



Terapia farmacológica de la COVID 19. Una revisión.

(Pharmacological therapy of COVID 19. A review)

Izaida Lis Montero López ^{(1)*} <https://orcid.org/0000-0002-6896-7942>, izaida.montero@espec.edu.ec
Daniela Liseth Herrera Santillán ⁽¹⁾ <https://orcid.org/0000-0003-1153-0245>, lisseth.herrera@esPOCH.edu.ec
Nataly Rocío Morocho Moreno ⁽¹⁾ <https://orcid.org/0000-0002-4586-2611>, nataly.morocho@esPOCH.edu.ec
Angie Daniela Ochoa Azuero ⁽¹⁾ <https://orcid.org/0000-0001-8563-0009>, angie.ochoa@esPOCH.edu.ec
Joselin Dayana Parco Lemachi ⁽¹⁾ <https://orcid.org/0000-0001-9863-1385>, joselin.parco@esPOCH.edu.ec

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1 1/2 entre Av. Canónigo Ramos y Av. 11 de noviembre, código postal EC060155, Riobamba, Ecuador.

*Correspondencia: Montero López Izaida Lis, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 11/2, código postal EC060155, Riobamba, Ecuador, correo electrónico: izaida.montero@esPOCH.edu.ec; Teléfono: 0992748754

Recibido: 26-11-2021 Aceptado: 09-01-2022

RESUMEN

Introducción: A finales del 2019 en Wuhan, China, se reportó el origen de una nueva enfermedad infecciosa con alta capacidad zoonótica denominada COVID-19, cuya etiología radica en el virus SARS-CoV-2. Dicha enfermedad, se ha propagado a escala mundial, incrementándose el número de contagios y muertes de forma exponencial. Esto ha conllevado a que no existan fármacos específicos para su tratamiento; sin embargo, hasta la fecha, su manejo terapéutico se basa en el reposicionamiento de medicamentos aprobados clínicamente. **Objetivo:** Analizar la efectividad de la terapia farmacológica empleada en el manejo de síntomas y/o complicaciones de la COVID-19, considerando la evidencia publicada y su balance riesgo-beneficio. **Metodología:** Revisión bibliográfica de tipo narrativa, cuya información ha sido obtenida de Bases de Datos científicas con restricción de artículos publicados en los últimos 2 años. **Resultados y discusión:** Fueron revisados un total de 80 artículos científicos, de los cuales se realizó una selección de 46, que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión propuestos. Varias clases de medicamentos como antivirales, antiparasitarios, inmunoterapia, anti-histamínicos, antihipertensivos, antibióticos, corticoesteroides, antiagregantes plaquetarios, vitaminas, broncodilatadores, entre otros, han demostrado ser eficaces en el tratamiento y continúan evaluándose fármacos con actividad antiviral. **Conclusión:** A la luz de los conocimientos actuales, se cuenta con fármacos efectivos para el tratamiento de diferentes síntomas y/o complicaciones asociados a la enfermedad causada por SARS-CoV-2, pero, aunque existen varios candidatos terapéuticos con actividad in vitro, no hay estudios concluyentes sobre fármacos que inhiban de manera efectiva la replicación viral en humanos.

Palabras clave: SARS-CoV-2, farmacología, COVID-19, antivirales.

ABSTRACT

Introduction: At the end of 2019 in Wuhan, China, the origin of a new infectious disease with high zoonotic capacity called COVID-19, whose etiology lies in the SARS-CoV-2 virus, was reported. This disease has spread worldwide, increasing the number of infections and deaths exponentially. This has led to the absence of specific drugs for its treatment; however, to date, its therapeutic management is based on the repositioning of clinically approved drugs. **Objective:** Analyze the effectiveness of the pharmacological therapy used in the management of COVID-19, substantially analyzing the published evidence and its risk-benefit balance. **Methodology:** Narrative bibliographic review, whose information has been obtained from scientific databases with restriction of articles published in the last 2 years. **Results and discussion:** A total of 80 scientific articles were reviewed, of which a selection of 46 was made, which met the proposed inclusion and exclusion criteria. Several classes of drugs such as antivirals, antiparasitics, immunotherapy, antihistamines, antihypertensives, antibiotics, corticosteroids, antiplatelet agents, vitamins, bronchodilators, among others, have proven to be effective in the treatment and drugs with antiviral activity are evaluated. **Conclusion:** Despite the fact that most studies have shown promising results in relation to several of the pharmacological therapeutics described against COVID-19, there is little scientific evidence to support their effectiveness against SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2, pharmacology, COVID-19, antiviral agents.

1. Introducción

En las últimas décadas, el mundo ha experimentado muchas amenazas por brotes virales emergentes y reemergentes de diferente índole. Dichos brotes han causado un gran impacto no sólo de forma inmediata sino también a largo plazo. En este sentido, el 12 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan, en la República Popular China, dio a conocer un primer reporte. Un total de 27 pacientes habían presentado una neumonía viral, y de los cuales 7 se encontraban en condiciones críticas. Tras múltiples investigaciones se determinó que esta afección tenía como etiología un nuevo patógeno humano con alta capacidad zoonótica, al cual nombraron provisionalmente como Coronavirus novel 2019 (2019-nCoV). Semanas después recibió el nombre de Enfermedad por Coronavirus de tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). (1)

En la actualidad, se ha registrado una rápida propagación a escala comunitaria, regional e internacional de esta nueva enfermedad con un incremento exponencial del número de contagios y muertes. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) caracterizó a la COVID-19 como una pandemia. A finales de junio de 2020, se habían confirmado alrededor de 10 millones de casos con aproximadamente 500 000 muertes en todo el mundo, reportadas en más de 190 países.

A nivel nacional, el panorama no se aleja a esta realidad. En Ecuador, hasta el momento, el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) ha tomado 1 968 092 muestras para Reacción en Cadena de Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR). Del total de muestras obtenidas para la COVID-19; 521 792 fueron casos confirmados con pruebas PCR y 30 088 personas fallecidas. (2)

Según la OMS, la mayoría de los pacientes afectados (alrededor del 80%) pueden ser asintomáticos, mientras que aproximadamente el 20% requieren atención médica especializada debido a síntomas como dificultad respiratoria. Ante esto, se ha descrito en un 5%, la necesidad de requerir asistencia respiratoria mediante el uso de ventiladores mecánicos. Esto,

sobre todo en pacientes adultos mayores, y en aquellos que padecen afecciones médicas previas como hipertensión arterial, problemas cardíacos, pulmonares, diabetes o cáncer. No obstante, cualquier persona puede contraer el virus y caer gravemente enferma.

