



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

“Dosier de los principales medicamentos empleados
en pacientes COVID-19”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA
SHEYLA DENISSE RAMÍREZ RUIZ

ASESORA
Dra. Sandra Díaz Barriga Arceo

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN



ASUNTO: VOTO APROBATORIO

UNAM
CUAUTITLÁN

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis y Examen Profesional**

Dossier de los principales medicamentos empleados en pacientes COVID-19.

Que presenta la pasante: **Sheyla Denisse Ramírez Ruiz**
Con número de cuenta: **415093404** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica.**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Mayo de 2023.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Sandra Díaz Barriga Arceo	
VOCAL	Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira	
SECRETARIO	Dra. Dolores Molina Jasso	
1er. SUPLENTE	Esp. F.H, Elisa Pedraza Vázquez	
2do. SUPLENTE	M. en C. Diana Ramírez Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga*

Índice

	Página
1 Prólogo	14
2 Objetivo	15
2.1 Objetivos particulares	15
3 Hipótesis	15
4 Metodología	16
5 Introducción	19
6 Marco teórico	21
6.1 Generalidades sobre SARS -CoV-2	21
6.1.1 Características del virus SARS-CoV-2	21
6.1.2 Mecanismos de replicación	24
6.1.2.1 Absorción	24
6.1.2.2 Penetración o entrada: fusión de membrana	24
6.1.2.3 Replicación	25
6.1.2.4 Ensamblaje	25
6.1.2.5 Liberación	25
6.1.3 Patogenia	26
6.1.4 Epidemiología en la Ciudad y el Estado de México	28
6.1.5 Signos y síntomas	31
6.1.6 Diagnóstico	33
6.1.6.1 Fase preanalítica: Información epidemiológica	33
6.1.6.2 Signos y síntomas	34
6.1.6.3 Definición de gravedad de la OMS para pacientes COVID-19	36
6.1.6.4 Imagenología	37
6.1.6.5 Análisis de laboratorio	38
6.1.6.6 Estudios moleculares	39
6.1.7 Tratamientos	39

6.2	Medicamentos implementados durante la pandemia, por las organizaciones mundiales, para pacientes con diagnóstico positivo a COVID-19	46
6.2.1	Antivirales	48
6.2.1.1	Lopinavir/ Ritonavir	48
6.2.1.2	Ribavirina	49
6.2.1.3	Oseltamivir	51
6.2.1.4	Favipiravir	53
6.2.1.5	Arbidol	54
6.2.1.6	Remdesivir	56
6.2.1.7	Darunavir/Cobicistat	57
6.2.1.8	Sofosbuvir	58
6.2.2	Antibióticos	61
6.2.2.1	Azitromicina	63
6.2.2.2	Doxiciclina	65
6.2.2.3	Carbapenemes e inhibidores de betalactamasas	66
6.2.2.4	Claritromicina	66
6.2.3	Antiparasitarios	68
6.2.3.1	Hidroxicloroquina	68
6.2.3.2	Cloroquina	70
6.2.3.3	Ivermectina	70
6.2.3.4	Nitazoxanida	72
6.2.4	Agentes inmunomoduladores y antiinflamatorios	75
6.2.4.1	Interferón alfa y beta (α y β)	76
6.2.4.2	Dexametasona	78
6.2.4.3	Anakinra	80
6.2.4.4	Famotidina	81
6.2.4.5	Tocilizumab	83
6.2.4.6	Infliximab	84
6.2.4.7	Abatacept	85
6.2.4.8	Baricitinib	86
6.2.5	Fármacos que actúan en el sistema cardiovascular	88
6.2.5.1	Amiodarona	90

6.3	Compuestos químicos nocivos administrados por la creencia popular como tratamiento alternativo para SARS-CoV-2	92
6.3.1	Soluciones hipoclorosas	96
6.3.1.1	Dióxido de cloro	98
6.3.1.2	Clorito	101
6.3.1.3	Clorato	102
6.3.1.4	Cloro	102
7	Resultados	103
8	Análisis de resultados	110
9	Conclusión	113
10	Referencias	114

Índice de diagramas		Página
Diagrama 1.	Seguimiento general de los antecedentes de la pandemia por SARS-CoV-2	17
Diagrama 2.	Metodología implementada para la realización del dossier	18

Índice de cuadros		Página
Cuadro 1.	Características generales de SARS-CoV-2	23
Cuadro 2.	Artículo 37 de la Declaración de Helsinki de la AMM (Asamblea Médica Mundial)	95
Cuadro 3.	Criterios considerados por Carrione E. I., en el 2020 para evaluar el uso de dióxido de cloro y que modifique la morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por COVID-19	97
Cuadro 4.	Datos relevantes obtenidos en el examen físico y resultados de análisis clínicos	100

Índice de imágenes		Página
Imagen 1.	Genoma de SARS-CoV-2	21
Imagen 2.	Genoma de SARS-CoV y MERS-CoV	22
Imagen 3.	Composición estructural de SARS-CoV-2	23
Imagen 4.	Estructura general del género Coronavirus	23
Imagen 5.	Entrada de SARS-CoV-2 a la célula del hospedero	24
Imagen 6.	Representación esquemática del ciclo replicativo de SARS-CoV-2, en la célula del hospedero	26
Imagen 7.	Características típicas de TC en pacientes con enfermedad leve COVID-19	37
Imagen 8.	Características típicas de TC en pacientes con enfermedad moderada COVID-19	37
Imagen 9.	Características típicas de TC en pacientes con enfermedad severa COVID-19	38
Imagen 10.	Características típicas de TC en pacientes con pulmones sanos	38
Imagen 11.	Imagen de tomografía abdominopélvica realizada al paciente	100
Imagen 12.	Resultado de laparotomía explorada	101
Imagen 13.	Medicamentos estudiados en diferentes fases de investigación	109

Índice de gráficas		Página
Gráfica 1.	Casos totales acumulados por entidad federativa de residencia	28
Gráfica 2.	Porcentaje de los pacientes infantiles con diagnóstico positivo de COVID-19, dependiendo de su edad	29
Gráfica 3.	Porcentaje de pacientes infantiles que fueron clasificados dependiendo de la severidad de la infección	30
Gráfica 4.	Manifestaciones clínicas más frecuentes en la población infantil	31

Índice de tablas

		Página
Tabla 1.	Casos sospechosos	32
Tabla 2.	Casos leves a moderados	32
Tabla 3.	Casos severos hasta causar la muerte	33
Tabla 4.	Escala de gravedad y pronóstico CURB-65	34
Tabla 5.	Manejo del paciente evaluado con la escala CURB-65	34
Tabla 6.	Escala SOFA (sepsis-related organ failure assessment)	35
Tabla 7.	Resumen cronológico de medicamentos implementados durante la pandemia causada por SARS-CoV-2	39
Tabla 8.	Medicamentos fraudulentos catalogados por la FDA	92
Tabla 9a.	Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores, implementados durante la pandemia	103
Tabla 9b.	Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores, implementados durante la pandemia (continuación)	104
Tabla 9c.	Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores, implementados durante la pandemia (continuación)	105
Tabla 9d.	Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores, implementados durante la pandemia (continuación)	106
Tabla 9e.	Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores, implementados durante la pandemia (continuación)	107
Tabla 9f.	Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores, implementados durante la pandemia (continuación)	108

Abreviaciones

#

2019-nCoV: Nuevo coronavirus 2019
3CL pro: Proteasa tipo 3C del coronavirus

A

AAK1: Quinasa 1 asociada a AP2
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
ALT: Alanina-aminotransferasa
AMP: Adenosín monofosfato
Anti-TNF: Anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral
Anti-VIH: Anticuerpos contra virus de la inmunodeficiencia humana

AP2: Proteína activadora 2
ARN: Ácido ribonucleico
ARNg: Ácido ribonucleico genómico viral
ARNm: Ácido ribonucleico mensajero
ARNs: Ácido ribonucleico subgenómico
ARNss (+): Ácido ribonucleico de cadena sencilla con polaridad positiva

B

BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

C

Ca: Calcio
CD 28, 80, 86: Cluster of differentiation 28, 80, 86
CDC: Centers for disease control and prevention
CDS: Chlorine dioxide solution
CDMX: Ciudad de México
CE₅₀: Concentración media efectiva
CHIKV: Chikungunya
CoDEX: Ensayo en pacientes COVID con dexametasona
COVID-19: Coronavirus disease 19
CPK: Creatina fosfocinasa
CQ: Cloroquina
CURB 65: Confusión Urea Respiración y Sistólica / diastólica en pacientes con edad de 65 años o más
CYP3A4: Citocromo P 450 3A4

D

Dx: Diagnóstico

E

E: Proteína de envoltura
EAS: Enfermedades autoinmunes sistémicas
ECA 2: Enzima convertidora de angiotensina 2
eGFR: Esteem glomerular filtration rate (tasa de filtración glomerular estimada)
ERGIG: Compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi
EE.UU.: United States / Estados Unidos de América

F

FDA: Food and Drug Administration
FIO₂: Fracción de oxígeno inspirado
FR: Frecuencia respiratoria

G

Gap-Pol: Poliproteína Gap
GM-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos
GTEIS: Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis
GTTH: Grupo de Trabajo de Trasfusiones Hemoderivados
GTP: Guanosín trifosfato

H

H1N1: Hemaglutinina 1, Neuramidasa 1
H₂: Histamina
HCC: Hepatitis C crónica
HCQ: Hidroxicloroquina
HFNO: Oxígeno nasal de alto flujo

I

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IgE: Inmunoglobulina E
IgG: Inmunoglobulina G
IL: Interleucina
IMP: Importina
INF- α : Interferón alfa
INF- β : Interferón beta
INF- α 2b: Interferón pegilado alfa 2b
IPI0: Proteína inducible por interferón gamma
ISG15 gen: Gen 15 estimulado por interferón

J

JAK: Janus quinasa
JAK/STAT: Janus kinase/signal transducer and activators of transcription

K

K: Potasio

L

L: Litro
LDH: Lactato deshidrogenasa
LSN: Límite superior de lo normal

M

M: Proteína de membrana
MCP1: proteína quimio atractiva de monocitos
mcg: Microgramo
MERS-COV-1: Coronavirus del síndrome respiratorio del oriente medio
mg: Miligramo
mg/dL: Miligramo / decilitro

mg/kg: Miligramo / kilogramo
μg/Kg/min: Microgramo/Kilogramo/minuto
MIP1A: Proteína inflamatoria de macrófagos 1^a
μM: micro molar
μM/L: micro molar / litro
mmHg: milímetros de mercurio
mmol: Milimolar
MMP: Metaloproteinasa de matriz
Mpro: Proteasa principal (main protease)
mTORC1: Mammalian target of rapamycin complex 1

N

N: Proteína de nucleocápside
Na: Sodio
Nf-kb: Factor nuclear capaz de unirse al enhancer κ.
NK: Natural killer
NSP: Nonstructural proteins (Proteínas no estructurales)
NRBD: Dominio de unión de ARN-terminal

O

O₂: Oxígeno
OMS: Organización mundial de la salud
ORF1a: Open Reading frames 1 a
ORF1b: Open Reading frames 1 b

P

P450: Citocromo P 450
PAM: Presión arterial media
PaO₂: Presión de oxígeno
PCR: Proteína C Reactiva
Pg/ml: Picogramo / mililitro
PL pro: Proteína similar a la papaína de los coronavirus
Pp1a: Poliproteína 1^a
Pp1ab: Poliproteína 1ab
PRINCIPLE: Platform randomized trial of Interventions against COVID-19 in Older people

Q

qSOFA: Quick sequential Organ Failure Assessment (Evaluación secuencial rápida de la insuficiencia de órganos)

R

RCP: Reanimación cardiopulmonar
RdRp: RNA dependiente de RNA polimerasa
RECOVERY: Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa acoplada a retro transcriptasa
RTP: Ribavirín trifosfato
Rx: Radiografía

S

S: Proteína espiga

S1: Subunidad del sector 1
S2: Subunidad del sector 2
SARS-COV-1: Síndrome respiratorio agudo severo- coronavirus-1
SARS-COV- 2: Síndrome respiratorio agudo severo- coronavirus-2
SaO₂: Saturación arterial de oxígeno periférico
SMM: Sustancia mineral milagrosa
SRAA: Sistema renina- angiotensina- aldosterona
STAT: Signal transducer and activators of transcription

T

TAC: Tomografía axial computarizada
TCD8+:
TdP: Torsade de Pointes
Th1: Células T helper-1
TICs: Tecnologías de la información y comunicación
TLR: Receptor Toll-like
TMPRSS2: Proteasa de serina transmembrana tipo 2
TNF: Factor de necrosis tumoral
TNF/TNFR1: Factor de necrosis tumoral/ receptor 1 de TNF
TV/FV: Taquicardia/filtración ventricular
Tx: Tratamiento

U

UCI: Unidad de cuidados intensivos

V

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
VHB: Virus de Hepatitis B
VHC: Virus de Hepatitis C
VIH: Virus de Inmunodeficiencia humana
VNI: Ventilación no invasiva

1. Prólogo

Un dossier o dosier de los ***principales medicamentos implementados durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19*** es un informe o expediente que evidencia los avances o retrocesos de cada uno de los tratamientos farmacológicos administrados en pacientes con diagnóstico positivo a SARS-CoV-2, desde inicios de la pandemia hasta la aplicación de las primeras vacunas. COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 que ha presentado una gran amenaza en los últimos 2 años, generando un gran conflicto socio-económico y un aumento considerado de defunciones en la población mundial. Debido a que el agente etiológico fue identificado recientemente en el 2019, la primera línea de defensa fue el implementar tratamientos con antecedentes satisfactorios ante otros coronavirus, tales como el SARS y el MERS.

