

FICHA TÉCNICA RACIM	
Fecha realización:	30-abril-2020
Versión 1:	30-abril-2020

LOPINAVIR – RITONAVIR (LPV/r)

1. CLASE FARMACOLÓGICA (Código ATC):

J05AR10. Antivirales de uso sistémico, de acción directa, para el tratamiento de infecciones de VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) y combinaciones.

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Antirretroviral.

3. MECANISMO DE ACCIÓN: Combinación fija de 2 inhibidores de la proteasa (IP) del VIH: lopinavir y ritonavir.

Lopinavir proporciona la actividad antiviral coformulado con ritonavir como potenciador farmacocinético. Lopinavir es un inhibidor de las proteasas del VIH1 y VIH2. La inhibición de la proteasa del VIH previene el corte de la poliproteína gag-pol, dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso.

4. INDICACIONES APROBADAS POR ANMAT Y FDA

- ✓ **Tratamiento de la infección por VIH:** en adultos, adolescentes y pacientes pediátricos ≥ 14 días de edad; utilizado junto con otros antirretrovirales.
Usualmente se usa en regímenes basados en IP que incluyen un IP de VIH y 2 inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos del VIH (INTI).
- ✓ **Profilaxis posterior a la exposición al VIH:** en el personal de atención médica y otras personas expuestas a través de una lesión percutánea (p. Ej., Pinchazo de aguja, corte con objeto punzante) o membrana mucosa o piel no intacta (p. Ej., Contacto agrietado, desgastado, dermatitis) con sangre, tejidos u otros fluidos corporales que puedan contener VIH.

5. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

6. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS:

KALETRA (importado) - Laboratorio Abbvie (fuente: alfabetanet, 18/04/2020)		
Lopinavir/Ritonavir		
100/25 mg comprimido recubierto x 60	\$10,322.72	(02/03/2020)
200/50 mg comprimido recubierto x 120	\$23,358.09	(02/03/2020)
Jarabe x 160 ml	\$11,022.43	(02/03/2020)

7. CONDICIÓN DE EXPENDIO: Bajo receta

8. POSOLOGÍA:

- Uso en **adultos y adolescentes**: la dosis habitual recomendada de comprimidos LPV/r es de 400 mg/100 mg (dos comprimidos de 200 mg/50 mg), dos veces al día, administrado con o sin alimentos. El uso del régimen de una vez al día debe limitarse a aquellos pacientes adultos que tengan muy pocas mutaciones asociadas al inhibidor de la proteasa (IP) y se debe tener en cuenta el riesgo de una menor sostenibilidad de la supresión virológica y un riesgo mayor de sufrir diarrea comparado con la dosis estándar recomendada de dos veces al día.
- Uso en **pediatría** (14 días y mayores): La dosificación se calcula a partir de lopinavir, pero hay que tener en cuenta que el tratamiento siempre se realiza con la especialidad co-formulada LPV/r.
Dosis recomendadas en solución oral: < 15 kg: 12 mg (lopinavir) / kg / dosis, dos veces al día.
Dosificación fija alternativa para pacientes que pesen ≥ 15 kg y puedan tragar comprimidos:
 - ≥ 15 a 25 kg: 200 mg (lopinavir) dos veces al día.
 - > 25 a 35 kg: 300 mg de (lopinavir) dos veces al día.
 - > 35 kg: 400 mg (lopinavir) dos veces al día (dosis máxima para adulto).

Condiciones de administración:

- Comprimidos de LPV/r: no se pueden romper, triturar o machacar pues disminuye la biodisponibilidad (45-47% respectivamente) de lopinavir y de ritonavir. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, ni romper ni triturar, por riesgo de rotura de la estructura. Es conveniente administrar con alimentos.
- Solución oral de LPV/r: La solución oral contiene 80/20mg/ml de lopinavir/ritonavir. Dado que la solución oral tiene alcohol como excipiente, no se recomienda su uso con sondas de alimentación de poliuretano, debido a su incompatibilidad potencial, sí en cambio puede utilizarse sondas de silicona o PVC.

Se recomienda:

- ✓ Ante la prescripción de LPV/r se utilizará siempre que sea posible tratamiento con comprimidos.
- ✓ La solución oral de LPV/r se reservará para pacientes en UCI intubados.

Precauciones asociadas con el alcohol y el propilenglicol en la solución oral

La solución oral contiene 42,4% (v/v) de alcohol y 15,3% (p/v) de propilenglicol como excipientes. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y posibles eventos adversos.