Entre la principal sintomatología manifiesta se agrupan síntomas como fiebre, tos seca y el cansancio. Sin embargo, existen síntomas menos frecuentes como congestión nasal, cefalea, conjuntivitis, dolor de garganta, diarrea, ageusia, anosmia, erupciones cutáneas y cambios de coloración en los dedos de manos o pies. La emergencia y excepcionalidad de esta situación han conllevado a que no exista hasta el momento, medicamento específico alguno aprobado, basando su manejo en medidas de soporte precoz. (3)

Por su parte, en la actualidad, se están investigando estrategias para el tratamiento de la COVID-19 como el reposicionamiento de medicamentos clínicamente disponibles. Se han empleado fármacos ya aprobados para el tratamiento de otras enfermedades, redirigiéndolos hacia pacientes contagiados y omitiendo el período de ensayo clínico asociado al desarrollo de nuevos fármacos. Dicha estrategia puede ser más rápida que el desarrollo de un nuevo agente antiviral desde cero, o incluso de una nueva vacuna. Como consecuencia, según la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP), se han registrado 927 ensayos clínicos para la COVID-19.

El reposicionamiento de medicamentos aprobados clínicamente es la forma más rápida de una respuesta eficaz a un brote pandémico. Numerosos grupos farmacológicos han demostrado efectividad antiviral *in vitro* e *in vivo* contra el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y SARS-CoV-1, y actualmente se evalúan contra el SARS-CoV-2. Dentro de ello, se evalúan agentes antidiarreicos, antipalúdicos, anticolinérgicos, interferones, inhibidores de ciclofilina, de neurotransmisores, de proteasas, de la síntesis de proteínas, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, etc. (4)

Se considera ante ello importante analizar cuidadosamente la evidencia publicada en relación con dichos fármacos y el balance riesgo- beneficio durante su utilización. Esto, a favor de ofrecer a quienes manejan este tipo de pacientes una recomendación que sea potencialmente beneficiosa y cuyos riesgos sean mínimos. A su vez, afianzar su factibilidad de ser aplicados en la mayor parte de los centros asistenciales de nuestro país. A la luz de los conceptos antes mencionados, el objetivo de la presente es proporcionar una discusión crítica e integral sobre la terapéutica empleada actualmente frente a dicha infección.

2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa teniendo en cuenta la situación actual y de los últimos meses respecto al tratamiento y manejo de la enfermedad por COVID-19, tanto a nivel nacional como internacional. El método de búsqueda bibliográfica se efectuó mediante una exploración sistemática de artículos científicos actualizados. Las fuentes empleadas han sido obtenidas de bases de datos como Scielo, Science Direct, Medwave, Springer Link, Elsevier y National Center for Biotechnology Information. Medscape, Mediographic, Dove Medical Press, PLOS Pathogens, Medwave, The New England of Journal, Pubmed, Redalyc, Hinari y Ebsco como fuentes adicionales, tanto en inglés como en español. La fecha de búsqueda considera artículos publicados en 2019 y 2020. El tipo de los artículos consultados son experimentales, originales y de revisión bibliográfica.

En cuanto a los criterios de inclusión se seleccionaron artículos que cumplieran con la fecha de búsqueda, que aportaron información necesaria para evaluar los objetivos propuestos y que a su vez contribuyeron, a dirigir dicho estudio. Se excluyeron artículos que no abarcaban el tema principal de esta revisión; el uso de fármacos.

Se obtuvieron 80 publicaciones que, tras leer el título y resumen, resultaron relevantes para esta revisión. Sin embargo, luego de analizarlas detenidamente y aplicar los criterios de exclusión e inclusión, se redujeron a un total de 46 artículos.

3. Resultados

3.1. Antivirales

Los antivirales actúan a nivel de la replicación viral e impiden su unión al receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA-2) celular y dentro de la célula. Este mecanismo imposibilita la utilización de su maquinaria para sintetizar nuevas proteínas y (Ácido ribonucleico) ARN virales.

3.1.1. Ribavirina

Este fármaco es un análogo de guanosina que posee una capacidad antiviral contra ARN y (Ácido desoxirribonucleico) ADN. Según análisis realizados, se ha podido evidenciar que no son eficaces para el tratamiento durante la infección por coronavirus ya que los riesgos superan los beneficios. Se reportaron reacciones adversas como anemia hemolítica, hipocalcemia, hipomagnesemia, que empeoraron el estado de salud de las personas afectadas. Ante esto, se ha sugerido un mayor seguimiento a corto y largo plazo posterior a su administración. Hasta el momento, siguen realizándose ensayos clínicos controlados para cuantificar su beneficio terapéutico y la seguridad. Sin embargo, se recomienda administrarla por vía intravenosa a una dosis de 500 mg para adultos, de 2 a 3 veces/día. Se ha descrito, además, que dicha dosis debe administrarse en combinación con IFN-I- α o (lopinavir- ritonavir (Lov/r) por un tiempo no mayor a 10 días. (5)

3.1.2. Remdesivir

El remdesivir empezó a utilizarse en el año 2020 para tratar la COVID-19. Después de ensayos clínicos que compararon el uso de remdesivir versus un placebo por diez días se logró evidenciar su efectividad. En aquellos pacientes que recibieron 10 días de remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación 4 días más corto versus el placebo. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso de remdesivir en pacientes mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg y que requieran oxígeno suplementario. No obstante, su uso está contraindicado en pacientes con enfermedad leve o moderada. La dosis recomendada inicial es de 200 mg vía intravenosa en el primer día de tratamiento y una dosis posterior de 100 mg durante 9 días consecutivos

mediante infusión intravenosa. Entre los efectos adversos detectados se ha descrito la presencia de anemia, descenso del filtrado glomerular, e hipotensión arterial durante su infusión hasta en un 28.8% de los pacientes. (6)

3.1.3. Favipiravir: Inhibidores de la polimerasa.

Los resultados preliminares de un primer estudio desarrollado en la India con relación a este fármaco han sido alentadores. Se ha expuesto una mejora pequeña pero significativa en el tiempo de recuperación clínica y un tiempo de eliminación viral de dos días más corto en quienes lo utilizan. Una de sus principales ventajas es su administra por vía oral y puede administrarse en pacientes sintomáticos, pero no lo suficientemente enfermos como para ser hospitalizados. El ensayo no evidencio ninguna señal de inseguridad especial; sin embargo, se expuso su capacidad de teratogenicidad en mujeres embarazadas, razón por cual, se contraindica en este grupo poblacional. Se ha planteado la utilización de una dosis de 400 mg con una duración recomendada de 2 semanas. Sin embargo, los fabricantes especifican que se puede suspender su uso a una semana de tratamiento si el paciente se ha recuperado por completo. Se necesitan con urgencia ECA más grandes antes de que este fármaco pueda recomendarse sin reservas. (7)

3.1.4. Lopinavir-Ritonavir (Lov/r)

La efectividad de Lov/r frente a la COVID-19 se basa en la actividad in vitro mostrada en diversas experimentaciones frente a SARS-CoV y MERS-CoV. En investigaciones realizadas in silico, lopinavir ha mostrado óptima capacidad de inhibición de la proteasa tipo 3C del coronavirus, responsable de la replicación y transcripción del SARS-Cov-2. El perfil de los efectos adversos descritos del Lov/r incluye alteraciones gastrointestinales de carácter leve pero frecuente (diarrea, vómitos) y también raras, aunque graves como la pancreatitis. Según estudios, la dosis empleada de la combinación es de 400 mg/100 mg, vía oral, dos veces al día, con plazo máximo de diez días. (8)