El objetivo del presente trabajo es investigar, revisar y recopilar información bibliográfica de medicamentos implementados durante esta pandemia y presentar los posibles efectos que podrían ocasionar a la salud humana en general. Esta investigación está basada en información fidedigna y respaldada por ensayos clínicos concluidos y evaluados por expertos a nivel internacional. Dicha información fue obtenida de bases de datos como PubMed, Science-collection coronavirus, The Lancet/COVID-19 resource centre, Clinical Trials, Science Direct, Elsevier, Scielo, OMS/OPS; evaluando los mecanismos de acción de diferentes grupos farmacológicos tales como antibióticos, antiparasitarios, antiinflamatorios, antivirales, así como la combinación de estos, obteniendo en la mayoría de los casos, resultados desfavorables.

2. Objetivo

Formar un dossier de medicamentos y pseudotratamientos implementados en pacientes con diagnóstico positivo para coronavirus (COVID-19 / SARS-CoV-2) a través de la utilización de TICs para evaluar e informar a la comunidad los efectos beneficiosos, infructuosos o nulos de cada medicamento o sustancia administrada y los posibles efectos que podrían ocasionar a la salud humana en general.

2.1 Objetivos particulares

- Investigar en diferentes bases de datos con valor científico, los medicamentos que se han propuesto e implementado como parte de los tratamientos en pacientes con diagnóstico positivo para COVID-19.
- Documentar cuales fueron las sustancias o remedios que han sido implementados como tratamientos para pacientes COVID, que no presentan un valor o estudios científicos e informar los resultados obtenidos posterior a su administración.
- Revisar y recopilar información relevante que informe datos concluyentes de cada medicamento y sustancia mencionado para este dossier.
- Informar de forma concreta y resumida cada uno de los efectos, mecanismos propuestos y los desenlaces de cada medicamento y sustancia mencionado en este dossier.

3. Hipótesis

Conforme fue transcurriendo la pandemia por COVID-19 se generó una gran cantidad de información que ha sido documentada por bases de datos de importancia científica e información proveniente de fuentes no confiables referente a los medicamentos y remedios alternativos con fines terapéuticos, por lo que el formar un dossier que documente información con datos concluyentes de los medicamentos y sustancias de mayor relevancia permitirá informar su eficacia o ineffectividad de cada uno de ellos, por lo que permitirá informar al público en general dicha información de forma resumida y concreta.

4. Metodología

Cuando se obtienen los primeros reportes referentes a SARS-CoV-2 en Wuhan, China, diversos hospitales y organizaciones como la OMS fueron reportando cada uno de los hallazgos del nuevo virus en bases de datos científicas conocidas y en sitios web accesibles para el público, dando a conocer los primeros datos de importancia e inician las investigaciones para la búsqueda de un tratamiento ideal por medio de ensayos clínicos (**Diagrama 1**).

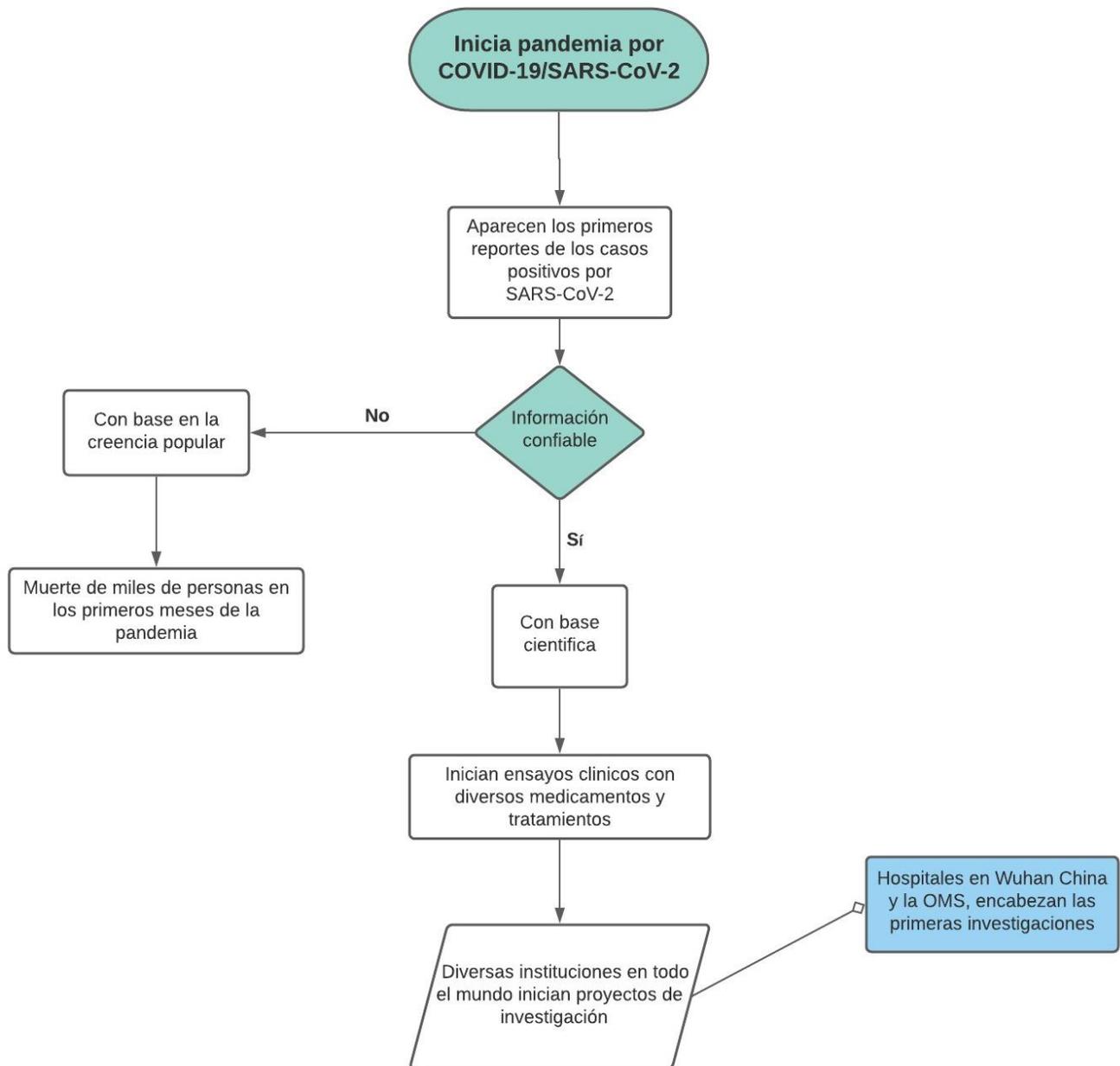
Con base a los datos que fueron publicados, se da inicio a la investigación de datos relevantes en referencia a la descripción del coronavirus SARS-CoV-2 tales como: generalidades, antecedentes, características del virus, mecanismo de replicación, epidemiología, signos y síntomas, estudios de diagnóstico, prevención y tratamientos propuestos. En base a los datos que se iban obteniendo y la información de cada una de las sustancias implementadas durante esta pandemia, se tomaron en cuenta los tratamientos para pacientes con diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 establecidas por organizaciones mundiales, y las no establecidas por ellos destacando una lista de medicamentos y sustancias que fueron clasificados por grupos farmacológicos o compuestos químicos nocivos, siendo los siguientes: antibióticos, antivirales, antiparasitarios, agentes inmunomoduladores y antiinflamatorios, fármacos que actúan en el sistema cardiovascular y soluciones hipoclorosas; cada uno de ellos, obtenidos de bases de datos tales como: PubMed, Science-collection coronavirus, The Lancet/COVID-19 resource centre, Clinical Trials, Science Direct, Elsevier, Scielo, OMS/OPS y CDC, principalmente de artículos reportados con resultados concluyentes y de ensayos clínicos en proceso (**Diagrama 2**).

De cada compuesto considerado para la formación este dossier, se consideraron las siguientes características: propiedades físico-químicas, interacción fármaco - receptor, farmacocinética, farmacodinamia, interacciones farmacológicas y sus reacciones adversas medicamentosas (RAM).

Una vez obtenida la información requerida y anteriormente mencionada, se clasificaron por grupos dando como resultado la formación de este dossier.

Diagrama 1.

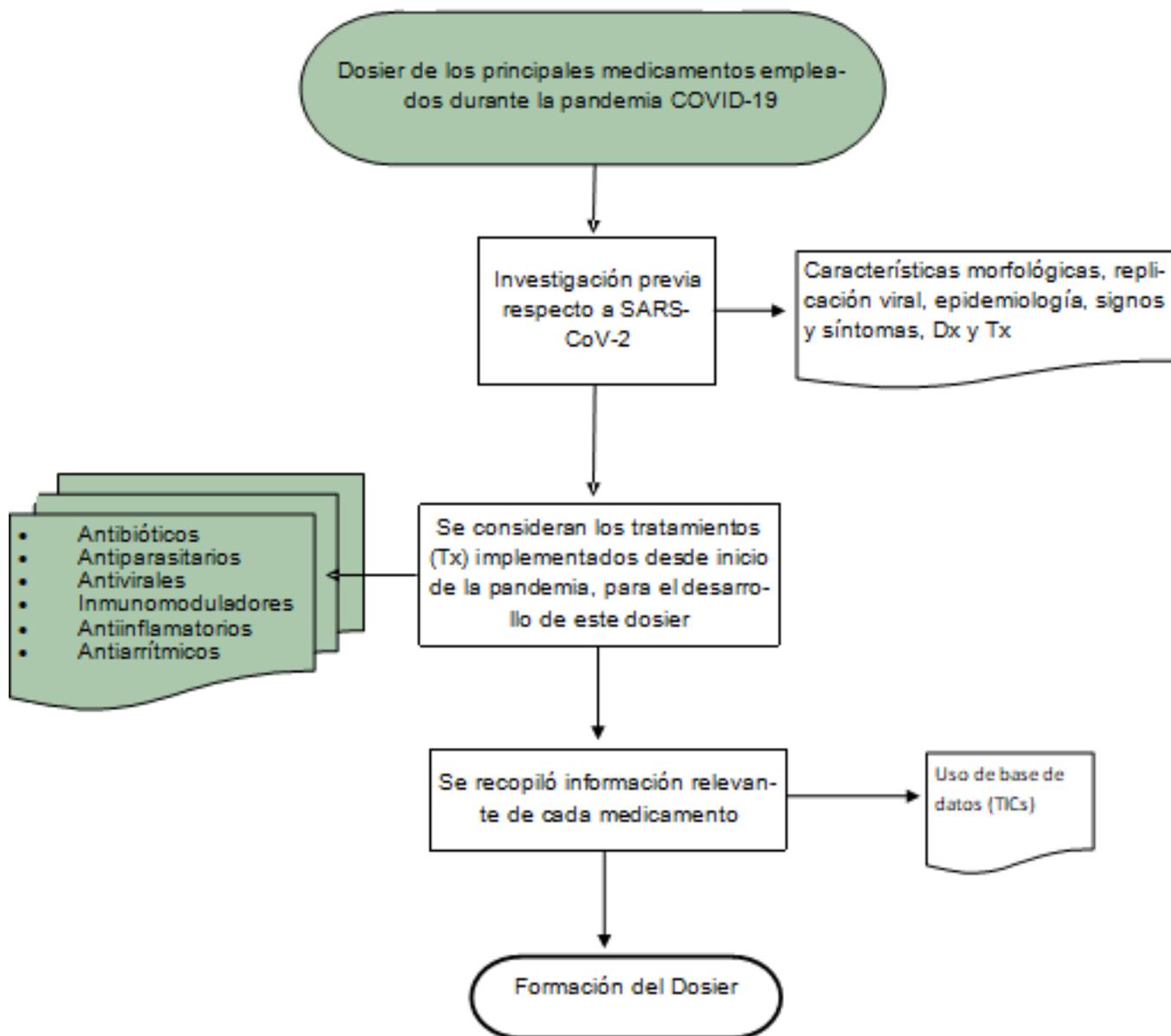
Seguimiento general de los antecedentes de la pandemia por SARS-CoV-2.



Nota: Inicio de los primeros ensayos clínicos dirigidos por personal capacitado e investigadores en Wuhan, China y la OMS.

Diagrama 2.

Metodología implementada para la realización del dossier.



Nota: El hallazgo de tratamientos idóneos y rechazados durante la pandemia, dio la oportunidad de formar y desarrollar un "Dossier de los principales medicamentos implementados durante la pandemia de COVID-19", por lo que se muestra la metodología implementada.

5. Introducción

La humanidad en el pasado ha padecido de infecciones importantes a causa de virus pertenecientes a la familia *Coronaviridae*, tales como el SARS y el MERS. EL SARS es una enfermedad respiratoria viral que inició en Asia en febrero del 2003 y su nombre se deriva de la abreviación en inglés de “*Síndrome respiratorio agudo grave*”. Dicha enfermedad se propagó en más de dos docenas de países en Norteamérica, Suramérica, Europa y Asia. Antes de detener el brote global del 2003, según la OMS, solo 8,098 personas en todo el mundo se enfermaron del cual, 774 murieron (CDC[a], 2004).

Por otro lado, el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS) es una enfermedad respiratoria viral. Se informó por primera vez en Arabia Saudita en 2012 y desde entonces se ha extendido a otros países incluido Estados Unidos (EE. UU). La mayoría de las personas infectadas con MERS-CoV desarrollaron enfermedades respiratorias graves acompañado de fiebre, tos y dificultad para respirar. Alrededor de 3 o 4 de cada 10 pacientes reportados con MERS han muerto, siendo estos casos vinculados a la península arábiga (CDC[b], 2015).

SARS-CoV-2 es el virus responsable de la pandemia que vivimos actualmente conocida como COVID-19, por sus siglas en inglés “*Coronavirus disease 19*”. La infección por este virus da como origen a una enfermedad respiratoria nueva, identificada por un cuadro clínico típico que se caracteriza por fiebre, tos seca, dificultad para respirar y malestar general que puede ir evolucionando hacia una neumonía leve, moderada o grave, hasta concluir con una sepsis, shock séptico y la muerte (Quiroz, C. G., et al, 2020).