Se han notificado casos de toxicidad cardíaca potencialmente mortal (incluido bloqueo AV completo, bradicardia, cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que conducen a la muerte, principalmente en recién nacidos prematuros que reciben solución oral de LPV/r.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Lopinavir y ritonavir, siendo ambos inhibidores de la isoforma CYP3A del P450, no deberían administrarse conjuntamente 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. Estos medicamentos incluyen:

Grupo terapéutico del medicamento	Medicamentos dentro del grupo terapéutico	Razón: Aumento de los niveles del medicamento concomitante
Antagonistas adrenérgicos α 1-	Alfuzosina	Hipotensión grave (está contraindicado)
Antianginoso	Ranolazina	Aumenta el riesgo de reacciones graves y/o potencialmente mortales
Antiarrítmicos	Amiodarona, dronedarona	Aumenta el riesgo de arritmias u otras reacciones adversas graves
Antibióticos	Ácido fusídico	Administración concomitante de ácido fusídico está contraindicada en infecciones dermatológicas
Antigotosos	Colchicina	Potencial aparición de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática.
Anticancerosos	Venetoclax	Aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de la dosis
	Neratinib	Puede aumentar el riesgo de reacciones graves y/o potencialmente mortales
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Aumenta el riesgo de arritmias graves debidas a estos agentes
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Lurasidona	Puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales
	Pimozida	Aumenta el riesgo de alteraciones hematológicas graves, u otros efectos adversos graves debidos a este agente
	Quetiapina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina que puede dar lugar a un coma (está contraindicada)

Alcaloides del cornezuelo	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Conduce a toxicidad ergotamínica aguda, incluyendo vasoespasmo e isquemia
Agentes para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Aumenta el riesgo de arritmias graves debidas a este agente
Antivirales del VHC de acción directa	Elbasvir/grazoprevir	Aumento del riesgo de elevación de las concentraciones de alanina transaminasa (ALT)
	Ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir, con o sin dasabuvir	Aumento de las concentraciones plasmáticas de paritaprevir, lo que aumenta el riesgo de elevación de ALT
Agentes modificadores de los lípidos. Inhibidores de la HMG Co-A Reductasa	Lovastatina, simvastatina	Aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis
Inhibidores de la proteína transportadora de TGC microsomales (MTTP)	Lomitapida	Aumento de las concentraciones Plasmáticas de lomitapida
Inhibidores de la Fosfodiesterasa (PDE5)	Avanafil	Aumento de las concentraciones Plasmáticas de avanafil
	Sildenafil	Contraindicado cuando se utiliza sólo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aumenta el potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope). Administración conjunta de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil, puede dar lugar a reacciones adversas tales como hipotensión, síncope, cambios en la visión y erección prolongada.
	Vardenafil	Aumento de las concentraciones Plasmáticas de vardenafil
Sedantes/hipnóticos	Midazolam oral, triazolam	Aumenta el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria debida a estos agentes. Se debe tener precaución al administrar Midazolam por vía parenteral

Grupo terapéutico del medicamento	Medicamentos dentro del grupo terapéutico	Razón: Disminución de los niveles del medicamento lopinavir/ritonavir
Medicamentos a base de plantas	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Existe riesgo de disminuir las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de lopinavir y ritonavir

10. EFECTOS ADVERSOS

Reacciones adversas en ensayos clínicos y post-comercialización en pacientes adultos		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infección del tracto respiratorio superior
	Frecuente	Infección del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel incluyendo celulitis, foliculitis y forúnculo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia, leucopenia, neutropenia y linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema
	Poco frecuente	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune
Trastornos endocrinos	Poco frecuente	Hipogonadismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Trastornos de la glucosa en sangre incluyendo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, pérdida del apetito
	Poco frecuente	Aumento de peso, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad
	Poco frecuente	Sueños anómalos, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, temblor
Trastornos oculares	Poco frecuente	Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Arteriosclerosis tal como infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia de la válvula tricúspide

Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
	Poco frecuente	Trombosis venosa profunda
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, náuseas
	Frecuente	Pancreatitis, vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia
	Poco frecuente	Hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis y úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatitis, incluyendo aumento de AST, ALT y GGT
	Poco frecuente	Esteatosis hepática, hepatomegalia, colangitis, hiperbilirrubinemia, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción, incluyendo erupción maculopapular, dermatitis/exantema con eczema y dermatitis seborreica, sudoración nocturna, prurito
	Poco frecuente	Alopecia, capilaritis, vasculitis
	Rara	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgia, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda, trastornos musculares como debilidad y espasmos
	Poco frecuente	Rabdomiolisis, osteonecrosis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Disfunción eréctil, alteraciones menstruales, amenorrea, menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga, incluyendo astenia

11. USO EN TRATAMIENTO DE COVID-19 (*Off label*)

Aún no hay una terapéutica que haya probado ser efectiva para el tratamiento de enfermedades graves causadas por el SARS-CoV-2 (Covid-19).

En los últimos años, ante la emergencia de la aparición de SARS-CoV y MERS-CoV, a los pacientes se les administraron medicamentos antivirales *off label*. Dada la similitud entre estos virus, los resultados de estudios previos pueden ser útiles para definir una terapéutica para SARS-CoV-2.

