observaciones clínicas en humanos y animales han mostrado que la infección por el MERS-CoV está mediada por la replicación del virus y por la respuesta inflamatoria del hospedador⁽¹⁾. Esto condujo al estudio de los dos tipos de interferones (1 y 2), que mostraron actividad in vitro.

El estudio MIRACLE (NCT02845843) en Arabia Saudí se inició para valorar la combinación de IFN β con LPV/r. Un estudio in vitro más reciente indica que el IFN β no ve potenciado su efecto en combinación con LPV/rtv⁽²⁾. Se ha constatado que el uso terapéutico de esta combinación podría mejorar la función pulmonar, pero carece de efecto sobre la replicación del virus o en caso de enfermedad grave.

Acceso

El stock disponible en estos momentos no permite garantizar unidades suficientes para todos los pacientes, con lo que es necesario llevar a cabo una distribución equilibrada y controlar los stocks con el fin de reservar las unidades disponibles a aquellos pacientes que estén en tratamiento con interferon para sus indicaciones autorizadas. Una

vez se restablezca el suministro, se podrá volver a solicitar para el tratamiento de SARS -CoV -2 a través de la aplicación de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE).

Dosis Adultos

Dosis: 250 microgramos administrados por vía subcutánea cada 48 h durante 14 días.

Consejos de Preparación y administración

Para minimizar los efectos adversos se recomienda administrar paracetamol previo a cada administración.

Efectos adversos/precauciones

Fiebre, cefalea, hipertensión, miastenia, rash, náusea, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgia, síndrome pseudogripal.

Evitar uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión grave.

(1) (Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 1 2019 coronavirus. Antimicrob. Agents Chemotherdoi:10.1128/AAC.00399-20. Accepted Manuscript Posted Online 9 March 2020

(2) Sheahan TP et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6)

[Volver al índice de artículos ...](#)

[Seguimiento diario de datos COVID-19 ...](#)

[Descargar dossier #02 en formato PDF !\[\]\(ab4e2b3fc7e7887b7a72f548aa6f5e60_img.jpg\)](#)

[Descargar dossier #01 en formato PDF !\[\]\(104fbf564e2e5a8fbd84f31656d114c7_img.jpg\)](#)

A. Estrategias terapéuticas potenciales

7. Interferón Alfa-2B

(no disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas)

Las presentaciones disponibles son:

- INTRON A 10 millones de UI/mL solución inyectable o para perfusión.

En línea con lo expuesto para el IFNb, hay otro

ensayo clínico que se ha iniciado en China donde se evaluará en pacientes hospitalizados con SARS - CoV -2 (ChiCTR2000029308).

Acceso

El stock disponible en estos momentos no permite garantizar unidades suficientes para todos los pacientes, con lo que es necesario llevar a cabo una distribución equilibrada y controlar los stocks con el fin de reservar las unidades disponibles a aquellos pacientes que estén en tratamiento con interferon para sus indicaciones autorizadas. Una vez se restablezca el suministro, se podrá volver a solicitar para el tratamiento de SARS -CoV -2 a través de la aplicación de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE).

Dosis Adultos

5 millones de unidades agregando 2 mL de suero estéril, dos veces al día inhalado. Nebulización con interferón- α 2b 100.000-200.000 UI/kg para casos leves, y 200.000-400.000 UI/kg para casos graves, dos veces al día durante 5-7 días.

Dosis Pediátricas

Nebulización de 100.000-200.000 UI/kg para casos leves; 200.000-400.000 UI/kg en casos graves, dos veces / día durante 5-7 días.

Consejos de Preparación y administración

En España no hay comercializada ninguna presentación para inhalación. Se deberá utilizar la presentación para perfusión. 5 millones U agregando 2 ml de suero estéril.

Principales efectos adversos/precauciones

Anorexia, depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional, mareo, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alopecia, rash, mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético, inflamación y reacción en punto de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, malestar general, irritabilidad.

[Volver al índice de artículos ...](#)

B. Otros tratamientos en

Seguimiento diario de datos COVID-19 ...

Descargar dossier #02 en formato PDF 

Descargar dossier #01 en formato PDF 

investigación para los cuales no existe ningún tipo de evidencia por el momento:

Los medicamentos que se comentan a continuación tienen aún menos evidencia que los anteriores por lo que no se recomienda su uso salvo en el contexto de ensayos clínicos. Algunos de ellos se comentan exclusivamente para resaltar la ausencia de datos incluso en modelos pre-clínicos.