Es una enfermedad que se ha logrado diseminar con gran facilidad debido al contacto estrecho entre personas, principalmente a través de las gotitas respiratorias que se producen cuando una persona infectada tose, estornuda o habla. La propagación de gotitas respiratorias (aerosoles, flügge o flush) puede recorrer distancias cortas y aterrizan directamente en las superficies de las mucosas o a través de pequeños aerosoles de partículas respiratorias que pueden permanecer en el aire durante varias horas y recorrer distancias más largas de hasta 1.8 metros antes de ser inhaladas. La diseminación también puede ocurrir a través del contacto de superficies u objetos que se encuentren contaminadas por secreciones respiratorias de personas infectadas con SARS-CoV-2, y como consecuencia, si una persona toca una

superficie contaminada y posteriormente toca una membrana mucosa de la cara como ojos, boca y/o nariz, ocurriría una infección sin duda alguna. Se sabe que tanto los pacientes asintomáticos como los sintomáticos pueden transmitir el virus, lo que dificulta el control de la diseminación. (Tesini, B. L., 2022) Cabe destacar que, las gotas respiratorias de más de 5 micras, son capaces de transportarse a una distancia de hasta dos metros. Otro modo más frecuente de contagio es de manos y fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos. Debido a que no hubo un aislamiento social a tiempo en China, la enfermedad se esparció rápidamente a muchos países (Maguiña, C., et al; 2020)

Los primeros hallazgos que se tienen de este virus son en su hospedero natural y la ubicación de donde se contrajo la infección que dio origen a esta pandemia. Los primeros contagios se dieron en un mercado ubicado en Wuhan, China a finales del 2019, durante las investigaciones se dio a conocer que el hospedero natural de este virus era el murciélago de herradura (*Rhinolophus affinis*) debido a que la secuenciación completa del genoma arrojó una similitud del 96% con los genomas del Bat-CoV y Bat-CoV RaTG13 (Torres, W., et al, 2022) , logrando ser transmitida a humanos debido a la presencia de intermediarios, siendo un posible intermediario el pangolín (*Manis pentadactyla*) , que desde la antigua China, ha sido consumido como alimento y como remedio naturista (Cortes, M. E, 2020; Quiroz, C. G., et al, 2020; Trilla, A. 2020).

A partir de los primeros informes a nivel mundial sobre esta infección, en México se llevó a cabo la documentación y planificación de cómo tratar con la pandemia COVID-19, desde protocolos de seguridad e higiene para el personal de la salud, manuales de operación y diagnóstico, informes de tratamientos aceptados a nivel mundial y con evidencia, y recomendaciones generales para la población.

Para formar un dossier sobre los principales medicamentos empleados durante principios de esta pandemia (COVID-19/SARS-CoV-2), se recabó información de bases de datos como PubMed, Secretaria de Salud de México, Science Direct, Scielo, Clinical Trials, OMS, OPS, The Lancet/COVID-19 resource center, Elsevier, Science - collection coronavirus y CDC, para recabar y actualizar los datos proporcionados por los investigadores sobre la efectividad o ineffectividad de los tratamientos implementados, al igual que mantener actualizada la información por las Organizaciones Mundiales sobre los cambios en los protocolos de medicación en los pacientes.

6. Marco teórico

6.1 Generalidades sobre SARS-CoV-2

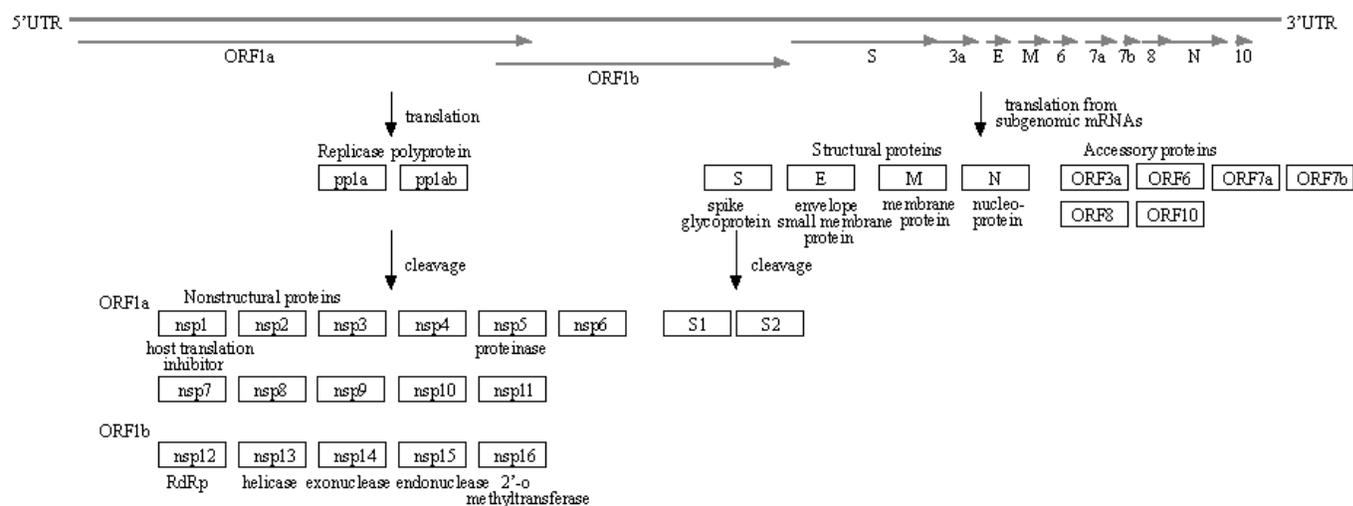
6.1.1 Características del virus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus capaz de infectar a los humanos y se encuentra dentro de la clasificación de Betacoronavirus y comparte una similitud en su secuencia genómica del 79.6% con SARS-CoV y del 50% con MERS-CoV tal y como se observa en la **imagen 1 y 2** (ICTV, 2011; Cabanillas, E. L., et al 2021). El virión tiene una nucleocápside compuesta de ARN genómico y la proteína de la nucleocápside (N) que se compone de dos dominios separados, un dominio N-terminal y un dominio C-terminal, ambos capaces de unirse al ácido ribonucleico pero cada uno implementa mecanismos diferentes para unirse al RNA. También, cuenta con proteína de envoltura (E) que tiene la función de facilitar el ensamblaje y la liberación del virus, siendo necesaria para infectar nuevas células, la proteína de membrana (M) es una glicoproteína estructural localizada en la envoltura del virión y por último la proteína espiga (S) que utiliza una secuencia de señal N-terminal para obtener acceso a la célula diana (Oliva, J. E., 2020).

Imagen 1.

Genoma de SARS-CoV-2

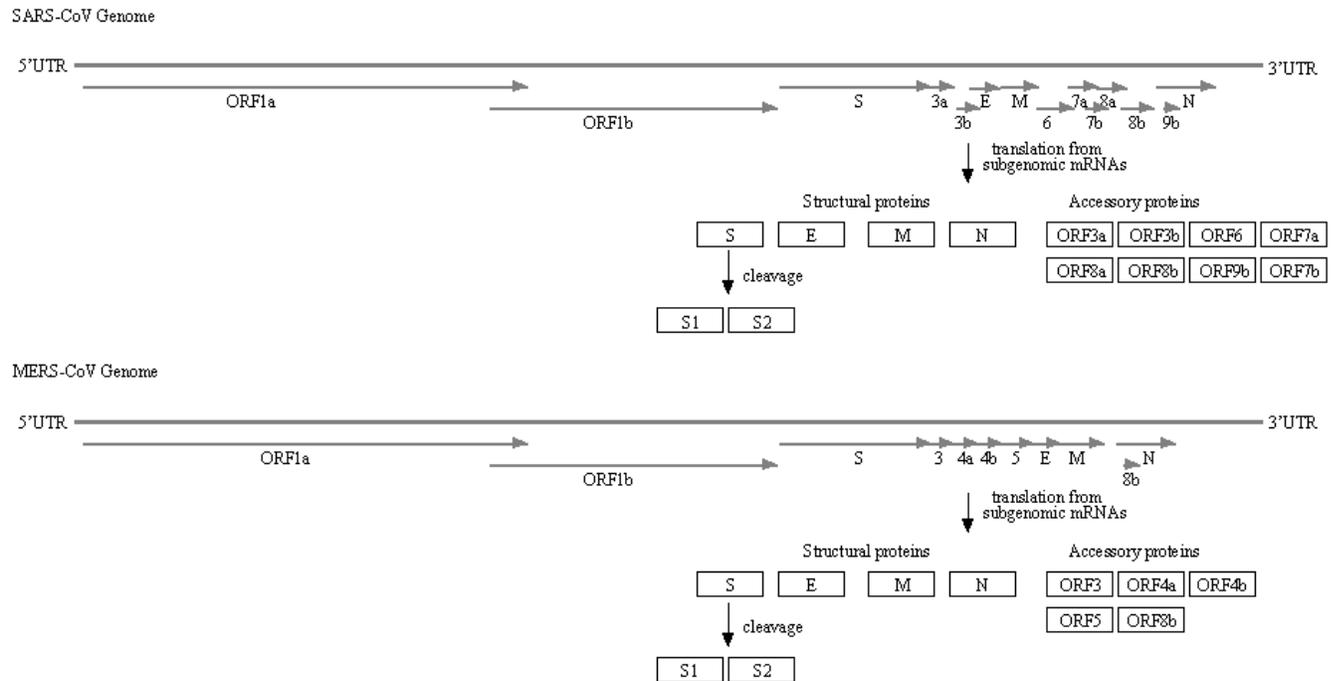
SARS-CoV-2 Genome



Nota: imagen obtenida de: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)

Imagen 2.

Genoma de SARS-CoV y MERS-CoV,



Nota: Imágenes comparativas de los genomas de los Betacoronavirus que han afectado a la población en los últimos 20 años. Fuente: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) (2020).

SARS-CoV-2 tiene lugares optimizados para su ligación a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) humana. La proteína S es un poliglicopéptido de fusión viral de clase I, es escindida por la proteasa similar a la furina del huésped en dos dominios funcionales, S1 y S2. La sub unidad S1 contiene un dominio de unión al receptor de la célula huésped, mientras que la subunidad S2 se encarga de la fusión del virus a las membranas celulares. La región del dominio de unión al receptor contiene un residuo de glutamina (Gln-394) que es reconocido por el residuo crítico de lisina (Lys-31) del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y que permite el ingreso del virus al interior celular. (Oliva, J. E., 2020; Torres, W., et al, 2022). Sus estructuras y características pueden ser visualizadas en la **imagen 3 y 4**, en el **cuadro 1** se resumen las características taxonómicas y genómicas generales del virus SARS-CoV-2.

Imagen 3.

Composición estructural de SARS-CoV-2, Fuente: Olivia, J. E. (2020).

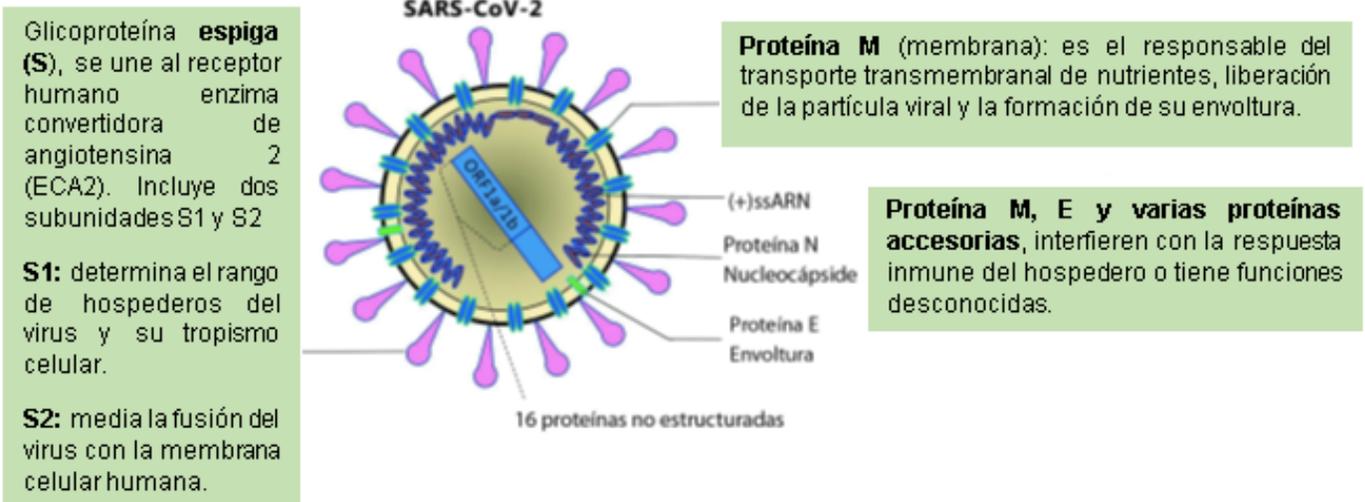
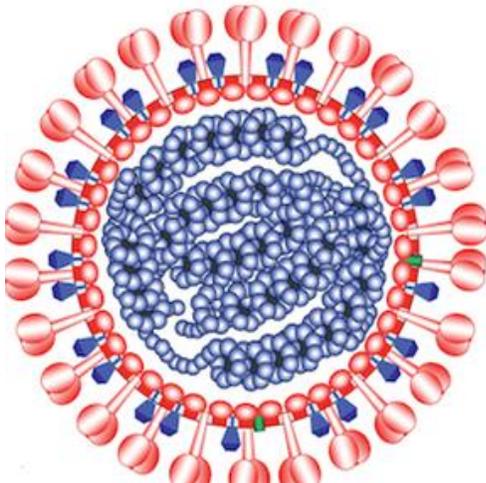


Imagen 4.