Un estudio de cohorte retrospectivo, publicado en 2003, incluyó 1052 pacientes con SARS (75 pacientes tratados y 977 pacientes control) mostraron que la adición de LPV/r (lopinavir – ritonavir) como tratamiento inicial se asoció con una reducción tasa de mortalidad (2,3%) y tasa de intubación (0%) en comparación con una cohorte compatible que recibió tratamiento estándar (11,0% y 15,6%, respectivamente, $P < 0,05$).

En otro estudio, publicado en 2004, la combinación de LPV/r entre pacientes con SARS-CoV se asoció con un beneficio clínico sustancial (menos resultados clínicos adversos). Cuarenta y un pacientes con SARS seguidos durante 3 semanas fueron tratados con una combinación de LPV/r y ribavirina. El progreso clínico y los resultados virológicos fueron monitoreados y comparados con 111 pacientes tratados sólo con ribavirina que sirvieron como controles históricos.

Una revisión sistemática de LPV/r para el tratamiento del SARS y el MERS encontró estudios disponibles limitados, la mayoría de los cuales investigan el SARS. Los estudios clínicos en SARS se asociaron con tasas reducidas de mortalidad e intubación, pero su naturaleza retrospectiva y observacional impide conclusiones definitivas. El momento de la administración durante la fase de replicación viral “pico” temprana (7-10 días iniciales) parece ser importante porque el inicio tardío de la terapia con LPV/r no tuvo efecto en los resultados clínicos.

En la actualidad, LPV/r se investiga frente al COVID-19 a través de numerosos ensayos clínicos, una revisión sistemática ha identificado 15 proyectos activos a fecha 7 de marzo 2020, registrándose la dosis de 400/100 mg cada 12 horas como posología más ensayada durante 7 a 14 días, en pacientes con severidad de la enfermedad: moderada a severa. Probablemente uno de los proyectos en marcha más ambiciosos es el ensayo SOLIDARITY, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud, comparará 5 posibles estrategias de tratamiento del COVID-19: LPV/r, remdesivir, LPV/r + interferón β , cloroquina/hidroxiclороquina y cuidados estándar. La variable principal será la mortalidad por todas las causas, estratificada según la gravedad de la enfermedad en el momento de la aleatorización.

Hasta el momento se cuenta únicamente con la información completa de un relevante ensayo clínico. El mismo tuvo una publicación inicial en The Lancet, en enero 2020, donde informó que desde que estuvo disponible la combinación de LPV/r en el Hospital JinYintan en Wuhan (China), se inició rápidamente un ensayo controlado aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad del uso combinado de LPV/r en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, que causa la enfermedad respiratoria de Covid-19. Los resultados de este estudio se han publicado en marzo 2020 en el New England Journal of Medicine. Un total de 199 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, y una saturación de oxígeno de 94% o menor, se sometieron a aleatorización; 99 fueron asignados al grupo de LPV/r (400 mg y 100 mg, respectivamente) dos veces al día durante 14 días, y 100 al grupo de atención estándar. El resultado primario (tiempo hasta la mejoría clínica) no difirió entre los grupos (mediana, 16 días). La mortalidad a los 28 días fue numéricamente menor con LPV/r, pero la diferencia entre grupos no alcanzó significación estadística (19% con LPV/r, 25% con la atención estándar sola). Aunque el inicio tardío del tratamiento podría explicar parcialmente la ineficacia de LPV/r para el tratamiento de COVID-19, un análisis de subgrupos no encontró un tiempo menor para la mejoría clínica de los pacientes que recibieron terapia dentro de los 12 días. **En conclusión, el tratamiento con LPV/r no aceleró**

significativamente la mejoría clínica, ni logró reducir la mortalidad o disminuir ARN viral detectable en la garganta en pacientes con Covid-19 severo. Estos primeros datos permiten informar para estudios futuros para evaluar este y otros medicamentos, pudiendo combinar LPV/r con otros agentes antivirales, como se ha hecho en SARS.

El **régimen de dosificación** de LPV/r más utilizado y estudiado **para el tratamiento con COVID-19** es de **400 mg / 100 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días.**

Dadas las **importantes interacciones farmacológicas y las posibles reacciones adversas** a los medicamentos, **se requiere una revisión cuidadosa de los medicamentos concomitantes** y el **monitoreo si se usa LPV/r.**

Los **efectos adversos de LPV/r** incluyen malestar gastrointestinal como náuseas y diarrea (hasta 28%) y hepatotoxicidad (2% -10%) (ver cuadro en punto 10 de este informe). En pacientes con COVID-19, estos efectos adversos pueden ser exacerbados por la terapia combinada o infección viral porque aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes tienen transaminasas elevadas en la presentación con COVID-19. Un ensayo clínico reciente mostró que aproximadamente el 50% de los pacientes con LPV/r experimentaron un efecto adverso y el 14% de los pacientes interrumpieron la terapia debido a los efectos adversos gastrointestinales. La transaminitis inducida por fármacos es especialmente preocupante porque puede exacerbar la lesión hepática resultante de COVID-19. Es importante destacar que las elevaciones de alanina transaminasas son un criterio de exclusión en varios ensayos de investigación de COVID-19, lo que significa que la hepatotoxicidad inducida por LPV/r podría limitar la capacidad de los pacientes para acceder a estos medicamentos.