3.2. Antiparasitarios

3.2.1. Hidroxicloroquina (HCQ) y Cloroquina (CQ)

Un estudio microbiológico desarrollado en

Francia el 2020, demostró que estas aminoglicósidos inhiben satisfactoriamente la replicación viral por SARS-CoV-2 in vitro. El estudio inició con 42 pacientes infectados con diferentes cargas de multiplicidad viral, 26 recibieron tratamiento con HCQ/CQ, y 70% de ellos, lograron negativizar la PCR al día seis. Un ensayo clínico del Hospital Tongji en Wuhan, con 550 pacientes, mostró que la HCQ disminuyó drásticamente la tasa de mortalidad y la tormenta de citocinas en pacientes críticamente enfermos. De acuerdo con los resultados, la dosis de CQ es de 500 mg y la HCQ de 600 mg, ambas por vía oral una vez al día. Investigaciones adicionales demuestran un efecto más evidente en pacientes con HCQ en combinación con azitromicina de 500 mg el primer día y 250 mg los cuatro días posteriores vía oral. A pesar del gran número de ensayos clínicos realizados sobre HCQ y CQ la evidencia sigue siendo escasa. Hasta el momento, no se ha logrado demostrar efectos beneficiosos en aquellos pacientes hospitalizados por la COVID-19. Inclusive se ha asociado el uso de HCQ con mayor riesgo de mortalidad y reacciones adversas como problemas del corazón (arritmias graves) y trastornos neuropsiquiátricos. Por lo antes mencionado, su uso ha disminuido significativamente. (9)

3.2.2. Nitazoxamida (NTZ)

Un ensayo clínico con 500 pacientes realizado en Brasil demostró que este antiprotozoario tiene una actividad in vitro frente a COVID-19. Actúa inhibiendo la replicación de los coronavirus humanos patógenos MERS-CoV y SARS-CoV-2 por medio de su metabolito activo Tizoxanida. Se ha señalado que el compuesto regula positivamente los mecanismos antivirales innatos amplificando las vías de detección del ARN citoplasmático y del interferón tipo I (IFN I). El estudio evaluó la efectividad y seguridad de NTZ en pacientes infectados, en un régimen de dosis de 1.000 mg, vía oral, cada 8 horas y por 14 días. Este régimen terapéutico se puede modificar si los pacientes experimentan efectos adversos gastrointestinales considerables, reduciendo su dosis a un comprimido de 500 mg, vía oral, cada 6 horas. Indagaciones adicionales también han administrado NTX hasta 4g al día, obteniendo como resultado una reducción del 95% en la carga viral en casos con prueba positiva a SARS-CoV-2. Por último, la NTZ al

haber arrojado resultados satisfactorios en diversos estudios puede usarse como intervención temprana contra el SARS-CoV-2, evitando complicaciones y reduciendo la propagación viral y la mortalidad. (10)

3.2.3. Niclosamida

Este antihelmíntico presenta una actividad antiviral frente al SARS-CoV y MERS-CoV. El último ensayo intervencionista realizado por el Centro de Investigación Biomédica Tufts Medical Center, evaluó el fármaco como un tratamiento potencial para la COVID-19 en 100 pacientes infectados. Los participantes recibieron 200 mg de niclosamida, vía oral, una vez al día, por 7 días. Los resultados arrojaron un aclaramiento viral respiratorio y fecal por PCR. A pesar de ello, dicho medicamento sigue en estudio para corroborar su efectividad y demostrar que su actividad viral realmente puede extenderse frente a la COVID-19. (11)

3.2.4. Ivermectina

Múltiples ensayos clínicos han demostrado su actividad *in vitro* frente al SARS-CoV-2, reduciendo la carga viral en las primeras 48 horas de su administración. Se ha estimado farmacocinéticamente que las concentraciones necesarias para esta actividad implican dosis excesivamente altas en humanos. Un estudio observacional de 173 pacientes hospitalizados tratados con ivermectina demostró que existe una mortalidad significativamente más baja con este antiparasitario. Con ello, se ha identificado que su más alto efecto se presenta en pacientes ventilados o con mayor necesidad de oxígeno. No obstante, los resultados no han sido sometidos a revisión de pares, a pesar de su asociación con menor mortalidad y duración de la estancia hospitalaria por la COVID-19. Por tal razón, es necesario contar con más ensayos de efectividad que permitan establecer las dosis y su seguridad en humanos. Finalmente, la OMS no recomienda su uso ya que numerosos ensayos clínicos han demostrado también que este medicamento no presenta ninguna efectividad frente al virus. (12)

3.3. Inmunoterapia y medicamentos contra el cáncer.

3.3.1. Tocilizumab

Se ha planteado la hipótesis de que este an-

ticuerpo monoclonal humanizado puede ayudar a disminuir la respuesta inmunitaria y el daño resultante causado por las citocinas en pacientes con COVID-19. Sin embargo, a la fecha, se han publicado resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado por parte de la empresa La Roche. Dicho estudio no logró demostrar diferencias en la mejoría clínica en pacientes adultos hospitalizados con neumonía grave asociada a la COVID-19. Adicionalmente, no hubo diferencias significativas en el número de días sin ventilador, aunque sí en la duración de la hospitalización y la estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Un segundo estudio denominado Recovery, desarrollado por parte de las autoridades sanitarias británicas, en el que participaron un total de 2022 pacientes, demostró efectividad. Los resultados arrojaron que la administración del medicamento por infusión intravenosa en dosis de 600 mg cada 12 horas y asociado a dexametasona, redujo la mortalidad. Esto último, en aproximadamente un tercio de los pacientes que requerían oxígeno y casi la mitad para los que necesitaban ventilación mecánica invasiva (VMI). Tocilizumab continúa en evaluación y bajo estudio, razón por la que no existe suficiente evidencia que permita establecer su recomendación frente a la COVID-19. (13,14)

3.3.2. Inmunoglobulina endovenosa (IGIV)

Un estudio prospectivo no randomizado desarrollado por el Hospital Germans Trias i Pujol, demostró la utilidad de las IGIV para controlar la respuesta exagerada del sistema inmunitario frente al virus. Se dio seguimiento a 5 pacientes de entre 24 y 80 años durante su hospitalización y después de recibir el alta. Todos ellos medicados y diagnosticados con neumonía causada por la COVID-19. La IGIV se administró una vez al día, iniciando con dosis de 60 ml/hora e incrementándola hasta 100 ml/hora una vez comprobada la tolerancia por parte del paciente. A pesar del pequeño número de pacientes estudiados y la ausencia de un grupo control, los resultados coinciden con observaciones anteriores. Se demostró su utilidad clínica para el tratamiento de la neumonía provocada por SARS-CoV-2. No obstante, no se recomienda su uso, ya que la evidencia que contribuye al empleo de IGIV es muy limitada y se requieren muchas más investigaciones que evalúen su efectividad. En

casos publicados recientemente se apunta un gran beneficio en las formas graves de la COVID-19. (15)