Estructura general del género coronavirus. Fuente: ICTV (2019)



Cuadro 1

Características generales de SARS-CoV-2. Fuente: ICTV (2019)

- Es un Betacoronavirus envuelto
- RNAs no segmentado
- Polaridad positiva
- Orden: Nidovirales
 - o Suborden: *Comidovirineae*
 - o Familia: *Coronaviridae*
 - o Subfamilia: *Orthocoronavirinae*
 - o Géneros: *alfa-*, ***beta-***, *delta-*, *gammacoronavirus*
- 2/3 del RNA viral ubicados principalmente en el marco de lectura abierto 1a/1b codifican para 16 proteínas no estructurales
- 1/3 del RNA viral codifica 4 proteínas estructurales esenciales, incluida la glicoproteína S.

6.1.2 Mecanismo de replicación

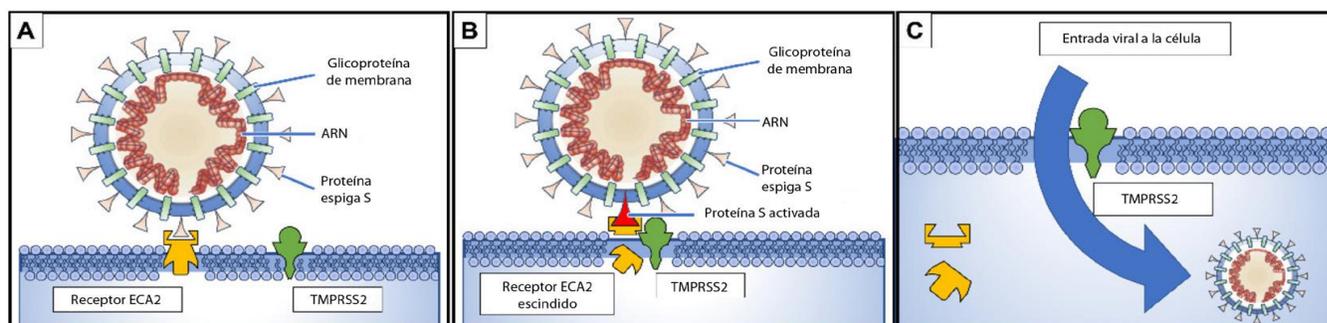
6.1.2.1 Absorción. El proceso replicativo para SARS-CoV-2 inicia con el reconocimiento del virus con las células diana, el receptor específico expresado por las células hospederas es ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) que forma un complejo con la glicoproteína espiga (S) de SARS-CoV-2 tal y como se muestra en la **imagen 5**. La glicoproteína espiga S, utiliza sus dos subunidades funcionales para lograr la entrada a la célula; la subunidad S1, es la responsable de la unión con el receptor de la célula del hospedero y la subunidad S2, es la responsable de la fusión del virus con la membrana celular

(Oliva J. E, 2020; Fernández, J. M., 2020).

6.1.2.2 Penetración o entrada: fusión de membrana. Una vez formada la unión entre receptor y ligando, el complejo es procesado proteolíticamente por la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) lo que conduce a la escisión de ECA2 y a la activación de la glicoproteína espiga S, iniciando así el proceso de unión y fusión del virus con la membrana celular, finalizando con la entrada del virus a la célula hospederas (Oliva J. E, 2020; Fernández, J. M., 2020).

Imagen 5.

Entrada de SARS-Cov-2 a la célula del hospedero. Fuente: Oliva, J. E. (2020).



6.1.2.3 Replicación. Una vez completada la unión virus-membrana celular, inicia la fusión del virus con esta. Al finalizar la fusión, el ARN genómico viral se libera en el citoplasma y se desnuda para permitir la formación de las poliproteínas 1a y 1ab, la transcripción de los ARNs subgenómicos y replicación del genoma viral, la cual se muestra un esquema completo de la replicación viral de SARS-CoV-2 en la *imagen 6* (Oliva J. E., 2020; Fernández, J. M., 2020).

Los ARN ORF1a y ORF1b están formados por ARN genómico, y luego se traducen en proteínas pp1a y pp1ab, respectivamente. Estas proteínas se escinden por la proteasa para formar un total de 16 proteínas no estructurales. Algunas de ellas forman un complejo de replicación / transcripción (ARN polimerasa dependiente de ARN, RdRp), que utiliza el ARN genómico de la cadena (+) como plantilla. El ARN genómico de la cadena (+) producido a través del proceso de replicación se convierte en el genoma de la nueva partícula viral. Los ARN subgenómicos producidos a través de la transcripción se traducen en proteínas estructurales (S: proteína espiga, E: proteína de envoltura, M: proteína de membrana y N: proteína nucleocápsida) que forman una partícula viral. Las proteínas de la espiga, la envoltura y la membrana ingresan al retículo endoplásmico, y la proteína nucleocápside se combina con el ARN genómico de la cadena (+) para convertirse en un complejo de nucleoproteína (ICTV, 2011; Oliva J. E., 2020; Fernández, J. M., 2020).

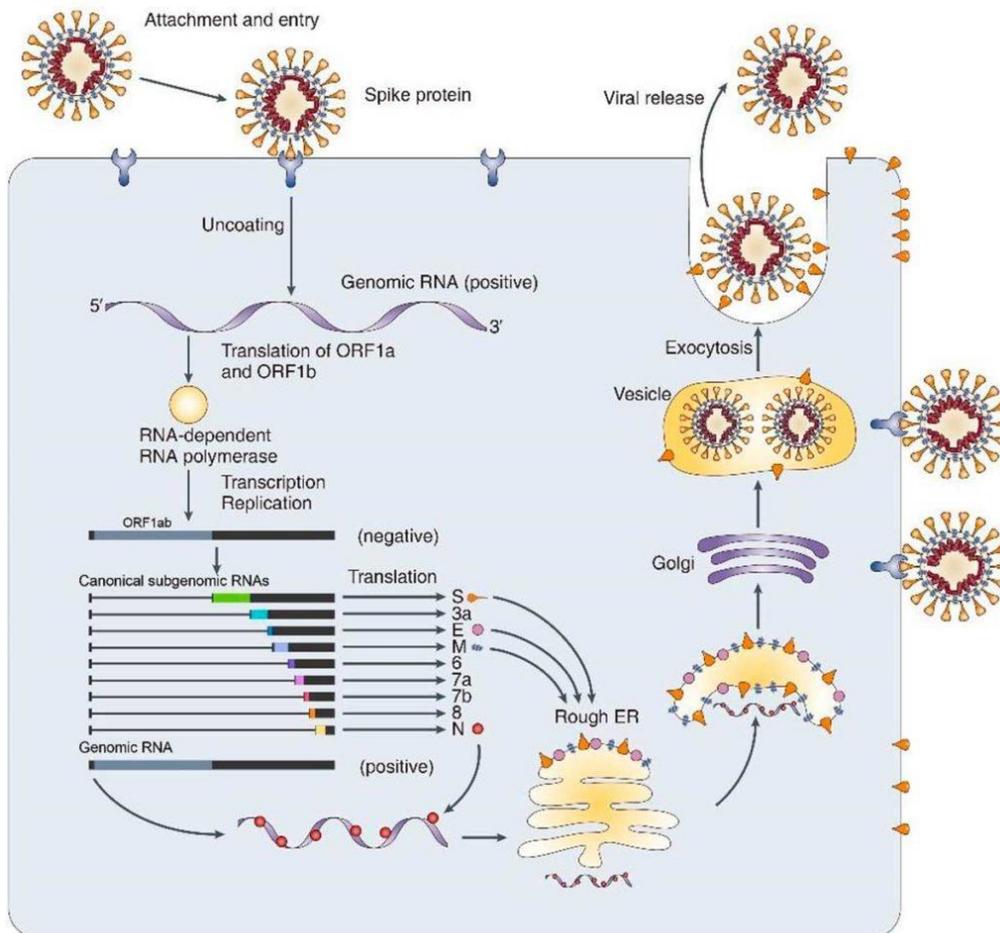
6.1.2.4 Ensamblaje. Posteriormente, las glicoproteínas de envoltura recién formadas se insertan en el retículo endoplásmico rugoso o en las membranas de Golgi. Seguidamente, el ARN mensajero y las proteínas de nucleocápside se combinan para formar los viriones. Las partículas virales recién formadas entonces brotan dentro del compartimento intermedio del retículo endoplásmico – Golgi (ERGIG) (Oliva J. E., 2020; Fernández, J. M., 2020).

6.1.2.5 Liberación. De este compartimento, las vesículas que contienen los viriones emergen y migran hacia la membrana plasmática celular. Las partículas virales son liberadas por la célula y proceden a infectar nuevas células, en un ciclo repetitivo que culmina con la recuperación o con la muerte del paciente (Oliva J. E., 2020; Fernández, J. M., 2020).

Imagen 6.

Representación esquemática del ciclo replicativo de SARS-CoV-2, en la célula del hospedero.

Fuente: Fernández, J. M (2020)



6.1.3 Patogenia

En base a los datos recopilados durante esta pandemia y las observaciones clínicas de pacientes con COVID-19, se han propuesto hipótesis razonables sobre la patogenia de la infección por SARS-CoV-2 en humanos. Se estima que el tiempo de incubación del virus es de 5.2 días en promedio (Trilla, A. 2020; Oliva J. E., 2020).

La forma de diseminación inicia al estar en contacto con las gotitas de saliva o mucosidad proveniente de personas infectadas, la viabilidad del virus en aerosoles es de tres horas, en plásticos y acero inoxidable por 72 horas, en cobre por 4 horas, y en cartón por 24 horas. Estos

periodos de tiempo permiten que cualquier individuo que no mantenga los lineamientos de sanidad y de prevención logre contraer la infección (Trilla, A. 2020).

El virus puede acceder al tracto respiratorio a través de las membranas mucosas, especialmente la nasal, orofaríngea y laríngea y posteriormente ingresar a los pulmones por continuidad. La forma de ser diseminada hasta la sangre es debido al transporte por los pulmones causando una viremia y atacando a su paso cualquier órgano que exprese el receptor ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) (Trilla, A. 2020; Oliva, J. E., 2020)

El receptor ECA2, permite la contra regulación esencial del sistema hormonal renina-angiotensina, que es un regulador crítico del volumen sanguíneo, la resistencia vascular sistémica y, por lo tanto, la homeostasis cardiovascular. Es un receptor de membrana ubicado en las células de cerebro, corazón, arterias, endotelio respiratorio, pulmones (específicamente en las células alveolares tipo II), hígado, intestinos, riñones y testículos, por lo que la invasión sistémica por parte de SARS-COV-2 reduce la presión arterial al catalizar la escisión de angiotensina II (un péptido vasoconstrictor) en angiotensina I-7 (un vasodilatador) (Oliva, J. E., 2020;

UniProt KB).

SARS-CoV-2 se une a toda célula que presente el receptor ECA2 (*enzima convertidora de angiotensina 2*) y TMPRSS2 (*proteasa de serina transmembrana de tipo II*) en su superficie, causando una respuesta inflamatoria sistémica. Esta secuencia activa la liberación de grandes cantidades de citocinas y quimosinas proinflamatorias por lo que ocasiona un brutal ataque inflamatorio por parte del sistema inmunológico causando daño alveolar, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. La unión de SARS-CoV-2 a los receptores ECA2, desencadenan una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores ocasionando un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), ocasionando lesiones características como el daño alveolar difuso (Oliva, J. E., 2020).

Otra característica importante de este virus es que regula de forma negativa su expresión en la superficie de las células pulmonares, de tal manera que la enzima se torna incapaz de ejercer su función sobre los órganos diana y esto es debido a que se lleva una regulación negativa de la expresión de ECA2 en las células pulmonares conllevando a la acumulación de angiotensina II y a la activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esta circunstancia ha permitido teorizar que es la causa probable de las lesiones pulmonares agudas, la remodelación desfavorable del miocardio, vasoconstricción periférica y permeabilidad vascular aumentada. También, se han reportado manifestaciones neurológicas

como dolor de cabeza, mareos, alteraciones del conocimiento, ataxia, enfermedad cardiovascular aguda, epilepsia, hipogeusia, hiposmia, hipoxia y neuralgia en muy pocos casos

(Oliva, J. E., 2020).

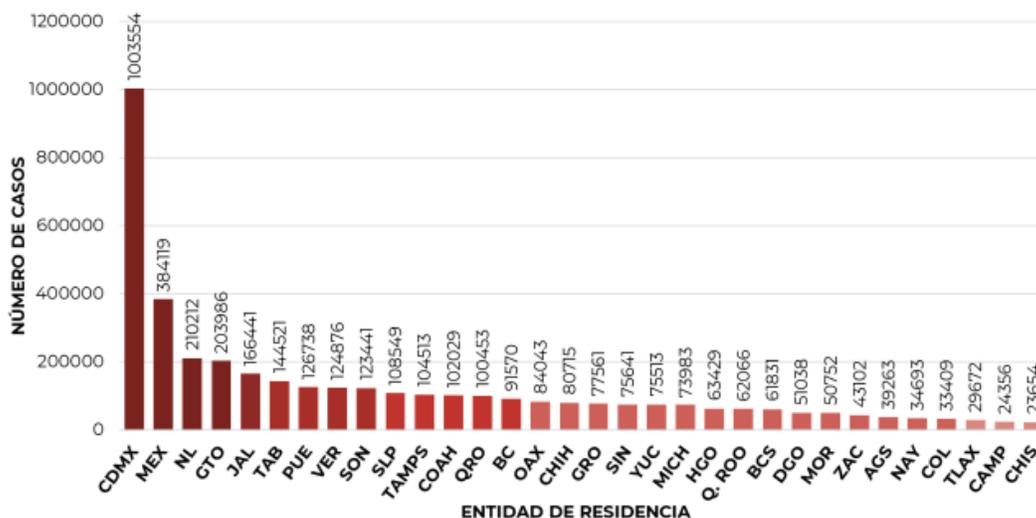
En abril del 2020, se confirmó la evidencia de daño en las células endoteliales de múltiples vasos sanguíneos y órganos, así como evidencia de infección viral directa en las misma, inflamación endotelial difusa y apoptosis, sugiriendo que esta infección facilita la inducción de endotelitis en varios órganos, como consecuencia directa de la infección viral y/o de la respuesta inflamatoria del hospedero (Oliva, J. E., 2020).