El documento “Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19” (Ministerio de Salud - Argentina), reconoce que ***no existe estrategia farmacológica aprobada específicamente para el tratamiento de pacientes con COVID-19, y define el uso de LPV/r en las dosis antes mencionadas, en pacientes con neumonía (detallando criterios de gravedad que definen su uso).*** En todos los casos, los escenarios contemplan la atención de personas mayores de 18 años, **no se dispone de evidencia para realizar una recomendación en menores de 18 años.**

REFERENCIAS

- AEMPS. Ficha técnica Kaletra. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01172005/01172005_ft.pdf
- AEMPS. Ficha técnica Ritonavir-Lopinavir. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT_80104.html
- Baden L, Rubin E. Covid-19 — The Search for Effective Therapy. New Engl J Medicine. 18 marzo 2020 Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2005477?query=recirc_curatedRelated_article
- Base de datos Drugs. Ritonavir-Lopinavir. Monografía para profesionales. Consultada 10-04-2020. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/lopinavir-and-ritonavir.html>
- Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Menétré F, Laouénan C. A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19 [NO PUBLICADO]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038190v2.full.pdf>

- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G y col. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 (Lotus China). New Engl J Medicine. 18 marzo 2020. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020; VOLUME 395: 497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
- Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated?. BMJ Marzo 26, 2020;368:m1252
- Ministerio de Salud. Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. 19 de marzo 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
- Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Procedimientos de Farmacia Hospitalaria para la gestión del tratamiento con antivirales en la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 (Covid-19). Marzo 2020. Disponible en: https://www.sefh.es/fichadjuntos/200316Procedimientos_SEFH_COVID_19.pdf
- Saiz Fernández LC. Lopinavir-Ritonavir como potencial terapia frente al COVID-19. Servicio Navarro de Salud. Bitn. 1 de abril 2020. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_lpv_r.pdf
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ y col. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA. Publicado online 13 de abril 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019.
- Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A posible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol. 2020;1–8.

La RACIM está integrada por los siguientes Centros de Información de Medicamentos

- **CIMEFF** Centro de Información de Medicamentos Fundación FEMEBA. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA)
- **CIMF** Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.
- **Centro de Vigilancia y Seguridad de Medicamentos.** Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires
- **CIME-FFyB-UBA.** Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires)
- **CIME-FCQ-UNC** Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba
- **Servicio de Información de Medicamentos.** Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Provincia de Córdoba
- **SIMAP** Servicio de Información de Medicamentos y Actualización Profesional. Colegio de Farmacéuticos de Entre Ríos
- **CIME-UMAZA** Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Juan Agustín Maza
- **CIMED** Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Católica de Cuyo
- **Centro de Información de Medicamentos-Farmacia FCByF-UNR.** Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario
- **SIM** Sistema de Información de Medicamentos. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe, 1ª Circunscripción
- **CRF-UNNE** Centro Regional de Farmacovigilancia de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste
- **Unidad de Farmacovigilancia.** Farmacología de la Facultad de Química Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis (FQBF-UNSL)

Coordinadora: Prof. Susana C Nuñez Montoya - E-mail: sununez@unc.edu.ar

Secretaria: Prof. María Teresa Rocha – E-mail: trissirocha@gmail.com

La información brindada por la RACIM tiene como fin promover el uso racional del medicamento y está destinada a profesionales de la salud y público en general.

No se suministra asesoramiento médico específico, siendo responsabilidad de los lectores su interpretación y uso. La información contenida en los artículos y notas elaborados por la RACIM puede ser reproducida citando la fuente.

En vista de la actualización dinámica de la información sobre COVID-19, en base al avance acelerado de las investigaciones, la información brindada en este documento como las recomendaciones de los organismos nacionales e internacionales pueden ser modificadas. Por tanto, solicitamos se consulten las fuentes bibliográficas citadas y disponibles on line.

Código Legal Creative Commons

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

Las traducciones oficiales de esta licencia están disponibles [en otros idiomas](#) .

Creative Commons Corporation ("Creative Commons") no es una firma de abogados y no brinda servicios legales ni asesoramiento legal. La distribución de licencias públicas Creative Commons no crea una relación abogado-cliente ni otra relación. Creative Commons pone a disposición sus licencias e información relacionada "tal cual". Creative Commons no ofrece garantías con respecto a sus licencias, cualquier material licenciado bajo sus términos y condiciones, o cualquier información relacionada. Creative Commons se exime de toda responsabilidad por los daños resultantes de su uso en la mayor medida posible.