3.3.3. *Ciclosporina A*

La ciclosporina ha demostrado su efectividad contra una amplia gama de virus in vitro, incluidos los coronavirus, al interferir con las interacciones proteicas, y, por tanto, afectar la replicación viral. Su efecto en el tratamiento frente a la infección, puede ser tanto contra el virus como contra la respuesta de la hiperinflamación. Un estudio retrospectivo desarrollado por el Hospital Universitario Quirónsalud Madrid - Universidad Europea, señala que los pacientes ingresados por COVID-19 grave que recibieron ciclosporina, acortaron significativamente su riesgo de fallecer. En dicho estudio, se analizaron los tratamientos de más de 600 pacientes contagiados. Aquellos que recibieron ciclosporina en dosis de 300 mg, disminuyeron en un 81% la probabilidad de fallecer en relación a quienes no la recibieron. A pesar de ello, no se recomienda su uso, ya que no existen ensayos clínicos que demuestren su efectividad ni la dosis recomendada como terapéutica ante la COVID-19. (16)

3.3.4. *Talidomida y análogos*

La talidomida y el análogo lenalidomida al mostrar propiedades inmunomoduladoras y antiangiogénicas, se están evaluando para el control de las complicaciones inflamatorias relacionadas con COVID-19. Aunque el mecanismo no está totalmente claro, las investigaciones han apuntado a la inhibición de la proliferación y la angiogénesis. Este proceso se desarrolla mediante acciones sobre los complejos de ubiquitina-ligasa 68 y la degradación del ARN mensajero en las células sanguíneas que reducen las moléculas efectoras. No existen datos suficientes que respalden tales hipótesis, ni su completa seguridad o efectividad como tratamiento frente a la COVID -19. (17)

3.3.5. *Plitidepsina*

Ensayos in vitro e in vivo realizados el 26 de enero de 2021 han demostrado la efectividad antiviral de este fármaco. Se ha descrito que la plitidepsina tiene un perfil de toxicidad prometedor que disminuye el 99% de cargas virales del SARS-CoV-2. Dicho proceso se asocia a la in-

hibición de una conocida diana (eEF1A) presente en las células humanas, utilizada por el SARS-CoV-2 para reproducirse e infectar a otras células. Los resultados emitidos por dichos estudios indican que la plitidepsina es un candidato terapéutico prometedor para la COVID-19. Pese a todo, de momento, la plitidepsina solo ha sido aprobada en Australia como un medicamento de primera elección para el tratamiento de esta enfermedad. (18)

3.3.6. *Interferones*

El uso de interferón tipo I y III se está estudiando considerablemente frente a la COVID-19; sobre todo, aquellos que acompañan a agentes antimicrobianos o antivirales como HCQ, y Lov/r. Los resultados preliminares muestran que la adición de IFN- β 1b a ritonavir y ribavirina aumenta el aclaramiento viral medido a través del hisopado nasofaríngeo. Las infusiones de interferón lambda pegilado (tipo III) también se están estudiando en varios ensayos de fase 2 como agentes únicos en el contexto del covid. (19)

3.3.7. *Anticuerpos monoclonales*

3.3.7.1. *Bamlanivimab y Casirivimab – Imdevimab (REGN-COV2)*

Bamlanivimab es un anticuerpo monoclonal humano neutralizante dirigido contra la proteína de pico del SARS-CoV-2, y diseñado para bloquear la unión viral. En estudios realizados en 41 centros de los Estados Unidos, un total de 452 pacientes recibieron una única infusión intravenosa de Bamlanivimab. Su administración se dio dentro de los 3 primeros días de haber dado positivo, en dosis de 700 - 2800 y 7000 mg. Los resultados arrojaron que la disminución en el nivel de SARS-CoV-2 nasofaríngeo fue mayor en los participantes que recibieron la dosis de 2800 mg. Sin embargo, la disminución de la carga viral no tuvo diferencia entre los tratados con dosis de 700 y 7000 mg. Los anticuerpos monoclonales neutralizantes no constituyen al momento una terapéutica estándar en el manejo de la COVID-19, ya que aún no existen ensayos clínicos suficientes que permitan su recomendación. A pesar de ello, la FDA autorizó su uso de emergencia en pacientes no hospitalizados que no requieren oxigenoterapia y con alto riesgo de presentar cuadros graves e inmunodeprimidos. Bamlanivimab y REGNCOV2,

se administra solamente por vía intravenosa, una sola dosis inmediatamente después de confirmar diagnóstico con PCR y siempre antes del décimo día del inicio de los síntomas. Por último, el ensayo BLAZE-1 evidenció que la incidencia de eventos adversos graves fue baja, demostrándose que bamlanivimab tiene un perfil de seguridad aceptable en poblaciones de alto riesgo. (20)

3.3.7.2. Inhibidores de la quinasa asociada a Janus (JAK)

Ruxolitinib inhibidor de JAK, aprobado para la mielofibrosis primaria y la policitemia vera, se muestra prometedor en la actualidad en el tratamiento frente a la COVID-19. Funciona como un regulador en la señalización de citocinas, promoviendo de esta manera la activación de las células inmunitarias y los eventos genéticos de resistencia. Cabe recalcar que si se inhibe la vía JAK-STAT, se puede limitar la respuesta inflamatoria sistémica y la producción de citocinas. (21)

Estos datos provienen de varios ensayos en fase 1, 2 y 3 que investigan este medicamento, para pacientes con hiperinflamación, rinosinusitis crónica o patología pulmonar grave posterior a COVID-19. Los pacientes tratados con ruxolitinib mostraron una reducción sostenida de la inflamación en 11 de los 14 pacientes tratados. (22)

3.3.7.3. Inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF): bevacizumab

Bevacizumab, indicado en el tratamiento de cáncer de tumores sólidos (cáncer colorrectal, de pulmón y renal), ahora se está explorando en el tratamiento de la COVID-19. En este contexto, se ha planteado que la hipoxia y la inflamación causan una regulación positiva del VEGF. Actúa en un trayecto de retroalimentación positiva para promover la permeabilidad vascular, el edema y, en última instancia, el SDRA (Síndrome de distrés respiratorio agudo). Uno de sus efectos secundarios significativos es la hipertensión unida al riesgo tromboembólico, pues se han relacionado con un aumento de las complicaciones y mortalidad por el virus. Un ensayo de un solo brazo, evidenció que una dosis única de bevacizumab ayuda a mejorar la oxigenación y acortar el soporte de oxígeno en

pacientes con COVID-19 grave. Se utilizó una dosis de 7,5 mg/kg sin detectarse problemas graves de seguridad con este medicamento.