6.1.4 Epidemiología en la Ciudad y el Estado de México

Durante la pandemia, el Gobierno Mexicano actualizó la información epidemiológica semana tras semana desde el inicio de la pandemia hasta la actualidad. En los informes técnicos reportado en la plataforma de la Secretaría de Salud se han mantenido registrados a nivel nacional los casos activos, sospechosos, y defunciones existentes en el territorio mexicano. Se notifica un total de casos acumulados de más de 7 millones infectadas en el territorio mexicano, de los cuales el mayor número de casos corresponden a: Ciudad de México, Estado de México, Nuevo León, Guanajuato, Tabasco, Puebla, Veracruz, Sonora, San Luis Potosí, y Tamaulipas, y se representa visualmente en la **gráfica 1** (Dirección General de Epidemiología México, 2021).

Gráfica 1.

Casos totales acumulados por entidad federativa de residencia. Fuente: Dirección General de Epidemiología, México (2021)



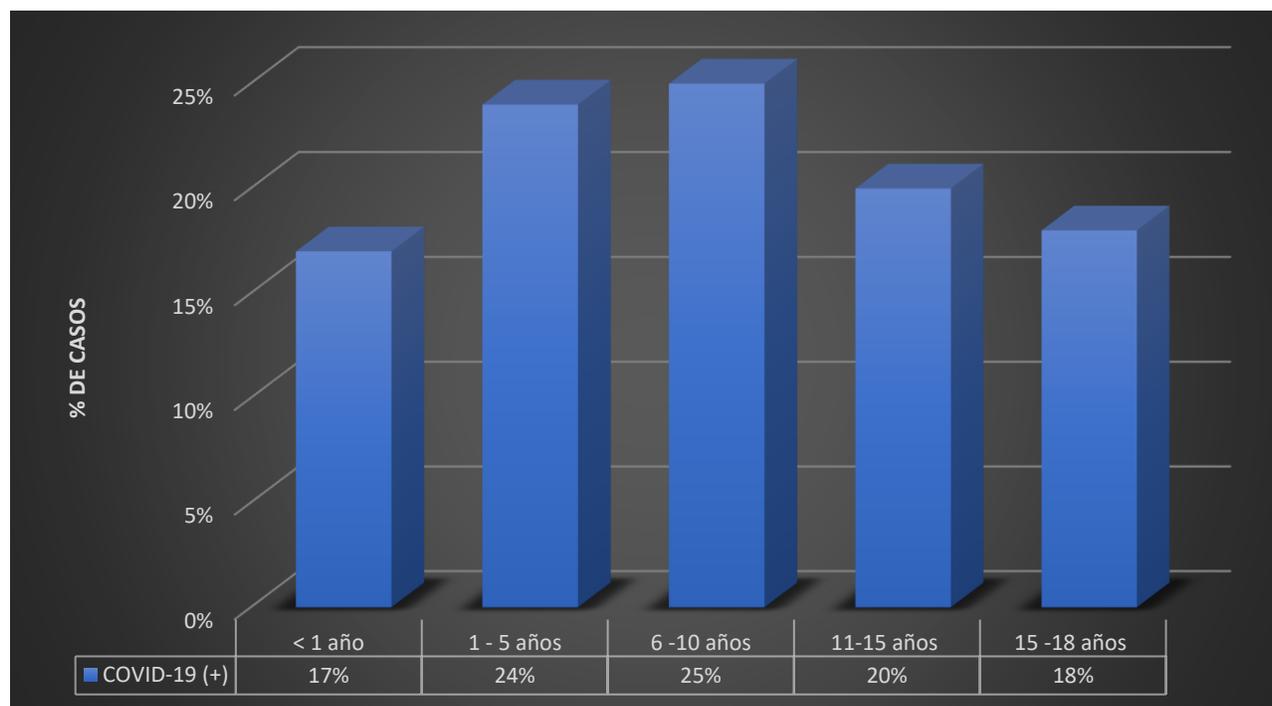
Los casos activos, son aquellos que iniciaron síntomas en los últimos 14 días y que de esta forma es posible identificar los lugares donde hay mayor transmisión activa.

Se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 afecta de manera diferente en niños y adultos, por lo que los datos no han sido concluyentes para los casos presentados en infantes (considerados solo a menores de 18 años), no obstante, se tiene registro de los casos presentes en niños y adolescentes, y un estimado de la frecuencia de los signos que presentan al ser pacientes con diagnóstico positivo para SARS-CoV-2, por lo que se muestran a continuación en la **gráfica 2**, los datos más relevantes reportados en los casos infantiles (Dirección

General de Epidemiología México, 2021).

Gráfica 2.

Porcentaje de los pacientes infantiles con diagnóstico positivo de COVID-19, dependiendo de su edad.

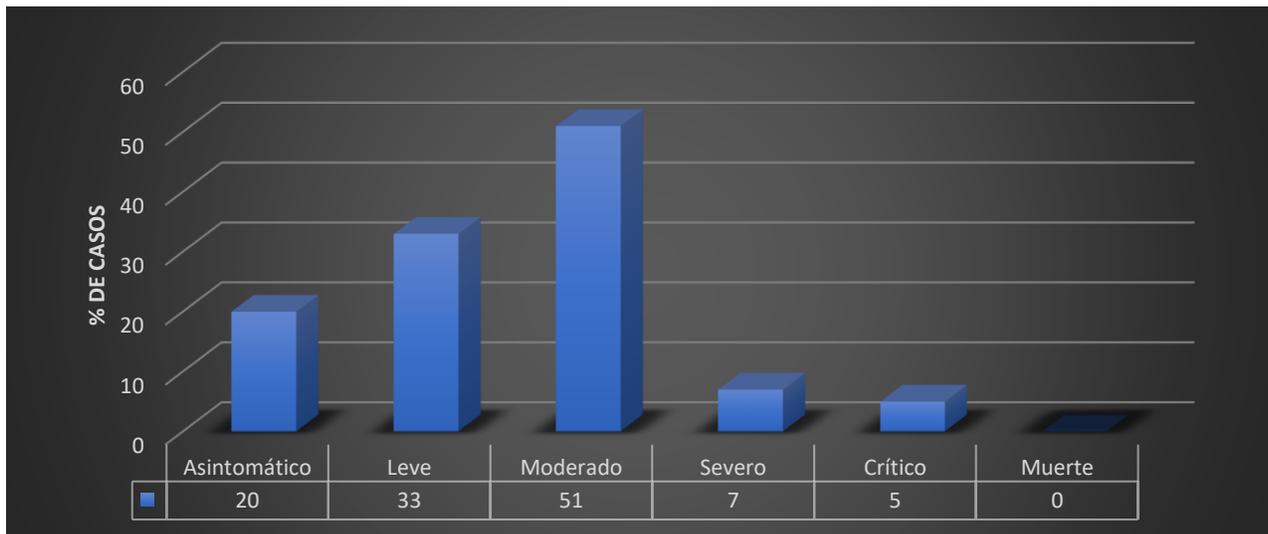


Nota: El 17% son pacientes <1 año, 24% son pacientes entre 1-5 años, 25% son pacientes de 6-10 años, 20% son niños entre 11-15 años y el 15% son de 15 años o más. Fuente: Dirección General de Epidemiología, México (2021).

No obstante, no todos los pacientes infantiles presentan la misma gravedad de la enfermedad, por lo que a continuación se citarán los datos proporcionados por parte del gobierno de la Ciudad de México de la clasificación que se le asigna a los pacientes infantiles conforme al grado de su sintomatología (**Gráfica 3**) (Dirección General de Epidemiología México, 2021).

Gráfica 3.

Clasificación de los pacientes según el grado de los síntomas presentados.

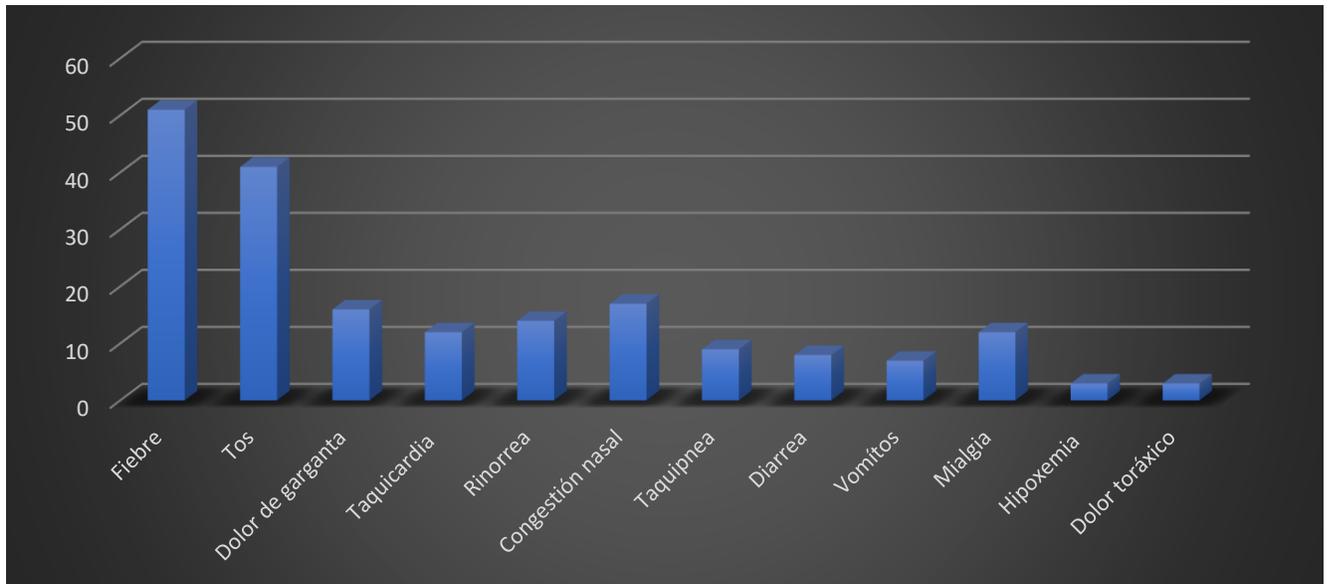


Nota: Porcentaje de pacientes infantiles que fueron clasificados dependiendo de la severidad de la infección, 20% son pacientes asintomáticos, 33% presentan síntomas leves, 51% presentan síntomas moderados, 7% son pacientes con síntomas severos, 5% son pacientes en estado crítico y 0% de los pacientes han fallecido. Fuente Dirección General de Epidemiología, México (2021).

Por otro lado, las manifestaciones clínicas más frecuentes en la población infantil infectada se presentan de la siguiente manera en la **gráfica 4**.

Gráfica 4.

Frecuencia de los síntomas presentes en los pacientes de entre <1 – 18 años en la población



Nota: Manifestaciones clínicas más frecuentes en la población infantil. El 51% de los pacientes presentaron fiebre, 41% tos, 16% dolor de garganta, 12% taquicardia, 14% rinorrea, 17% congestión nasal, 9% taquipnea, 8% diarrea, 7% vómitos, 12% mialgia o fatiga, 3% hipoxemia y 3% dolor torácico. Fuente Dirección General de Epidemiología, México (2021).

Se tiene la hipótesis, de que los niños tienen menos probabilidades de sucumbir ante la infección debido a que no presentan enfermedades subyacentes como diabetes, enfermedades cardiovasculares o hipertensión. Además de que la respuesta inmunológica innata va disminuyendo conforme a la edad, puede explicar la gran diferencia entre adultos y niños ante esta infección (Dirección General de Epidemiología México, 2021).

6.1.5 Signos y síntomas

La mayoría de los casos son leves o asintomáticos. Personas de cualquier edad que presenten los síntomas mencionados en la **tabla 1**, pueden ser considerados casos sospechosos. (Quiroz, C.

G., et al 2020; Gobierno de México-Instituto Nacional de Salud Pública, 2020; Gobierno de México- IMSS[a], 2021)

Tabla 1. Casos sospechosos

Se presentan los siguientes síntomas en los últimos 10 días (al menos uno de ellos)

Al menos acompañado de uno de los siguientes síntomas:		
• Tos		
• Fiebre		
• Dificultad para respirar (dato de gravedad)	Dolor en las articulaciones	Conjuntivitis
	Dolor muscular	Dolor de pecho
	Dolor de garganta	Odinofagia (dolor al tragar)
• Dolor de cabeza	Escurreniento nasal	Mialgias
	Escalofríos	Anosmia (pérdida del olfato)
	Disgeusia (cambio de percepción de los sabores)	

Se ha mencionado que el motivo de que se presenten casos asintomáticos es debido a la disminución en la carga viral, por lo que se pueden considerar casos sospechosos si el paciente ha mantenido contacto con algún familiar o persona infectada y días posteriores comienza a presentar algunos de los síntomas mencionados en la **Tabla 1**. Zou. L., y colaboradores (2020), describieron que personas sintomáticas poseen mayor carga viral, por lo que la presencia de síntomas y signos apenas perceptibles, son considerados casos leves o moderados, por lo que se consideran los síntomas presentados en la **Tabla 2** (Quiroz, C. G., et al 2020;

Gobierno de México-Instituto Nacional de Salud Pública, 2020; Gobierno de México- IMSS[a], 2021).

Tabla 2.

Casos leves a moderados

<ul style="list-style-type: none">• Dolor de cabeza• Faringalgia (dolor y/o irritación de la garganta)• Neumonía• Linfocitopenia (83.2 % de los casos)• Trombocitopenia (36.2 % de los casos)• Leucopenia (33.7% de los casos)• Aumento de la proteína C reactiva• Aceleraciones respiratorias repentinas originadas por la neumonía intersticial
--

Pacientes con una salud predispuesta por afecciones preexistentes como Diabetes, enfermedades cardiovasculares o hipertensión son aquellos que llegan a evolucionar a casos severos o inclusive llegar hasta la muerte, tal y como se menciona en la **Tabla 3**. No obstante, la edad también es un factor importante y los estados fisiológicos que son de cuidado como en el caso de las mujeres embarazadas, son potencialmente afectados por esta infección. (Quiroz, C.