Uso de licencias públicas de Creative Commons

Las licencias públicas de Creative Commons brindan un conjunto estándar de términos y condiciones que los creadores y otros titulares de derechos pueden usar para compartir obras originales de autoría y otro material sujeto a derechos de autor y otros derechos especificados en la licencia pública a continuación. Las siguientes consideraciones son solo para fines informativos, no son exhaustivas y no forman parte de nuestras licencias.

Consideraciones para los otorgantes de licencias: Nuestras licencias públicas están destinadas a aquellas personas autorizadas para dar permiso al público para usar el material en formas restringidas por los derechos de autor y ciertos otros derechos. Nuestras licencias son irrevocables. Los licenciantes deben leer y comprender los términos y condiciones de la licencia que elijan antes de aplicarla. Los licenciantes también deben asegurar todos los derechos necesarios antes de aplicar nuestras licencias para que el público pueda reutilizar el material como se espera. Los licenciantes deben marcar claramente cualquier material que no esté sujeto a la licencia. Esto incluye otro material con licencia CC o material utilizado bajo una excepción o limitación a los derechos de autor.

Consideraciones para el público: al usar una de nuestras licencias públicas, el licenciante otorga al público permiso para usar el material con licencia bajo los términos y condiciones especificados. Si el permiso del licenciante no es necesario por algún motivo, por ejemplo, debido a cualquier excepción o limitación aplicable a los derechos de autor, ese uso no está regulado por la licencia. Nuestras licencias otorgan solo permisos bajo derechos de autor y ciertos otros derechos que un licenciante tiene autoridad para otorgar. El uso del material con licencia aún puede estar restringido por otras razones, incluso porque otros tienen derechos de autor u otros derechos sobre el material. Un licenciante puede

hacer solicitudes especiales, como pedir que se marquen o describan todos los cambios. Aunque nuestras licencias no lo exigen, se le anima a respetar esas solicitudes cuando sea razonable.

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Licencia Pública Internacional

Al ejercer los Derechos de licencia (definidos a continuación), acepta estar sujeto a los términos y condiciones de esta Licencia pública internacional Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 ("Licencia pública"). En la medida en que esta Licencia pública pueda interpretarse como un contrato, se le otorgan los Derechos de licencia en consideración de Su aceptación de estos términos y condiciones, y el Licenciante le otorga dichos derechos en consideración de los beneficios que el Licenciante recibe al poner a disposición el Material con licencia. bajo estos términos y condiciones.

Sección 1 - Definiciones.

- a. **Material adaptado** significa material sujeto a derechos de autor y derechos similares que se deriva o se basa en el material con licencia y en el que el material con licencia se traduce, altera, organiza, transforma o modifica de otra manera de una manera que requiere permiso en virtud de los derechos de autor y derechos similares. por el Licenciante. Para los fines de esta Licencia Pública, cuando el Material Licenciado es una obra musical, una interpretación o una grabación de sonido, el Material Adaptado siempre se produce cuando el Material Licenciado se sincroniza en una relación de tiempo con una imagen en movimiento.
- b. **Licencia de Adaptador** significa la licencia que Usted aplica a Sus Derechos de Autor y Derechos Similares en Sus contribuciones al Material Adaptado de acuerdo con los términos y condiciones de esta Licencia Pública.
- c. **Licencia compatible BY-NC-SA** significa una licencia enumerada en creativecommons.org/compatiblelicenses , aprobada por Creative Commons como esencialmente el equivalente de esta Licencia pública.
- d. **Derechos de autor y derechos similares** significa derechos de autor y/o derechos similares estrechamente relacionados con los derechos de autor, incluidos, entre otros, derechos de ejecución, transmisión, grabación de sonido y derechos de base de datos Sui Generis, sin importar cómo se etiquetan o categorizan los derechos. A los efectos de esta Licencia Pública, los derechos especificados en la Sección [2\(b\)\(1\)-\(2\)](#) no son Derechos de Autor y Derechos Similares.
- e. **Medidas tecnológicas efectivas** significa aquellas medidas que, en ausencia de la autoridad adecuada, no pueden eludirse conforme a las leyes que cumplen las obligaciones en virtud del artículo 11 del Tratado de la OMPI sobre derechos de autor adoptado el 20 de diciembre de 1996 y/o acuerdos internacionales similares.
- f. **Excepciones y limitaciones** significa uso justo, trato justo y/o cualquier otra excepción o limitación a los derechos de autor y derechos similares que se aplican a su uso del Material con licencia.
- g. **Elementos de la licencia** significa los atributos de la licencia enumerados en el nombre de una licencia pública de Creative Commons. Los Elementos de Licencia de esta Licencia Pública son Atribución, No Comercial y Compartir Igual.