3.3.8. Plasma convaleciente (PC)

Los primeros estudios que evaluaron este tratamiento en pacientes con COVID-19 especialmente críticos, muestran un impacto positivo en su recuperación, reduciendo su carga viral y su mortalidad. De forma general, no se reportaron efectos adversos significativos. Actualmente, no hay datos suficientes de ensayos clínicos aleatorizados bien controlados con el poder estadístico adecuado para evaluar la efectividad y seguridad del PC para el tratamiento frente a COVID-19. No obstante, la FDA el 23 de agosto de 2020 autorizó su uso para el tratamiento de urgencia en pacientes hospitalizados con el virus. Se reconoce que aún no se puede llegar a una conclusión definitiva sobre la efectividad, dosis óptimas y el momento ideal del tratamiento en pacientes infectados, razón por la cual, sigue en estudio y experimentación. (23)

3.4. Antihistamínicos

Los esfuerzos para identificar fármacos aprobados con actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2 dieron como resultado la identificación de ligandos antivirales del receptor sigma-1, incluidos los antihistamínicos. Se incluyó a los antihistamínicos para su reutilización mediante la extracción de registros médicos electrónicos de uso en una población de más de 219 000 sujetos evaluados para SARS-CoV-2. El uso de difenhidramina, hidroxicina y azelastina se asoció con una menor incidencia de positividad para el SARS-CoV-2 en sujetos mayores de 61 años. Estos 3 fármacos exhiben actividad antiviral directa contra el SARS-CoV-2 *in vitro*. Aunque los mecanismos por los cuales antihistamínicos ejercen efectos antivirales no están claros, la hidroxizina y la azelastina se unen a la ECA 2 y al receptor sigma-1 como objetivos no deseados. Se necesitan revisiones clínicas para medir la efectividad de la difenhidramina, hidroxicina y azelastina, para la intervención temprana o como terapia coadyuvante para el COVID-19 grave. (24)

3.5. Antihipertensivo

Un estudio realizado por Pablo Altieri, de la Universidad de Puerto Rico, demostró la efectividad del Losartán, fármaco probado en alrededor de 70 pacientes en el territorio caribeño. Su mecanismo se da al entrar en contacto con las células e impide que estas sean dañadas por el virus. La Sociedad Europea de Cardiología e Hipertensión Arterial (ESC/ESH) sin embargo no los recomienda. Dicha entidad estableció que la seguridad del tratamiento con inhibidores de la ECA-2 y antagonistas de los receptores de angiotensina II no tiene base científica sólida ni evidencia que la respalde. (25)

3.6. Antibióticos

Según la OMS los antibióticos no están recomendados de inicio. Sin embargo, en función de la clínica y los resultados microbiológicos podrían estar indicados en casos graves donde no se pueda descartar otra etiología, sepsis asociada o sospecha de sobreinfección bacteriana. (26) Los pacientes internados gravemente por COVID-19, sufren infecciones asociadas al cuidado de la salud al estar ventilados, con catéteres o sonda vesical. Dichas infecciones son las que se relacionan con gérmenes multirresistentes. Son precisamente las infecciones intrahospitalarias las que requieren un alto consumo de antibióticos de amplio espectro. Actualmente su administración es específica para los casos de sospecha de coexistencia del virus SARS-CoV-2, en conjunto con una infección bacteriana.

3.6.1. Teicoplanina

Es un antibiótico de tipo glucopéptido de baja toxicidad, utilizado actualmente en el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente por *Staphylococcus* spp. Se podría considerar como tratamiento para la COVID-19, ya que ha demostrado efectividad viral contra el ébola, virus de la gripe, flavivirus, virus de la hepatitis C, MERS-CoV y SARS-CoV. En los coronavirus, la teicoplanina evita la liberación de ARN viral y, por lo tanto, la continuación del ciclo de replicación. Se ha observado que esta actividad se conserva en la COVID-19, por lo que la teicoplanina se coloca como un tratamiento potencial para pacientes con este virus.

3.6.2. Azitromicina

Antibiótico azólido que se ha empleado en diversos estudios como parte del manejo de la enfermedad grave por COVID-19 (neumonía atípica) en combinación con CQ o HCQ, nunca como monoterapia. Su utilidad radica en su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio (atenuación de citoquinas inflamatorias [IL-6 e IL-8] en células epiteliales e inhibición del factor de crecimiento de fibroblastos en las células de la vía aérea). Se ha sugerido que este uso combinado resulta beneficioso en la evolución clínica de los pacientes infectados, con una mejoría sintomática superior en comparación con la de otros pacientes hospitalizados. Además, se asocia a una disminución significativa de la carga viral de ARN evaluada por PCR. Sin embargo, su uso combinado está asociado a potenciar la prolongación del complejo QT, como un efecto adverso. (27)

La dosis recomendada es de 200 mg de sulfato de HCQ, 3 veces al día por 10 días + azitromicina 500 mg el primer día, seguido de 250 mg diarios por 4 días. Otra alternativa es el sulfato de HCQ a dosis de 400 mg diarios cada 12 horas el primer día, seguido de 200 mg diarios cada 12 horas por 4 días. A esto se adiciona 500 mg diarios de azitromicina por 5 días. Una opción adicional es administrar 600 mg diarios por 10 días + 500 mg de azitromicina el primer día, seguido de 250 mg diarios por 4 días. (28)

3.7. Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos

Los Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos son relevantes en el tratamiento sintomático del SARS-CoV-2. El paracetamol está indicado para controlar la fiebre alta asociada con el SARS-CoV-2. Se ha planteado la hipótesis de que los AINEs (ibuprofeno), exacerbaban la actividad viral al debilitar el sistema inmunológico y aumentar el riesgo de sufrir accidente cerebrovascular, infartos y nefrotoxicidad. Además, las infecciones agudas del tracto respiratorio suelen estar asociadas con un mayor riesgo de esos efectos. Por lo tanto, se pensó que incluso el uso a corto plazo de AINEs por parte de pacientes con COVID-19 empeoraba la enfermedad. Sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha declarado que actualmente no existe evidencia científica del vínculo entre el empeoramiento

de la COVID-19 y el ibuprofeno. La OMS apoyó esta teoría después de una revisión sistemática del uso de AINEs que no indicó evidencia de daño en pacientes con COVID-19. La dosis recomendada es de 500-1000 mg de paracetamol, cada 6-8 horas, y una dosis máxima de 4g/día. En el caso del ibuprofeno, la dosis máxima diaria es de 1 200 a 3 200 mg repartidos en 2 o 3 tomas diarias. (29)

3.8. Corticoesteroides

Los corticoesteroides inhiben la tormenta de citocinas capaz de causar daño pulmonar agudo observado en la infección por SARS-CoV-2. Durante los primeros meses de la pandemia se desaconsejó el uso de corticoides sistémicos. Esto basado en experiencias previas con otros coronavirus (SARS-CoV-1 y MERS) que evidenciaban un aumento de excreción y disminución del aclaramiento viral e incluso de la mortalidad e infecciones nosocomiales. En virtud de la evidencia actual, se permite afirmar que, existe un efecto beneficioso a nivel de la mortalidad por COVID-19 en pacientes más graves, con una enfermedad más prolongada. (30)

3.8.1. Dexametasona

En el ensayo Recovery se compararon 2 104 pacientes asignados al azar para recibir dexametasona con 4 321 pacientes asignados simultáneamente a la atención habitual. Los primeros datos aportados confirmaron que en dosis bajas reduce la mortalidad en 1/3 de los pacientes que necesitaron ventilación artificial. Por igual, reduce la mortalidad en 1/5 de los pacientes que recibieron oxígeno. A pesar de ello, no se han apreciado beneficios entre aquellos pacientes que no requirieron asistencia respiratoria. Según estos resultados, la dexametasona podría evitar una muerte de cada ocho pacientes tratados que requieran ventilación, y una muerte de cada 25 entre aquellos que reciben oxígeno. Se ha sugerido el uso de dexametasona en dosis de 6 mg diarios durante 10 días en pacientes hospitalizados que requieran oxígeno o se encuentren con VMI. Así mismo en quienes se haya descartado sobreinfección y/o tromboembolismo pulmonar (TEP) como causa de estos requerimientos. No se recomienda el uso de corticosteroides en aquellos pacientes sin insuficiencia respiratoria; y durante su prescripción, se debe considerar los

efectos adversos como hiperglicemia, infecciones, miopatía, y trastornos mentales.(31)

Equivalencia de dosis glucocorticoides:

- Hidrocortisona 150 mg al día, administrado en 3 dosis.
- Metilprednisolona 30 mg al día, administrado en 1 o 2 dosis.