G., et al 2020; Gobierno de México-Instituto Nacional de Salud Pública, 2020; Gobierno de México- IMSS[a], 2021)

Tabla 3.

Casos severos hasta causar la muerte

6.1.6 Diagnóstico

El diagnóstico de COVID-19 puede efectuarse mediante una combinación de información epidemiológica, signos clínicos, por medio de imagenología y pruebas de laboratorio, se resumen dichas técnicas a continuación. (Quiroz, C. G., et al 2020; Gobierno de México-Instituto Nacional de Salud Pública,

2020; Melián, A., et al 2020; Gobierno de México- IMSS[a], 2021)

6.1.6.1 Fase preanalítica: Información epidemiológica. Se obtiene durante el interrogatorio del paciente, obteniendo un historial clínico objetivo y específico para incluir o excluir como paciente sospechoso de COVID-19 y los puntos importantes son:

- Presentan signos y síntomas característicos
- Antecedentes de viajes a países con riesgo de transmisión local persistente
- Estuvo en contacto con pacientes diagnosticados con Covid-19 positivo

Esta información es relevante y nos permite determinar el tipo de exposición o el contacto que tuvo el paciente en los 10 días anteriores. Permite visualizar la efectividad de las medidas profilácticas indicadas por el sistema de salud (Quiroz, C. G., et al 2020; Gobierno de México-Instituto Nacional de Salud

Pública, 2020; Melián, A., et al 2020; Gobierno de México- IMSS[a], 2021)

6.1.6.2 Signos y síntomas. Principalmente, los signos y síntomas característicos son: *fiebre, tos seca y disnea*. Seguido de los síntomas ya mencionados en la **sección 6.1.5 signos y síntomas**, dependiendo de las características que presenten los pacientes como patologías preexistentes, edad y estado fisiológico. Otros signos característicos son:

- **CURB 65 > 2 puntos:** el CURB-65 es una evaluación de gravedad y pronóstico de pacientes con edad de 65 años o más y se denomina CURB por las siglas C=confusión, U=urea, R= respiración y Bp= sistólica ≤ 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg. Para evaluar la gravedad del paciente en la **tabla 4** se observa la puntuación de cada parámetro y en la **tabla 5** el manejo del paciente dependiendo de la puntuación (Quiroz, C. G., et al, 2020; Gobierno de México-Instituto Nacional de Salud Pública, 2020; Melían, A., et al 2020; IMSS 2020; Gobierno de México- IMSS[a], 2021)

Tabla 4.

Escala de gravedad y pronóstico CURB-65

Símbolo	Parámetro	Puntuación
C	Confusión	1
U	Urea > 7 mmol/L	1
R	Respiraciones por minuto ≥ 30	1
Bp	Sistólica ≤ 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg	1
65 años	Edad > 65 años	1

Tabla 5.

Manejo del paciente evaluado con la escala CURB-65

Puntuación CURB-65	Grupo de riesgo	Mortalidad a los 30 días	Manejo
0 – 1	1	1.5 %	Casa
2	2	9.2 %	Es probable que necesite admisión
3 – 5	3	22 %	Ingresar. Manejar como grave

- **Sepsis qSOFA > 2:** La sepsis es un síndrome complejo, difícil de diagnosticar y tratar, inducido por un proceso infeccioso, y que presenta una elevada morbimortalidad, especialmente cuando se asocia a disfunción orgánica y/o shock y no se trata de manera precoz. Su letalidad es del 10% y puede ir en aumento hasta un 40% cuando se produce shock séptico (Sánchez, A., et al 2018). En pacientes COVID, el virus puede acceder al tracto respiratorio a través de las membranas mucosas, especialmente en la nasal, orofaríngea y laríngea, y luego ingresa a los pulmones por continuidad, posteriormente ingresa a sangre desde los pulmones causando viremia y ataca a todos los órganos que expresen ECA2 (IMSS, 2020).

- **qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment o Evaluación secuencial rápida de la insuficiencia de órganos)** permite una rápida valoración del fracaso orgánico relacionado con la sepsis, la cual presta atención a tres indicadores en los pacientes con sospecha de sepsis: alteración del estado mental, frecuencia respiratoria aumentada y presión arterial disminuida por lo que los parámetros son los siguientes, presentados en la **Tabla 6.** (IMSS, 2020).

Tabla 6.

Escala SOFA (sepsis-related organ failure assessment)

	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FIO ₂ mmHg o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400, 221- 301	<300, 142- 220	<200, 67-141	<100 <67
Coagulación, plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado, bilirrubina mg/dL	<1.2	1.2 -1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular, tensión arterial	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5.1 – 15 o epinefrina a ≤ 0.1 o norepinefrina a ≤ 0.1	Dopamina a dosis de > 15 o epinefrina > 0.1 o norepinefrina a > 0.1

Sistema nervioso central, escala de Glasgow	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Renal	< 1.2	1.2 -1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9	>5.0
Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (ml/d)				<500	<200

Nota: PaO_2 : presión de oxígeno; FIO_2 : fracción de oxígeno inspirado; SaO_2 : saturación arterial de oxígeno periférico; PAM: presión arterial media; PaO_2/FIO_2 es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO_2 / FIO_2 . Los medicamentos mencionados son vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como $\mu g/Kg/min$) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg. Fuente: IMSS (2020)

- **Falla orgánica / choque:** debido a la presencia de viremia ocurre una insuficiencia orgánica múltiple y muerte (Quiroz, C. G., et al, 2020; Gobierno de México-Instituto Nacional de Salud Pública, 2020; Melían, A., et al 2020)

- **Saturación de $O_2 < 90\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg y $FR > 30$ x minuto:** debido a la tormenta de citoquinas, causa daño alveolar difuso en donde se nota la disminución en el transporte y presión de la oxigenación en el organismo (Quiroz, C. G., et al, 2020; Gobierno de México-Instituto Nacional de Salud Pública, 2020; Melían, A., et al 2020)

6.1.6.3 Definición de gravedad de la OMS para pacientes COVID-19 (OMS, 2020).

- Enfermedad crítica: se define a los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), septicemia, choque septicémico u otras afecciones que normalmente requerirían la administración de tratamientos de soporte vital, como la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o el tratamiento con vasopresores.
- Enfermedad grave: se define por la presencia de cualquiera de los siguientes:
 - Saturación de oxígeno $<90\%$ en las condiciones ambientales de la habitación.
 - Frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto en adultos y niños $>$ de 5 años; ≥ 60 respiraciones por minuto en niños <2 meses de edad; ≥ 50 en niños de 2 a 11 meses; y ≥ 40 en niños de 1 a 5 años.
 - Signos de grave dificultad respiratoria (uso de músculos accesorios, incapacidad para terminar las frases, y en los niños, tiraje intercostal muy pronunciado, gruñidos, cianosis central o en presencia de cualquier otro signo general de peligro.

6.1.6.4 Imagenología.

- **Radiografía de tórax:** se buscan ciertas características por radiografía, donde se pueden visualizar áreas focales de incremento de opacidad (Gobierno de México – Secretaría de Salud [b], 2020).
- **Rx Tx / TAC:** se buscan características típicas de TC de COVID-19, como observar vidrio deslustrado de distribución subpleural, asociado a engrosamiento de septos inter e intralobulillares en los casos moderados, y en los casos severos se observan áreas de vidrio deslustrado, con engrosamiento de septos intralobulillares, lo cual le confiere un aspecto en empedrado o “crazy paving”; también existen áreas focales de consolidación del espacio aéreo, los hallazgos predominan en lóbulos inferiores, ausencia de derrame pleural (Gobierno de México – Secretaría de Salud [b], 2020).

Imagen 7

Características típicas de TC en pacientes con enfermedad leve COVID-19



Nota: Se observa ventana de parénquima pulmonar, parches de vidrio deslustrado de distribución difusa. Fuente: Gobierno de México-IMSS, (2020)

Imagen 8

Características típicas de TC en pacientes con enfermedad moderada COVID-19



Nota: Se observa vidrio deslustrado de distribución subpleural, asociado a engrosamiento de septos inter e intralobulillares. Fuente: Gobierno de México-IMSS, (2020)

Imagen 9

Características típicas de TC en pacientes con enfermedad severa COVID-19



Nota: Se observan zonas engrosadas.
Fuente: Gobierno de México-IMSS, (2020)

Imagen 10

Características típicas de TC en pacientes con pulmones sanos



Nota: Imágenes obtenidas de Gobierno de México-IMSS, (2020)

6.1.6.5 Análisis de laboratorio. Permite valorar bioquímicamente el estado general del paciente y determinar cuáles serían los posibles biomarcadores que permitan dar un diagnóstico oportuno para pacientes COVID-19.

- Leucopenia o linfopenía: disminución de la respuesta inmunológica al virus.
- Incremento del tiempo de protrombina
- Incremento leve del dímero D: activación de coagulación sanguínea y/o coagulopatía diseminada.
- Incremento del lactato deshidrogenas (LDH)
- Transaminasemia
- Procalcitonina
- Elevación de la proteína C reactiva, CPK o mioglobina
- Determinación de marcadores inflamatorios (IL-6, ferritina, troponina, complementando con dímero D, proteína C reactiva y LDH)
- Trombocitopenia
- Elevación de enzimas hepáticas
- Alteración renal

6.1.6.6 Estudios moleculares. Detección del genoma viral mediante RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa acoplada a retro transcripción) y detección rápida del virus por presencia de antígenos virales.

6.1.7 Tratamientos

A continuación, se mostrarán los tratamientos implementados durante la pandemia de forma cronológica con el objetivo de visualizar la evolución de la eficacia de los medicamentos en contra de la infección.

Tabla 7.

Resumen cronológico de medicamentos implementados durante la pandemia causada por SARS-CoV-2.

Fecha de publicación online	Tratamiento	Observaciones
Diciembre del 2019	Lopinavir /ritonavir Interferón alfa	Tratamiento inicial manejado en Wuhan, China.
Mayo 2020		Tratamiento aun implementado en pediatría solo en casos graves (Merino, D., et al , 2021)
11 de marzo del 2020	La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote infeccioso por SARS-CoV-2 es considerado pandemia.	
Marzo del 2020	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona Lopinavir / Ritonavir Hidroxicloroquina Azitromicina Tocilizumab Plasma convaleciente 	Tratamiento implementado en el ensayo "RECOVERY" (por sus siglas en ingles Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY). Se establece como un ensayo clínico aleatorizado para probar potenciales tratamientos (Universidad de Oxford, 2020)
23 de Marzo del 2020	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxicloroquina Azitromicina 	Tratamiento implementado en pacientes octogenarios, dando como resultado una

	<ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir /Ritonavir • Tocilizumab 	mortalidad del 38.1% de los pacientes en España (Callejas, J. L., et al, 2020)
06 de Abril del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir / ritonavir • Ribavirina • Oseltamivir • Favipiravir • Arbidol • Darunavir / Cobicistat • Interferones • Cloroquina / hidroxiclороquina • Corticoesteroides • Oxigenoterapia • Reanimación con líquidos endovenosos (cristaloides) • Gammaglobulina • Plasma convaleciente • Tocilizumab 	La Universidad de Antioquia, Colombia, publica una síntesis rápida de tratamientos farmacológicos para tratar pacientes adultos con COVID-19 (Quiroz, C. G., et al 2020; Vélez, M., et al, 2020; Pareja, A., et al, 2020; Ballesteros, M. A., et al, 2020)
08 de Abril del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodaran 	Efectos adversos al administrar con cloroquina y lopinavir/ritonavir, se probó en algunos pacientes, pero no se tomó en cuenta para ensayos clínicos por sus efectos (Ballesteros, M. A., et al 2020)
Abril a Junio del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Arbidol • Remdesivir • Lopinavir / ritonavir • Favipiravir • Teicoplanina • Cloroquina / hidroxiclороquina • Hidroxiclороquina / 	Lista de fármacos con posibles efectos antivirales, principalmente los antiparasitarios. Se inicia la combinación de tratamientos a partir de este periodo (Quiroz, C. G., et al, 2020; Pareja, A., et al, 2020)

azitromicina		
	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroquina • Hidroxicloroquina • Azitromicina 	Se reporta aumento de riesgo por arritmias ventriculares a causa de la administración de estos fármacos (Medeiros, A., et al 2020; García, A, et al 2021)
26 de Mayo del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Metformina • Tiazolidinedionas • Pioglitazona * • Alogliptina • Linagliptina • Sitagliptina • Saxagliptina • Canagliflozina** • Depagliflozina** • Empagliflozina ** • Insulina 	<p>* Se ha reportado que este medicamento favorece la aparición de lesiones pulmonares</p> <p>** Se suspendió la administración de estos fármacos en pacientes COVID-19 (Alcocer, M. A., et al 2020)</p>
27 de Abril del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir • Cloroquina • Hidroxicloroquina • Lopinavir /ritonavir • Interferón beta 	Tratamientos contra la COVID-19 aceptados por la OMS, ensayo clínico bajo el nombre de “Ensayo SOLIDARIDAD” (Kupferschmidt, K., et al, 2020)
Junio del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir /ritonavir • Hidroxicloroquina • Cloroquina 	Da inicio a ensayos clínicos para comparar dos dosis diferentes y fue interrumpido de forma temprana por un aumento en la tasa de mortalidad. La OMS revoca el uso de la hidroxicloroquina y cloroquina con azitromicina o sin ella (Nadal, M., et al, 2021)
	<ul style="list-style-type: none"> • Ivermectina 	Inician estudios clínicos en Australia aprobado por la FDA con la finalidad de demostrar su efecto al inhibir la replicación viral. (Gobierno de México-IMSS [b], 2021)