- h. **Material Licenciado** significa la obra artística o literaria, la base de datos u otro material al que el Licenciante aplicó esta Licencia Pública.
- i. **Derechos con licencia** significa los derechos que se le otorgan sujetos a los términos y condiciones de esta Licencia pública, que se limitan a todos los Derechos de autor y derechos similares que se aplican a Su uso del Material con licencia y que el Licenciante tiene autoridad para otorgar la licencia.
- j. **Licenciante** significa la(s) persona(s) o entidad(es) que otorga(n) los derechos bajo esta Licencia Pública.
- k. **No comercial** significa que no está destinado o dirigido principalmente a una ventaja comercial o compensación monetaria. A los fines de esta Licencia pública, el intercambio del Material con licencia por otro material sujeto a derechos de autor y derechos similares mediante el uso compartido de archivos digitales o medios similares no es comercial, siempre que no haya pago de compensación monetaria en relación con el intercambio.
- l. **Compartir** significa proporcionar material al público por cualquier medio o proceso que requiera permiso bajo los Derechos Licenciados, como reproducción, exhibición pública, ejecución pública, distribución, difusión, comunicación o importación, y poner material a disposición del público, incluso en formas en que los miembros del público pueden acceder al material desde un lugar y en un momento elegido individualmente por ellos.
- m. **Derechos sui generis sobre bases de datos** significa derechos distintos de los derechos de autor derivados de la Directiva 96/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de marzo de 1996, sobre la protección jurídica de las bases de datos, modificada y/o sucedida, así como otros derechos esencialmente equivalentes. en cualquier lugar del mundo.
- n. **Usted** se refiere al individuo o entidad que ejerce los Derechos Licenciados bajo esta Licencia Pública. **Tu** tiene un significado correspondiente.

Sección 2 - Alcance.

a. **Concesión de licencia** .

1. Sujeto a los términos y condiciones de esta Licencia Pública, el Licenciante le otorga una licencia mundial, libre de regalías, no sublicenciable, no exclusiva e irrevocable para ejercer los Derechos Licenciados en el Material Licenciado para:
 - A. reproducir y compartir el material con licencia, en su totalidad o en parte, solo con fines no comerciales; y
 - B. producir, reproducir y compartir material adaptado únicamente con fines no comerciales.
2. Excepciones y limitaciones . Para evitar dudas, cuando se apliquen Excepciones y Limitaciones a Su uso, esta Licencia Pública no se aplica y Usted no necesita cumplir con sus términos y condiciones.
3. Término _ El término de esta Licencia Pública se especifica en la Sección [6\(a\)](#) .
4. Medios y formatos; modificaciones técnicas permitidas . El Licenciante lo autoriza a ejercer los Derechos Licenciados en todos los medios y formatos, ya sean conocidos ahora o creados en el futuro, y a realizar las modificaciones técnicas necesarias para hacerlo. El Licenciante renuncia y/o acepta no hacer valer ningún derecho o autoridad para prohibirle realizar las modificaciones técnicas necesarias para ejercer los Derechos Licenciados, incluidas las modificaciones técnicas

necesarias para eludir las Medidas Tecnológicas Efectivas. A los efectos de esta Licencia Pública, la simple realización de modificaciones autorizadas por esta Sección 2(a)(4) nunca produce Material Adaptado.

5. Destinatarios aguas abajo .

A. Oferta del licenciante: material con licencia . Cada destinatario del Material Licenciado recibe automáticamente una oferta del Licenciante para ejercer los Derechos Licenciados bajo los términos y condiciones de esta Licencia Pública.

B. Oferta adicional del Licenciante – Material Adaptado . Todos los destinatarios de su Material Adaptado reciben automáticamente una oferta del Licenciante para ejercer los Derechos Licenciados en el Material Adaptado bajo las condiciones de la Licencia del Adaptador que Usted aplica.

C. Sin restricciones aguas abajo . Usted no puede ofrecer ni imponer términos o condiciones adicionales o diferentes, ni aplicar Medidas tecnológicas efectivas al Material con licencia si hacerlo restringe el ejercicio de los Derechos con licencia por parte de cualquier destinatario del Material con licencia.

6. Sin respaldo Nada en esta Licencia Pública constituye o puede interpretarse como un permiso para afirmar o implicar que Usted es, o que Su uso del Material Licenciado está conectado con, o patrocinado, respaldado o otorgado estatus oficial por el Licenciante u otros designados para recibir atribución según lo dispuesto en la Sección 3(a)(1)(A)(i) .

b. **Otros derechos** .

1. Los derechos morales, como el derecho a la integridad, no se otorgan bajo esta Licencia Pública, ni tampoco los derechos de publicidad, privacidad y/u otros derechos de personalidad similares; sin embargo, en la medida de lo posible, el Licenciante renuncia y/o acepta no hacer valer ninguno de esos derechos que posee el Licenciante en la medida limitada necesaria para permitirle ejercer los Derechos Licenciados, pero no de otra manera.