3.9. Antiagregantes plaquetarios

Los pacientes con enfermedad coronaria crónica o con factores de riesgo cardiovascular tienen un mayor riesgo de desarrollar un síndrome coronario agudo durante la infección por COVID-19. Frente a ello, se ha propuesto el empleo sistemático de un tratamiento antiagregante plaquetario cuando se considere que haya riesgo de producirse una trombosis arterial aguda. Dentro de estos se describe el uso de ácido acetilsalicílico (ASS) a dosis bajas, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, ticlopidina y dipiridamol. En pacientes covid, puede ser de especial utilidad el ASS y el dipiridamol. El ASS tiene una actividad antiviral derivada de su capacidad de inhibir la vía del factor nuclear kappa B inducido por el coronavirus. El dipiridamol parece inhibir directamente el coronavirus de tipo 2 causante del SARS-CoV-2. (32)

3.9.1. Aspirina

Investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland en Estados Unidos, han dirigido un estudio preliminar frente a la COVID-19. Dicha investigación apunta a que los pacientes hospitalizados que diariamente reciben una dosis baja de aspirina tienen un riesgo significativamente menor de complicaciones y muerte. Se plantea que las dosis bajas de AAS (75-100 mg / día) son suficientes, y no se debe abusar su uso. Aun así, se continúan realizando estudios sobre otros fármacos antiagregantes plaquetarios. (33)

3.10. Anticoagulantes

Aproximadamente el 16% de pacientes hospitalizados con COVID-19 han desarrollado altos niveles de coágulos sanguíneos que pueden llevar a eventos tromboembólicos potencialmente mortales. Una investigación reciente de la Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, manifiesta que los anticoagulantes por vía oral, subcutánea o intravenosa desempeñan un pa-

pel importante en pacientes con COVID-19. Pueden prevenir posibles eventos mortales, incluidos ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar. Secundario a esto, también podrían causar efectos no deseados como hemorragias por lo que la OMS sugiere su uso, pero en dosis bajas. No se han encontrado estudios que demuestren la superioridad comparativa de los distintos anticoagulantes. Existe evidencia de muy baja calidad que sugiere el uso preferido de heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina). Otras opciones serían: heparina no fraccionada o fondaparinux. (34)

Para pacientes severos con elevado riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID) el consenso chino sobre manejo de la coagulación en COVID-19 recomienda anticoagulación endovenosa con heparina sódica 1 UI/kg/h. Mientras que, para pacientes en estado moderado se sugiere enoxaparina 1 mg/kg/12h por vía subcutánea. No obstante, la efectividad de la terapia anticoagulante en individuos con CID aún causa controversia pese a los múltiples ensayos controlados aleatorizados. En Ecuador se ha recomendado que al ingreso a hospitalización y/o en UCI se deberá iniciar anticoagulación a dosis profilácticas con heparina de bajo peso molecular. Se recomienda enoxaparina en una dosis de 20, 40 o 60 mg vía subcutánea cada 24 horas dependiendo del peso, función renal, recuento plaquetario y contraindicaciones. (35)

3.11. Vitaminas y oligoelementos

Según investigadores de la Universidad de São Paulo, algunos nutrientes juegan un papel clave en el mantenimiento de la integridad y función del sistema inmunológico. Presentan acciones sinérgicas en pasos determinantes de la respuesta inmunológica. Entre estos elementos, el zinc y las vitaminas C y D destacan por tener funciones inmunomoduladoras y por jugar un papel en la preservación de las barreras tisulares físicas. (36)

3.11.1. Zinc

Las actividades inmunomoduladoras y antivirales del zinc lo han convertido en candidato contra la COVID-19, ya que evita que el virus se replique e ingrese a las células. Distintos profesionales recomiendan un suplemento con un aporte menor a la dosis diaria máxima tolerada

de 40 mg. (37)

3.11.2. Vitamina C

Se han realizado ciertos estudios sobre COVID-19 donde la vitamina C ha demostrado tener muy buenos beneficios. La vitamina C puede ser una terapia efectiva en el tratamiento del SARS-CoV-2 debido a su capacidad antioxidante, sus propiedades antivirales, la mejora del sistema inmunológico y sus propiedades antiinflamatorias. La vitamina C también puede ayudar a eliminar el líquido alveolar acumulado en el distrés al prevenir la activación y acumulación de neutrófilos. En algunos estudios se propone administrar megadosis de vitamina C para tratar la neumonía y la hiperinflamación ocasionada por COVID-19. Sin embargo, a la fecha, la OMS y distintas sociedades clínicas científicas no recomiendan el manejo de altas como profilaxis o tratamiento frente al virus. (38)

3.11.3. Vitamina D

Se ha encontrado que la vitamina D influye en la modulación del sistema inmune, mejorando las defensas de las mucosas e inhibición de la producción de sustancias proinflamatorias como citoquinas. La dosis que ayuda a prevenir las infecciones respiratorias y la influenza varía de 1 000 - 2 000 UI por día (lo que equivale a 25-50 µg). Pese a todo, los actuales descubrimientos sobre la vitamina D y sus posibles efectos antivirales aún resultan poco conocidos a fondo. (39)

3.12. Broncodilatadores

Algunos pacientes con COVID-19 sufren también de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma u otros trastornos pulmonares, que se asocian con un mayor riesgo de infección grave y requieren broncodilatadores. En el listado de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a UCI con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19, publicado en marzo, 2020 se menciona su uso. Se describe el empleo de broncodilatadores como el salbutamol y bromuro de ipratropio, el salbutamol en dosis de 2,5 mg vía inhalatoria cada 4 h, cuando existe dificultad respiratoria. Y la dosificación empleada de bromuro de ipratropio: 250 µg inhalación pulmonar 1 ml, vía inhalatoria, 2-4

inhalaciones.(40)

3.13. Mucolíticos

3.13.1. Clorhidrato de bromhexina (BRH)

Es capaz de inhibir la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y la entrada viral específica de TMPRSS2 y, se considera eficaz contra el SARS-CoV-2. Es un supresor mucolítico de la tos de venta libre, es bien tolerado y seguro. Sus efectos inhibidores en TMPRSS2 sugieren su reutilización como tratamiento para pacientes con infecciones COVID-19, o como agente profiláctico para prevenir la infección de sujetos de alto riesgo con SARC-CoV-2. Un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta en Tabriz, Irán, empleó bromhexina oral 8 mg tres veces al día. Ante ello, se demostró que la administración temprana de bromhexina oral reduce la transferencia a UCI, la intubación y la tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19. (41)