11 de Julio del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir /ritonavir • Remdesivir • Hidroxicloroquina • Azitromicina • Interferón beta 1b • Corticoides • Tocilizumab • Siltuximab • Sirilumab • Baricitinib, fedratinib, sunitinib o erirlinitib • Anakinra • Ruxolitinid • Heparina, enoxaparina o bemiparina • Plasma convaleciente • Inmunoglobulina intravenosa 	<p>Revisión narrativa de los grupos de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis (GTEIS) y del grupo de trabajo de transfusiones hemoderivados (GTTH) (Díaz, E., et al, 2021)</p>
25 de Junio del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 	<p>Implementado para la reducción de la tormenta de liberación de citosinas (Gutiérrez, M., et al, 2020)</p>
Julio del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir • Corticoesteroides <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina • Cloroquina • Lopinavir / ritonavir • Favipiravir • Remdesivir • Darunavir • Interferones • Nitazoxanida 	<p>Se tienen los primeros casos exitosos con este tratamiento en conjunto. La comisión europea autoriza el Remdesivir como tratamiento para COVID (González, J. A., et al, 2020)</p> <hr/> <p>Se realizan valoraciones en el patrón de asociaciones observadas entre los distintos tratamientos intrahospitalarios administrados a 238 pacientes ingresados por COVID-19 y la mortalidad (Rivera, M., et al, 2020)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Ivermectina • Azitromicina • Corticoides • Inhibidores de IL-6 • Tocilizumab o Sarilumab • Baricitinib 	
17 de Julio del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra (inhibidor de IL-1) 	Se presenta el primer caso clínico de resistencia a este medicamento (Figuro, L., et al, 2020)
02 de Septiembre del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoesteroides 	La OMS publica una orientación para clínicos y responsables de la toma de decisiones sobre el uso de corticoesteroides para pacientes NO graves (OMS[a], 2020)
Julio – Octubre del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Interferón • Plasma convaleciente • Anticuerpos monoclonales • Favipiravir * • Vitamina D ** • Vitamina C** • Ivermectina *** • Colchicina **** • Sofosbuvir, dadatasvir y famotidina ***** • Infliximab, abatacept y cenicriviroc • Azitromicina y doxiciclina ***** • Heparina de bajo peso molecular • IECA (inhibidores de la enzima convertidora de 	<p>* Disponible en países asiáticos</p> <p>** Uso profiláctico</p> <p>*** Dio buenos resultados en altas concentraciones “<i>in vitro</i>”</p> <p>**** Ha generado interés, pero no ha sido probado</p> <p>***** Tiene datos clínicos insuficientes, no se tienen ensayos clínicos</p> <p>*****Se inicia ensayo clínico PRINCIPLE, tratamiento domiciliario</p> <p>***** Se suspende la administración de la prednisona en pacientes COVID al poco tiempo (Nadal, M., et al, 2021)</p>

	<p>angiotensina)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARA II (antagonista de los receptores de angiotensina II) • Clozapina • Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo II • Inmunosupresores <p>*****</p> <p>Estatinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos nebulizadores • Anticonceptivos 	
27 de Agosto del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de ACE-II • ARA II • Hidroxicloroquina 	Se reportan datos preocupantes ante estos tratamientos por inducir un aumento en la producción de receptores ACE II (Di Tano, G., et al, 2020)
02 de Octubre del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Heparina sódica de bajo peso molecular 	No se detectan hasta el momento interacciones farmacológicas con tratamientos COVID, ni con otros anticoagulantes (Scatularo, C. E., et al, 2020)
Noviembre – Diciembre del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma convaleciente 	Se hace mención de que este tratamiento es implementado cuando no se tienen otras opciones de tratamiento (Trejo, L. E., et al, 2020)
24 de Diciembre del 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos antirreceptores de IL-6 	Posible polimorfismo genético IL-6 predispone a la neumonía por COVID-19 (Syambani, Z., et al, 2020)
Enero del 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir / Ritonavir* • Hidroxicloroquina / cloroquina* • Remdesivir** • Tocilizumab 	<p>* Se discontinua el uso de estos medicamentos por su ineffectividad</p> <p>** Es el único tratamiento autorizado en Europa</p> <p>*** Es el único que ha constatado la</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Dexametazona*** • Profilaxis antitrombótica **** • Corticoides • Inhibidores de la vía interleucina 	<p>reducción de la mortalidad</p> <p>**** La profilaxis antitrombótica es solo para pacientes que no tengan contraindicaciones</p> <p>(Nadal, M., et al, 2021)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Antipiréticos • AINES 	<p>Se tienen evidencias de que los AINES, empeoraban los síntomas por COVID-19</p> <p>(Nadal, M., et al, 2021)</p>
18 de Enero del 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Oxígeno nasal de alto flujo (HFNO) • Ventilación invasiva (VNI) 	<p>Estudio registrado en PROSPERO, indica que no se encontró beneficio en el uso de HFNO para disminuir la tasa de mortalidad en el área de urgencias (González, A., et al, 2021)</p>

6.2 Medicamentos implementados a pacientes con diagnóstico positivo de COVID-19 establecido por las organizaciones mundiales.

La repentina aparición de la enfermedad por SARS-CoV-2 a finales del 2019, puso a los gobiernos de todo el mundo en búsqueda de tratamientos que permitieran controlar o mitigar los signos y síntomas que presentaban los pacientes, sin embargo, la preocupación de observar cómo se expandía esta infección con gran rapidez, hizo caer en cuenta a todos los expertos la falta de medidas de prevención y tratamiento para combatir esta pandemia.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por SARS-CoV-2, se caracteriza por cuadros respiratorios de sintomatología variada que puede causar desde manifestaciones leves (sin repercusiones en el infectado), hasta cuadros más graves que comprometen sistemas vitales, e inclusive causan la muerte. Es por ello, que debido a que la mayoría de la población mundial ya presentaba patologías crónicas preexistentes tales como inmunosupresión, diabetes, hipertensión y/o padecimientos cardiacos no permitían que los tratamientos fueran equitativos para la población en general, dando como resultado, la implementación de un sinfín de medicamentos tales como: antiinflamatorios corticoesteroides, antivirales, antiparasitarios, antibióticos, anticuerpos monoclonales e inhibidores selectivos, y por otro lado existen varios estudios clínicos en proceso que están en evaluación de otros tratamientos prometedores tales como el ensayo clínico “RECOVERY” en Reino Unido o el ensayo global “SOLIDARIDAD” dirigido por la OMS (Merino, D., et al 2021; Callejas, J. L., et al., 2020; Ballesteros, M. A., et al., 2020; Medeiros, A., et al., 2020).

Por lo anterior, se muestra a continuación la diversidad de tratamientos implementados durante esta pandemia y su evolución conforme se administraron y se suspendieron debido a efectos colaterales o por su ineffectividad. Las fechas en la lista son consideradas principalmente a partir de las fechas de publicación de dichos artículos, por lo que desde esa fecha se puede considerar el dar a conocer a nivel global los resultados de cada uno de los ensayos que a continuación se mencionan.

Conforme se fueron recopilando los resultados de cada uno de los tratamientos se obtuvo una gran base de datos con suficientes evidencias científicas que permitieron establecer la eficacia o la ineffectividad de cada uno de los medicamentos y ha llevado al empleo de diferentes pautas

terapéuticas y modificaciones rápidas de los protocolos, no obstante, esto no implica que se tenga una terapia definitiva o la cura para esta pandemia, sin embargo, se trata de mantener lo más actualizado cada uno de los efectos de los medicamentos y sus posibles mecanismos de acción ante SARS-CoV-2.

Se cree que dos procesos principales impulsan la patogenia de COVID-19. Al principio del curso clínico, la enfermedad es impulsada principalmente por la replicación del SARS-CoV-2. Más adelante en el curso clínico, la enfermedad parece estar impulsada por una respuesta inmunitaria y posteriormente una respuesta inflamatoria desregulada ante SARS-CoV-2 que conduce a daño tisular. Con base en este conocimiento, se anticipa que las terapias antivirales tendrían el mayor efecto al principio del curso de la enfermedad, mientras que las terapias inmunosupresoras / antiinflamatorias probablemente sean más beneficiosas en las últimas etapas de COVID-19. A continuación, se muestra un resumen de cada uno de los grupos de medicamentos con efectos antivirales más usados en los tratamientos para pacientes COVID y sus mecanismos de acción.

6.2.1 Antivirales

6.2.1.1 Lopinavir / Ritonavir. Antirretroviral, inhibidor de proteasa (anti-VIH).

Este medicamento es un inhibidor de las proteasas virales empleado como tratamiento para controlar la infección por el virus de VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) (Ministerio de sanidad política social e igualdad, 2021). Sin embargo, se descubrió que presentaba una actividad *in vitro* ante el virus de SARS-CoV-1, causante en 2003 del síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SARS) y también presentando actividad contra el coronavirus causante del MERS-CoV que se presentó en el año del 2012 (Diaz, E., et al, 2021)

Su mecanismo de acción ante el VIH-1, se presenta por una coformulación de lopinavir y ritonavir. El componente lopinavir se une al sitio de actividad de la proteasa de VIH-1 e inhibe la escisión de los precursores de la poliproteína Gap-Pol viral en proteínas funcionales individuales necesarias para el VIH infeccioso. Esto da como resultado la formación de partículas virales inmaduras y no infecciosas. El componente ritonavir inhibe el metabolismo CYP3A de lopinavir, lo que permite un aumento de los niveles plasmáticos de lopinavir, sin embargo, este hecho puede ocasionar alguna toxicidad medicamentosa dentro de las unidades de cuidado intensivo (Access Pharmacy)

Existen reportes de que Lopinavir/Ritonavir presenta un mecanismo de acción ante los coronavirus, se reportó inicialmente en ensayos *in vivo* utilizando modelos animales (primates no humanos) como supresores de la carga viral, posteriormente, se estudió en pacientes con infección por SARS y MERS demostrando resultados favorables (Moneriz, C., et al., 2020)

Actualmente, para tratar con la pandemia que vivimos actualmente (COVID-19), se realizaron estudios *in silico* (hecho a computadora o vía simulación computacional), lo cual demostró una óptima capacidad de inhibición de la proteasa tipo 3C del coronavirus o llamada también proteasa principal de coronavirus (Mpro, 3CLpro o PLpro). Esta enzima es una cisteína-proteasa homodimérica, la que escinde las poliproteínas en polipéptidos individuales que son necesarios para la replicación y transcripción del SARS-Cov-2. Después de la traducción del ARN mensajero para producir las poliproteínas, la proteasa 3C se auto escinde para convertirse en una enzima madura que hidroliza otras proteínas no estructurales restantes. La

proteasa tipo 3C del coronavirus desempeña un papel central en el ciclo de replicación viral y es un objetivo atractivo contra el virus del SARS humano (Moneriz, C., et al., 2020)

Se tienen reportes de que el primer tratamiento implementado en la zona cero (Wuhan, China), fue lopinavir /ritonavir, el autor Bin Cao y colaboradores en 2020, concluyeron que no existía una disminución de la carga viral en los pacientes tratados con ambos compuestos, sin embargo, presentaban problemas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos y diarrea y una hiperlipidemia, también presentaron una pancreatitis o una prolongación del QT durante su tratamiento; por otro lado otro estudio de casos en Taiwán por Chien Yu y colaboradores, en 2020, también observaron que no se reducía el tiempo de eliminación de SARS-CoV-2 en pacientes con neumonía leve. Sin embargo, también existen reportes en donde se mencionan que luego de la administración de los compuestos (Lopinavir 200mg/ Ritonavir 50mg por vía oral) disminuía la carga viral en pacientes en donde los títulos séricos eran indetectables (Moneriz, C., et al., 2020; Bin, C., et al., 2020; Chien- Yu, C., et al, 2020)

A pesar de que en el periodo de abril- mayo del 2020, ya se tenía evidencia de la ineficacia del tratamiento con lopinavir / ritonavir debido a que no se mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la mortalidad respecto a quienes no recibieron este tratamiento; en Italia, en junio del 2020, se mantenía como tratamiento en pacientes COVID con menos gravedad de la enfermedad (Moneriz, C, et al, 2020; Instituto de efectividad clínica y sanitaria, 2020; Scavone, C., et al., 2020)

6.2.1.2 Ribavirina. Análogo de nucleósido que inhibe la RNA polimerasa viral e inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa.

La Ribavirina es una molécula análoga del nucleósido guanosina y es conocida también con el nombre de Virazole o 1-f8-D-Ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Posee una capacidad antiviral contra virus ARN y DNA (Moneriz, C., et al, 2020; Ramírez, G., et al, 2019). Desde su descubrimiento en 1972, se diseñó como agente de amplio espectro “*in vitro*” sobre virus de DNA (virus herpes 1 y 2, citomegalovirus murino, virus vacunal y adenovirus tipo 3) y con virus de RNA (virus similar a la rabia, virus responsable de mixoma, virus de Parainfluenza tipo 1 y 3, gripe A y B, rinovirus 1A, 13 y 56, Coxsackie B, Poliovirus tipo 2, virus de la estomatitis vesicular y semliki Forest), sin embargo, con el paso de los años se ha demostrado una gran efectividad en contra del

virus de la Hepatitis C (VHC), siendo casi exclusivo su administración para el tratamiento de esta infección (Ramírez, G., et al., 2019).

Su fundamento para ser administrado en esta pandemia (COVID-19), es que tiene experiencias clínicas contra SARS y MERS. Tanto en el 2003 como en el 2012, se administró en conjunto con otros fármacos, presentando beneficios parciales sobre todo en pacientes en fase inicial de la enfermedad. Aunque se tienen registros de su uso para tratar infecciones virales de la familia Coronaviridae, no se implementaron estudios clínicos de gran envergadura para establecer su utilidad terapéutica. Sin embargo, en Canadá, se realizó una cohorte de 110 pacientes tratados con ribavirina reportando reacciones adversas como anemia hemolítica, hipocalcemia, hipomagnesemia, que empeoraron el estado de salud en las personas afectadas, por lo que se surgió un mayor seguimiento a corto y largo plazo posterior a su administración (Moneriz, C., et al, 2020).