2. Los derechos de patente y marca comercial no están sujetos a esta Licencia pública.

3. En la medida de lo posible, el Licenciante renuncia a cualquier derecho a cobrarle regalías por el ejercicio de los Derechos Licenciados, ya sea directamente o a través de una sociedad de gestión en virtud de cualquier régimen de licencia obligatorio, obligatorio o obligatorio. En todos los demás casos, el Licenciante se reserva expresamente cualquier derecho a cobrar dichas regalías, incluso cuando el Material Licenciado se utilice para fines distintos a los No Comerciales.

Sección 3 – Condiciones de la Licencia.

Su ejercicio de los Derechos Licenciados está expresamente sujeto a las siguientes condiciones.

a. **atribución** _

1. Si comparte el material con licencia (incluso en forma modificada), debe:

A. conserve lo siguiente si lo proporciona el Licenciante con el Material Licenciado:

- i. identificación de los creadores del Material Licenciado y cualquier otra persona designada para recibir la atribución, de cualquier manera razonable solicitada por el Licenciante (incluso por seudónimo si se designa);
- ii. un aviso de derechos de autor;
- iii. un aviso que haga referencia a esta Licencia Pública;
- iv. un aviso que se refiere a la renuncia de garantías;
- v. un URI o hipervínculo al Material Licenciado en la medida de lo razonablemente posible;

B. indicar si modificó el Material con licencia y conservar una indicación de cualquier modificación anterior; y

C. indicar que el Material Licenciado tiene licencia bajo esta Licencia Pública, e incluir el texto, o el URI o el hipervínculo a, esta Licencia Pública.

2. Puede cumplir las condiciones de la Sección 3(a)(1) de cualquier manera razonable según el medio, los medios y el contexto en el que comparte el Material con licencia. Por ejemplo, puede ser razonable satisfacer las condiciones al proporcionar un URI o un hipervínculo a un recurso que incluya la información requerida.
3. Si lo solicita el Licenciante, debe eliminar cualquier parte de la información requerida por la Sección 3(a)(1)(A) en la medida de lo razonablemente posible.

b. CompartirIgual .

Además de las condiciones de la Sección 3(a) , si comparte material adaptado que produce, también se aplican las siguientes condiciones.

1. La Licencia del Adaptador que solicita debe ser una licencia Creative Commons con los mismos Elementos de Licencia, esta versión o posterior, o una Licencia Compatible BY-NC-SA.
2. Debe incluir el texto, el URI o el hipervínculo a la Licencia del adaptador que solicita. Puede satisfacer esta condición de cualquier manera razonable según el medio, los medios y el contexto en el que comparte el material adaptado.
3. Usted no puede ofrecer ni imponer términos o condiciones adicionales o diferentes, ni aplicar ninguna Medida Tecnológica Efectiva al Material Adaptado que restrinja el ejercicio de los derechos otorgados bajo la Licencia del Adaptador que usted aplica.

Sección 4 - Derechos Sui Generis de la Base de Datos.

Cuando los Derechos con licencia incluyen Derechos de base de datos Sui Generis que se aplican a Su uso del Material con licencia:

- a. para evitar dudas, la Sección 2(a)(1) le otorga el derecho de extraer, reutilizar, reproducir y Compartir todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos solo para fines no comerciales;
- b. si incluye todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos en una base de datos en la que tiene Derechos de base de datos Sui Generis, entonces la base de datos en la que tiene Derechos de base de datos Sui Generis (pero no su contenido individual) es Material adaptado, incluso para fines de Sección 3(b) ; y

- c. Debe cumplir con las condiciones de la Sección 3(a) si comparte todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos.

Para evitar dudas, esta Sección 4 complementa y no reemplaza Sus obligaciones bajo esta Licencia Pública donde los Derechos Licenciados incluyen otros Derechos de Autor y Derechos Similares.

Sección 5 – Renuncia de Garantías y Limitación de Responsabilidad.