Un estudio piloto controlado aleatorio realizado en el Segundo Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Wenzhou, Zhejiang, China evaluó la efectividad y seguridad de BRH. Esta evaluación se dio a una dosis de 32 mg tres veces al día en pacientes con COVID-19 moderado. Los resultados se evaluaron durante el período de estudio de 14 días. Los resultados arrojaron que los comprimidos de BRH pueden tener un efecto beneficioso contra COVID-19, especialmente para pacientes con lesión pulmonar y hepática. (42)

3.13.2. N – Acetilcisteína (NAC)

La N-acetilcisteína es la promolécula de la cisteína, un potente precursor del glutatión. Los estudios revelaron que los pacientes con COVID-19 en estado crítico tienen niveles más bajos de glutatión. Por lo tanto, la administración oral de NAC en dosis de 600 mg dos veces al día se propone con fines preventivos dirigidos a atenuar el riesgo de desarrollar COVID-19. Especialmente dirigido a personas mayores y con enfermedades crónicas. Las personas que han estado cerca de portadores infectados del SARS-CoV-2, pueden ser un objetivo adicional para tomar NAC oral a fin de disminuir el riesgo de desarrollarla infección. La NAC podría ser útil para tratar la COVID-19 debido a su papel en la síntesis de glutatión, mejorando la respuesta de las células T y

modulando la inflamación. (43)

En dosis superiores a 1200 mg, actúa como antioxidante al disminuir la formación de citocinas proinflamatorias, como IL-9 y TNF- α y muestra propiedad vasodilatadora. Aún son necesarios estudios clínicos bien diseñados que puedan respaldar el potencial de la NAC como tratamiento en pacientes con COVID-19. (44)

3.14. Expectorantes

Los expectorantes reducen la penetración de gérmenes en el sistema respiratorio a través de la sobreproducción del moco y el transporte de los virus inhalados atrapados al ácido gástrico digestivo. Además, estos fármacos reducen la carga viral en el sistema respiratorio de portadores y pacientes sanos a través del mismo mecanismo. En consecuencia, los expectorantes pueden considerarse agentes profilácticos y terapéuticos en la terapia de cóctel contra COVID-19. Un expectorante, como la guaifenesina, puede ayudar a eliminar el moco y es útil en la tos no productiva. (45)

3.15. Antitusígenos

La tos seca es la principal queja de los pacientes con COVID-19. Puede fomentar el tratamiento con supresores de la tos opioides calificados como supresores de la tos "similares a la morfina" (dextrometorfano, noscapina y folcodina) y "morfinas verdaderas" (codeína, etilmorfina). Estos medicamentos tienen alto riesgo de que los pacientes superen la dosis si no reciben información sobre su posible peligrosidad, especialmente en caso de confusión y / o síntomas graves.

En Ecuador, de acuerdo con el consenso de recomendaciones para el manejo ambulatorio de pacientes COVID-19, se pueden instaurar medidas antitusígenas cuando la tos interfiere con el sueño o causa malestar. El tratamiento debe ser escalonado y cuando no existan contraindicaciones para su uso. Sugerir acostarse en decúbito prono para hacer ineficaz la tos. Los medicamentos antitusígenos en COVID-19 ambulatorio son:

- Dextrometorfano: Dosis: 20 a 30 mg cada 6 a 8 horas. Máximo: 120mg/día. Vigilar: uso con precaución en menores de edad.

- Fosfato de codeína: Dosis: 15 a 30 mg/dosis cada 4 horas, no más 4 dosis/24 horas. Vigilar: depresión respiratoria, no menores de 18 años, uso con precaución en adultos mayores. (46)

4. Discusión

A la luz de los conocimientos actuales, se cuenta con fármacos efectivos para el tratamiento de diferentes síntomas y/o complicaciones asociados a la enfermedad causada por SARS-CoV-2, pero aunque existen varios candidatos terapéuticos con actividad in vitro, no hay estudios concluyentes sobre fármacos que inhiban de manera efectiva la replicación viral en humanos.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras autoridades por hacer posible el desarrollo de eventos científicos, al comité editorial de la revista CSSN de la Facultad de Salud Pública y a la comisión de investigación por su motivación constante para el desarrollo de investigaciones.

Declaración de conflicto de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Limitación de responsabilidad

Los autores no declaran conflictos de interés.

Fuentes de apoyo

El presente trabajo fue provisto por financiamiento propio de los autores.

Referencias Bibliográficas

1. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. marzo de 2020;25(3):278–80.
2. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA, Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev Habanera Cienc Médicas* [Internet]. abril de 2020 [citado el 1 de febrero de 2021];19(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es&nrm=iso&lng=es
3. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. mayo de 2020;20(5):269–70.
4. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents*. agosto de 2020;56(2):106080.
5. Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19 [Internet]. [citado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300205
6. Gómez K. Fármacos propuestos para el manejo de pacientes adultos con enfermedad por coronavirus (COVID-19). *Authorea Prepr*. 2020;1–10.
7. Agrawal U, Raju R, Udhwadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*. el 1 de octubre de 2020;76(4):370– 6.
8. Saiz Fernandez LC. Lopinavir- ritonavir como potencial terapia frente al COVID-19. *Int Soc Drug Bull*. 2020;1(1):1–4.
9. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. el 1 de julio de 2020;56(1):105949.
10. Ensayos clínicos sobre COVID-19: Ivermectin plus Nitazoxanide, Cuidados estándar - Registro de ensayos clínicos - ICH GCP [Internet]. [citado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: [https://ichgcp.net/es/clinical-trials- registry/NCT04360356](https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT04360356)
11. Ensayos clínicos sobre COVID-19: Niclosamida, Placebo, Monitoreo de telesalud - Registro de ensayos clínicos - ICH GCP [Internet]. [citado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials- registry/NCT04399356>