Eculizumab

Los datos publicados hasta la fecha apoyan la hipótesis de que la activación del complemento juega un papel clave en el daño inducido por el virus. La inhibición del complemento, específicamente en el nodo terminal a través de la inhibición de C5, podría controlar los procesos inflamatorios que dan lugar al síndrome de distrés respiratorio agudo que produce el virus. Esta es la hipótesis que avalaría un potencial papel de eculizumab para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar grave y, en última instancia, mejorar la probabilidad de supervivencia. Sin embargo, hay que decir que estas conclusiones se basan en datos preclínicos y en el perfil de seguridad de eculizumab.

Danoprevir

Es un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C que se utiliza en combinación con ritonavir. Existe información muy limitada sobre su uso en 3 pacientes chinos con SARS-CoV-2 que se curaron (Ninth Hospital of Nanchang) después de recibir tratamiento con la combinación. A raíz de estos datos se ha iniciado un estudio en 50 pacientes donde se está evaluando la eficacia de danoprevir en combinación con ritonavir e interferón frente a distintas terapias. Sin datos publicados.

Favipiravir

Es un inhibidor de la polimerasa viral, autorizado en Japón para el tratamiento de la gripe y que se utilizó para el tratamiento de pacientes con infección causada por el virus del Ébola. En un EC abierto(1) que incluyó dos brazos de tratamiento

en pacientes con SARS-CoV-2 (favipiravir y lopinavir/ritonavir), el brazo de favipiravir mostró mejores resultados que el brazo control en términos de progresión de la enfermedad y en valores de aclaramiento viral.

Darunavir/cobicistat

Es una combinación de dosis fija de un inhibidor de la proteasa del VIH con un potenciador farmacocinético desprovisto de actividad antiviral. Está indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. La evidencia in vitro⁽²⁾ indica que se necesitarían concentraciones muy superiores a las que se obtienen tras la administración de las dosis recomendadas para el tratamiento de la infección por VIH-1. Se está probando en un EC en China (NCT04252274).

Arbidol (umifenovir)

Es un inhibidor de la fusión de la membrana del virus de la gripe comercializado en China. El titular está evaluando arbidol en ensayos clínicos como monoterapia y en combinaciones que incluyen Lopinavir/Ritonavir, carrimicina y clorhidrato de bromhexina. En Clinical Trials.gov hay cinco ensayos que incluyen arbidol tanto en monoterapia (NCT04260594) como en combinación (NCT04252885, NCT04273763, NCT04261907, NCT04286503).

APN01

Es un análogo de la enzima convertidora de angiotensina 2 de naturaleza recombinante humana (rhACE2) que está siendo desarrollada para el síndrome de distrés respiratorio agudo y la hipertensión arterial pulmonar. Algunas referencias indican que hay evidencia preliminar procedente de un ensayo clínico en China diseñado para evaluar APN01 como tratamiento para pacientes con infección grave por SARS-CoV-2. Sin embargo, el estado del estudio indica suspendido (Clinical Trials.gov – NCT04287686).

Leronlimab

Es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 antagonista de los receptores CCR5 en investigación para el tratamiento de la infección por VIH-1 y otras patologías. No existen datos que

avalen su uso para el tratamiento de SARS-CoV-2, pero si se pueden encontrar noticias de que el propietario tiene la intención de llevar a cabo un ensayo clínico preliminar en pacientes que experimenten complicaciones respiratorias como consecuencia de COVI-19.

Camrelizumab y timosina

Camrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la molécula PD-1 presentes en la superficie de células activadas del sistema inmune. Timosina α 1 es un agente estimulante de la respuesta inmune. En el momento actual hay dos ensayos clínicos en marcha en dos centros en Wuhan((ChiCTR2000029806 and NCT04268537).

REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron)

Es una combinación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína espicular de superficie presente en los coronavirus que se encuentra en fase de investigación frente al síndrome respiratorio de Oriente Medio causado por el virus MERS-CoV. No se dispone de datos en este momento que avalen su uso frente a SARS-CoV-2, ni hay constancia de que haya ensayos en marcha.

Referencias:

(1) Qingxian Cai et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 6 (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>

(2) Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>