- a. **A menos que el Licenciante acuerde lo contrario por separado, en la medida de lo posible, el Licenciante ofrece el Material con licencia tal como está y disponible, y no hace representaciones ni garantías de ningún tipo con respecto al Material con licencia, ya sea expresa, implícita, estatutaria u otra. . Esto incluye, sin limitación, garantías de título, comerciabilidad, idoneidad para un propósito particular, no infracción, ausencia de defectos latentes o de otro tipo, precisión, o la presencia o ausencia de errores, sean o no conocidos o detectables. Cuando las exenciones de responsabilidad de las garantías no estén permitidas en su totalidad o en parte, es posible que esta exención de responsabilidad no se aplique a usted.**
- b. **En la medida de lo posible, en ningún caso el Licenciante será responsable ante Usted por cualquier teoría legal (incluida, entre otras, la negligencia) o de otro modo por cualquier pérdida, costo directo, especial, indirecto, incidental, consecuente, punitivo, ejemplar u otro , gastos o daños que surjan de esta Licencia Pública o del uso del Material Licenciado, incluso si el Licenciante ha sido advertido de la posibilidad de tales pérdidas, costos, gastos o daños. Cuando no se permita una limitación de responsabilidad en su totalidad o en parte, es posible que esta limitación no se aplique a usted.**
- c. La renuncia de garantías y la limitación de responsabilidad proporcionada anteriormente se interpretará de manera que, en la medida de lo posible, se aproxime lo más posible a una renuncia absoluta y renuncia a toda responsabilidad.

Sección 6 – Plazo y Terminación.

- a. Esta Licencia Pública se aplica durante el término de los Derechos de Autor y Derechos Similares licenciados aquí. Sin embargo, si no cumple con esta Licencia pública, Sus derechos bajo esta Licencia pública terminarán automáticamente.
- b. Cuando su derecho a utilizar el Material con licencia haya terminado en virtud de la Sección 6(a) , se restablece:
1. automáticamente a partir de la fecha en que se solucione la infracción, siempre que se solucione dentro de los 30 días posteriores a su descubrimiento de la infracción; o
 2. previa reposición expresa por parte del Licenciante.
- Para evitar dudas, esta Sección 6(b) no afecta ningún derecho que el Licenciante pueda tener para buscar remedios por Sus violaciones de esta Licencia Pública.
- c. Para evitar dudas, el Licenciante también puede ofrecer el Material con licencia bajo términos o condiciones separados o dejar de distribuir el Material con licencia en cualquier momento; sin

embargo, hacerlo no rescindirá esta Licencia Pública.

d. Las Secciones 1 , 5 , 6 , 7 y 8 sobreviven a la terminación de esta Licencia Pública.

Sección 7 – Otros Términos y Condiciones.

- a. El Licenciante no estará obligado por ningún término o condición adicional o diferente comunicado por Usted a menos que se acuerde expresamente.
- b. Cualquier arreglo, entendimiento o acuerdo con respecto al Material Licenciado que no se establezca en este documento es independiente de los términos y condiciones de esta Licencia Pública.

Sección 8 – Interpretación.

- a. Para evitar dudas, esta Licencia pública no reduce, limita, restringe ni impone condiciones sobre ningún uso del Material con licencia que podría hacerse legalmente sin el permiso de esta Licencia pública, y no se interpretará como tal.
- b. En la medida de lo posible, si alguna disposición de esta Licencia Pública se considera inaplicable, se reformará automáticamente en la medida mínima necesaria para hacerla exigible. Si la disposición no puede ser reformada, se separará de esta Licencia Pública sin afectar la exigibilidad de los términos y condiciones restantes.
- c. No se renunciará a ningún término o condición de esta Licencia Pública y no se permitirá el incumplimiento a menos que el Licenciante lo acepte expresamente.
- d. Nada en esta Licencia Pública constituye o puede interpretarse como una limitación o renuncia a los privilegios e inmunidades que se aplican al Licenciante o a Usted, incluidos los procesos legales de cualquier jurisdicción o autoridad.

Creative Commons no es parte de sus licencias públicas. No obstante, Creative Commons puede optar por aplicar una de sus licencias públicas al material que publica y, en esos casos, será considerado el "Licenciante". El texto de las licencias públicas Creative Commons está dedicado al dominio público bajo la [Dedicación de Dominio Público CC0](#) . Excepto con el propósito limitado de indicar que el material se comparte bajo una licencia pública de Creative Commons o según lo permitan las políticas de Creative Commons publicadas en creativecommons.org/policies, Creative Commons no autoriza el uso de la marca comercial "Creative Commons" o cualquier otra marca comercial o logotipo de Creative Commons sin su consentimiento previo por escrito, lo que incluye, entre otros, en relación con cualquier modificación no autorizada de cualquiera de sus licencias públicas o cualquier otro acuerdo. , entendimientos o acuerdos relacionados con el uso de material con licencia. Para evitar dudas, este párrafo no forma parte de las licencias públicas.

Se puede contactar a Creative Commons en creativecommons.org .

Idiomas adicionales disponibles: العربية , čeština , Dansk , Deutsch , Ελληνικά , Español , euskara , suomeksi , français , Frysk , hrvatski , Bahasa Indonesia , italiano , 日本語 , 한국어 , Lietuvių , latviski , te reo Māori , Nederlands , norsk , polski , portugués , română , русский , Slovenščina , svenska ,

[Türkçe](#) , [українська](#) , [中文](#), [華語](#). Lea las [preguntas frecuentes](#) para obtener más información sobre las traducciones oficiales.