12. Recomendaciones de diagnóstico y manejo farmacológico en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) | Pavez Azurmendi | Revista Chilena de Infectología [Internet]. [citado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/898/537>
13. PUCE. Tocilizumab en el tratamiento de COVID-19. *J Chem Inf Model.* 2020;53(9): 1689–99.
14. COVID-19 Pneumonia and Tocilizumab use: Case Report | SciELO Preprints [Internet]. [citado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/275/version/282>
15. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: ¡Proceed with caution! *Clin Immunol.* el 1 de julio de 2020; 216:108459.
16. Ciclosporina, fármaco prometedor para hospitalizados por Covid-19 [Internet]. [citado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://universidadeuropea.com/noticias/ciclosporina-un-farmaco-prometedor-para-pacientes-hospitalizados-por-la-covid-19>
17. Georgakopoulos JR, Vender R, Yeung J. Patient-Driven Discontinuation of Apremilast During the COVID-19 Pandemic in Two Canadian Academic Hospital Clinics and One Community Practice. *J Cutan Med Surg.* 2020;418–9.
18. López-Muñoz F, Guirao JAG. Cuidado: los resultados de la plitidepsina contra la covid-19 siguen siendo preliminares [Internet]. *The Conversation.* [citado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://theconversation.com/cuidado-los-resultados-de-la-plitidepsina-contra-la-covid-19-siguen-siendo-preliminares-154046>
19. Borcharding N, Jethava Y, Vikas P. <p>Repurposing Anti-Cancer Drugs for COVID-19 Treatment</p> [Internet]. Vol. 14, *Drug Design, Development and Therapy.* Dove Press; 2020 [citado el 13 de febrero de 2021]. p. 5045–58. Disponible en: <https://www.dovepress.com/repurposing-anti-cancer-drugs-for-covid-19-treatment-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>
20. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Consenso Multidisciplinario La, Informado En El, Evidencia Sobre De, Tratamiento Covid-19. *Msp.* 2020;1–79.
21. Di Lorenzo G, Di Trolio R, Kozlakidis Z, Busto G, Ingenito C, Buonerba L, et al. COVID 19 therapies and anti-cancer drugs: A systematic review of recent literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* agosto de 2020; 152:102991.
22. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, Kehr A, Hochhaus A, Birndt S, et al. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID- 19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia.* julio de 2020;34(7):1805–15.
23. Convalescent Plasma and Immune Globulins [Internet]. *COVID-19 Treatment Guidelines.* [citado el 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/blood-derived-products/convalescent-plasma/>
24. Reznikov LR, Norris MH, Vashisht R, Bluhm AP, Li D, Liao Y-SJ, et al. Identification of antiviral antihistamines for COVID-19 repurposing. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. el 3 de diciembre de 2020 [citado el 13 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X20321409>

25. Jung Y, Park G-S, Moon JH, Ku K, Beak S-H, Lee C-S, et al. Comparative Analysis of Primer–Probe Sets for RT-qPCR of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2). *ACS Infect Dis* [Internet]. el 11 de agosto de 2020 [citado el 10 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7460803/>
26. Belasco AGS, Fonseca CD da, Belasco AGS, Fonseca CD da. Coronavirus 2020. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2020 [citado el 31 de enero de 2021];73(2). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-71672020000200100&lng=en&nrm=iso&lng=es
27. Batalha PN, Forezi LSM, Lima CGS, Pauli FP, Boechat FCS, de Souza MCBV, et al. Drug repurposing for the treatment of COVID-19: Pharmacological aspects and synthetic approaches. *Bioorganic Chem*. el 1 de enero de 2021;106:104488.
28. Gómez K. Fármacos propuestos para el manejo de pacientes adultos con enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Preprints; 2020 ago [citado el 31 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.authorea.com/users/351248/articles/475937-f%C3%A1rmacos-propuestos-para-el-manejo-de-pacientes-adultos-con-enfermedad-por-coronavirus-covid-19?commit=107dd1e3e703ec3098a1fd465b37311a923a8280>
29. Omolo CA, Soni N, Fasiku VO, Mackraj I, Govender T. Update on therapeutic approaches and emerging therapies for SARS-CoV-2 virus. *Eur J Pharmacol*. el 15 de septiembre de 2020; 883:173348.
30. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. *Rev Médica Clínica Las Condes*. el 1 de enero de 2021;32(1):20–9.
31. Pinzón-Tovar A, Castellanos-Bueno R. COVID-19, y corticosteroides. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. el 2 de julio de 2020;7(2S):109–12.
32. Kow CS, Hasan SS. El uso de agentes antiplaquetarios para la tromboprofilaxis arterial en la COVID-19. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. enero de 2021 [citado el 10 de febrero de 2021];74(1):114–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510769/>
33. Diaz T, Trachtenberg BH, Abraham SJK, KosagiSharaf R, Durant-Archibold AA. Aspirin Bioactivity for Prevention of Cardiovascular Injury in COVID-19. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2020 [citado el 10 de febrero de 2021];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.562708/full>
34. Ponteficia Universidad Católica del Ecuador. Tromboprofilaxis y anticoagulación en pacientes con COVID-19. Resumen de evidencia Científica [Internet]. 2020 [citado el 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://puceapex.puce.edu.ec/web/covid19-medidas-preventivas/wp-content/uploads/sites/6/2020/08/Tromboprofilaxis-y-anticoagulacion%CC%81n.pdf>
35. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 [Internet]. 2020 [citado el 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/07/2.0-Conseso-de-recomendaciones-de-Hematolog%C3%ADa-sobre-el-tratamiento-de-COVID-19-1.pdf>
36. Name JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Front Nutr* [Internet]. 2020 [citado el 10 de febrero de 2021];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.606398/full>

37. Palacios C. Recomendaciones nutricionales para el personal de salud y el personal esencial expuesto a la COVID-19 en Latinoamérica. Archivos Latinoamericanos de Nutrición [Internet]. 2019 [citado el 10 de febrero de 2021]; 69:242–58. Disponible en: <http://www.alanrevista.org/ediciones/2019/4/art-5/>
38. Feyaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? Nutrition [Internet]. el 1 de noviembre de 2020 [citado el 10 de febrero de 2021];79–80:110948. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900720302318>
39. Murdaca G, Pioggia G, Negrini S. Vitamin D and Covid-19: an update on evidence and potential therapeutic implications. Clin Mol Allergy [Internet]. el 19 de noviembre de 2020 [citado el 10 de febrero de 2021]; 18(1):23. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00139-0>
40. Clinical Overview. COVID-19: Hospitalización_CO. el 20 de mayo de 2020; Disponible en: https://www.elsevier.com/data/assets/pdf_file/0006/1016655/COVID-19-Planta-de-hospitalizacion-espanol-COLOMBIA-2020-05-07.pdf
41. Li T, Sun L, Zhang W, Zheng C, Jiang C, Chen M, et al. Bromhexine Hydrochloride Tablets for the Treatment of Moderate COVID-19: An Open-Label Randomized Controlled Pilot Study. Clin Transl Sci. noviembre de 2020;13(6):1096–102.
42. Maggio R, Corsini GU. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. Pharmacol Res. el 1 de julio de 2020; 157:104837.
43. Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. Protein J. el 26 de octubre de 2020;1–13.
44. Jaiswal N, Bhatnagar M, Shah H. N-acetylcysteine: A potential therapeutic agent in COVID-19 infection. Med Hypotheses. el 1 de noviembre de 2020; 144:110133.
45. Jaiswal S, Kumar M, Mandeep, Sunita, Singh Y, Shukla P. Systems Biology Approaches for Therapeutics Development Against COVID-19. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. el 28 de octubre de 2020 [citado el 12 de febrero de 2021];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655984/>
46. Javelot H, Llorca P-M, Drapier D, Fakra E, Hingray C, Meyer G, et al. Informations relatives aux psychotropes et à leurs adaptations éventuelles pour les patients souffrant de troubles psychiques en France pendant l'épidémie à SARS-CoV-2. L'Encephale. junio de 2020;46(3): S14–34