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción para este fármaco, y se enlistan a continuación (Ramírez, G., et al., 2019).

1. La ribavirina interfiere en la síntesis *de Novo* de los derivados de guanosina, especialmente de Guanosín trifosfato (GTP). La inosina monofosfato deshidrogenasa cataliza la formación de xantina monofosfato a partir de la inosina monofosfato, para posteriormente continuar la vía de síntesis de los derivados de la guanosina. La ribavirina monofosfato es capaz de inhibir de forma competitiva y potente de dichas enzimas, disminuyendo las reservas de estos nucleótidos o nucleósidos dentro de las células tratadas.

2. Se sugiere una actividad inmunomoduladora, indicando que la ribavirina pudiera aumentar la actividad de los linfocitos T y especialmente de los linfocitos Th. Esta hipótesis se basa en la observación de que durante el tratamiento con Ribavirina en pacientes con VHC podía disminuir la citólisis sin modificar la carga viral circulante; por lo tanto, no tendría un efecto exclusivamente antiviral. Se realizaron observaciones de que un enantiómero de la Ribavirina (Levovirina) no presenta actividad antiviral directa siendo capaz también de producir una inducción de la respuesta Th1 en el modelo murino. Sin embargo, el efecto inmunomodulador no se ha podido reconocer *in vivo*, incluso en modelos matemáticos diseñados al respecto se concluye que el efecto se basa en actividad antiviral directa.

3. Inhibición directa de la polimerasa. El principal metabolito intracelular de la ribavirina es el ribavirín trifosfato (RTP). De esta forma, podría ser un inhibidor competitivo de otras bases nitrogenadas similares, como adenosín trifosfato (ATP) o GTP.

4. Se propone un mecanismo de mutagénesis. Dada la administración de ribavirina a la similitud estructural, la incorporación de la ribavirina en la cadena de RNA sería posible y produciría virus con mutaciones durante su replicación. De igual forma alteraría la cadena original sustituyendo una GTP por RTP (ribavirín trifosfato), sino que la unión a las bases complementarias citidina y timidina (o uracilo) tienen la misma eficacia, esto se debe a la disposición espacial y a la flexibilidad en la rotación de un grupo carboxamida. El efecto mutagénico de la ribavirina se ha demostrado en estudios con Poliovirus, virus boca-mano-pie, West Nile y hantavirus.

Sin embargo, a pesar de que se presentan diferentes mecanismos de acción, en estudios recientes de acoplamiento molecular demostró que este compuesto puede unirse fuertemente al complejo RdRp (RNA- dependant RNA polymerase) de SARS-CoV-2, inhibiendo la replicación viral (Ramírez, G., et al, 2019)

La administración de la ribavirina debe ser completamente vigilada, la administración oral de 800 a 1000 mg/día se ha asociado con toxicidad hematopoyética reversible, durante los ensayos se administraban cápsulas de 1200 mg el día 1, seguidas de dosis de 800 mg/día, durante 5 días, sin embargo, no se han observado los mismos efectos cuando se administra en aerosol. Los trabajadores de la salud expuestos al fármaco han experimentado una toxicidad menor, por lo que se afirma que tiene efectos mutagénicos, teratogénicos y embriotóxicos (Baden, L., 2021; Alpay. A; 2021).

6.2.1.3 Oseltamivir. Inhibidor de la neuramidasa

El oseltamivir es un inhibidor de la neuraminidasa que inhibe selectivamente las neuraminidasas del virus de la influenza. Es un medicamento aprobado para el tratamiento de la influenza, por lo que no tiene la capacidad de actuar en contra de SARS-CoV-2 de forma *in vitro*, por lo que no existe alguna información documentada al respecto (Sanders, J. M, et al., 2020; VADEMECUM [h], 2016).

A inicios del brote de SARS-CoV-2 en China, se contempló que la causa era un brote de Influenza en la temporada alta, por lo que gran porcentaje de los pacientes recibieron una terapia empírica con oseltamivir hasta el descubrimiento de SARS-CoV-2 (Sanders, J. M., et al., 2020). Varios de los ensayos clínicos iniciales incluyeron oseltamivir como propuesta terapéutica, considerando que este medicamento es un antiviral de primera línea en hospitales de atención primaria, Qi Tan y colaboradores en 2020 evaluaron su efectividad utilizando diferentes métodos que se enlistan a continuación:

- Utilizaron el modelo suizo para construir la estructura del dominio de unión de ARN-terminal (NRBD) de la nucleoproteína, la proteína similar a la papaína (PLpro) y la RNA polimerasa dirigida por RNA (RdRp).
- Se realizó en el programa TM-align, una comparación de las estructuras de las proteínas virales con la estructura de la neuraminidasa de la influenza A.
- Se utilizó el acoplamiento molecular para analizar la posibilidad teórica de una unión efectiva del oseltamivir con los centros activos de las proteínas virales.
- Se utilizó un estudio *in vitro* para evaluar la eficacia antiviral del oseltamivir contra el SARS-CoV-2.
- Mediante el análisis de casos clínicos, se evaluaron estadísticamente si el historial de uso de oseltamivir influyó en la progresión de la enfermedad.

Los autores Qi Tan y colaboradores (2020), obtuvieron con éxito las estructuras de NRBD, PLpro y RdRp, posteriormente obtuvieron datos de TM-align, en donde sugieren similitud entre las estructuras propuestas (NRBD, PLpro y RdRp con la neuraminidasa de la influenza A). También se encontró que el centro activo de 3CLpro es similar al centro activo de la neuraminidasa de la influenza A y que de igual forma se presentaron datos favorables en el acoplamiento molecular del ácido carboxílico de oseltamivir con el sitio activo de 3CLpro, sin embargo, su efecto inhibitorio no fue favorable.

Conforme analizaron los datos obtenidos de los casos clínicos y los datos obtenidos durante su investigación, concluyeron que realmente el oseltamivir no era adecuado para el tratamiento del COVID-19, puesto que no presentaba efectos beneficiosos en pacientes que estaban en curso con la infección (Qi, T., et al, 2020)

6.2.1.4 Favipiravir. Antiviral, inhibidor de la RNA polimerasa dependiente de RNA.

El medicamento Favipiravir, anteriormente conocido como T-705, es un antiviral desarrollado en Japón derivado de pirazinacarboxamida. Es un profármaco (sustancia biológicamente inactiva que es metabolizada en el organismo a una sustancia activa) que inhibe la RNA polimerasa dependiente de la RNA (RdRp), que se convierte en una forma fosforribosilada activa (ribofuranoil-5'-trifosfato de favipiravir o Favipiravir-RTP) en las células y se conocen como sustrato para la RNA-polimerasa viral logrando inhibir la actividad de la RNA polimerasa (Sanders, J. M., et al, 2020; Pareja, A., et al, 2020). Presenta actividad en contra de: influenza, el virus del Nilo Occidental, virus de fiebre amarilla, el virus de la fiebre aftosa, flavovirus, arenavirus, bunyavirus y alfavirus (Qahtani, M., et al, 2020).

Desde el 14 de mayo del 2020 hasta el 14 de mayo del 2021, los autores Manfar Al Qahtani y Sawsan Saeed (2020) en Irlanda implementaron un ensayo clínico "Favipiravir vs hidroxiclороquina vs control en covid-19" con el objetivo de comparar tres opciones de tratamiento: hidroxiclороquina, Favipiravir y atención estándar (sin tratamiento específico para SARS-COV-2) únicamente en pacientes sintomáticos. Puesto que su modo de acción es mediante la inhibición de la RNA polimerasa dependiente de RNA viral, en febrero del 2020, el fármaco se utilizó para la enfermedad COVID-19 en China y se declaró eficaz en el tratamiento, y un informe publicado que comparaba Favipiravir con lopinavir/ritonavir sugirió que Favipiravir era superior para la prevención de la progresión de la enfermedad y la eliminación viral (Qahtani, M., et al, 2020).

A principios de la pandemia (COVID-19), se tenían datos de tener una acción favorable ante virus RNA, por lo que se determinó de forma *in vitro* la CE50 (concentración media efectiva) de favipiravir contra SARS-CoV-2 con un valor de 61.88µM/L en células Vero E6 (Sanders, J. M., et al, 2020). A partir de este dato, se iniciaron estudios donde los resultados preliminares permitían ver que la acción antiviral de la favipiravir contra otros tratamientos tales como lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina y Arbidol, presentaron diferencias de recuperación en cada uno de los tratamientos y principalmente la eficacia de la favipiravir sin observar reacciones adversas significativas en comparación con los demás medicamentos (Pareja, A., et al, 2020; Qahtani, M., 2020).

En pacientes hospitalizados que tomaron este medicamento como parte de su tratamiento, se observó un aclaramiento viral en el 5to día, los pacientes presentaron una disminución de la

fiebre en los días 3 o 4 y se observó una mejoría clínica notable por lo que se tenía la alta hospitalaria en el día 10 u 11, sin embargo, se tienen registro de tasas altas de hiperuricemia (elevación de ácido úrico en la sangre, > 7mg/dL) durante la aplicación del tratamiento, aumento en la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, disminución en las náuseas y vómito, y en cuanto a la mortalidad no hubo una diferencia significativa (Dang, T. H., et al, 2022).

En otras publicaciones también se hace referencia a los posibles efectos secundarios hepatológicos, inclusive en la aplicación de los ensayos clínicos hacen referencia y consideran dicho efecto en los pacientes, por ejemplo, en estudios de doble ciego en pacientes con enfermedad leve por coronavirus se les administró favipiravir en 1800 mg (9 tabletas) por vía oral dos veces al día durante un día, seguido de 800 mg (4 tabletas) dos veces al día y el máximo de días de terapia es de 7-14 días, cuando el paciente presentaba eventos adversos relacionados con daño hepático de grado ≥ 3 , la dosis se reducía a 60 mg dos veces al día, por lo que quedaba a discreción del investigador realizar o no una reducción de la dosis en función de cómo el sujeto se beneficiaría del tratamiento, sin embargo, si el paciente presentaba nuevamente efectos adversos relacionados con daño hepático de grado ≥ 3 después de la reducción de la dosis se suspendía por completo el tratamiento (Rizzardini, G., 2020; Bosaeed, M., et al, 2021).

En consecuencia, la mayoría de los ensayos clínicos que tuvieron interés en probar los efectos del Favipiravir, consideraron las mismas concentraciones del medicamento al iniciar el tratamiento al igual que el de los días posteriores, en la plataforma de clinicaltrials.gov se tienen al menos 65 ensayos registrados y menos del 10% de ellos fueron concluidos, algunos otros fueron abandonados y han pasado su fecha de finalización y no han sido verificados al menos en 2 años, por lo que se puede concluir que este tratamiento no es efectivo.

6.2.1.5 Arbidol. Antiviral de amplio espectro

El fármaco Arbidol es también conocido como Umifenovir, es un antiviral de amplio espectro con actividad demostrada contra varios virus tales como el virus de la influenza A, B y C (especialmente H1N1, H2N2 y H3N3) y de forma *in vitro* contra los virus que ocasionan infecciones respiratorias en humanos, de igual forma presenta un efecto inhibitor frente al virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), virus Chikungunya (CHIKV), reovirus, virus Hantaan y virus de Coxsackie B5 (Yueping, L., et al., 2020).

Es una pequeña molécula derivada del indol, que tiene un efecto inhibitor en la fusión de membrana de una célula blanco y el virus, por mencionar un ejemplo; el Arbidol es un inhibidor de la hemaglutinina que puede bloquear eficazmente la fusión del virus de la influenza con la célula huésped, también puede inducir al sistema inmunológico a producir interferón endógeno contra la replicación del virus, mejora la función fagocítica de los macrófagos y activar las células “Natural killer” (NK) (Yueping, L., et al., 2020).

Este es un tratamiento utilizado para tratar infecciones por influenza en Rusia y en China, y a inicios de la pandemia de COVID-19, se consideró como tratamiento en China obteniendo buenos resultados preliminares. No ha sido posible implementarlo en otros países puesto que la FDA (Food and Drug administration) en Estados Unidos (EE. UU) no ha aprobado su venta y administración (Moneriz, C., et al, 2020), no obstante, se tienen registro de ensayos clínicos que implementan dicho tratamiento en comparación con lopinavir/ritonavir y grupos control (sin tratamiento farmacológico, solo de soporte) en donde se registra que no existe un cambio significativo en la recuperación de los pacientes, es decir, pacientes que mantuvieron un tratamiento con lopinavir/ritonavir presentaron una recuperación en promedio de 9 días, los pacientes con tratamiento de Arbidol en 9.1 días y el grupo control en 9.3 días. Esta situación era corroborada al dar como resultado negativo del ácido ribonucleico del SARS-CoV-2 (Yueping, L., et al, 2020; Blaising, J., et al, 2014).

Por otro lado, en China se obtuvieron datos satisfactorios como tratamiento para SARS-CoV-2 en pruebas *in vitro*, en donde se obtuvieron rangos de concentración efectivas de entre 10-30 μM de la molécula. A partir de estos datos en China, el autor Wang y sus colaboradores (2020) dieron inicio a un ensayo clínico aleatorizado obteniendo como datos una mejoría en la tasa de altas de pacientes y se logró una reducción en la mortalidad de los pacientes (Pareja, A., et al, 2020; Blaising, J., et al, 2014).

Se tiene como antecedente, que fue utilizado en el 2008 contra SARS-CoV mostrando un efecto antiviral directo en la replicación viral temprana en cultivos celulares para SARS-CoV, se ha mencionado que el posible mecanismo para los coronavirus es que afecta la proteína S del virus siendo un modificador del medio extracelular, no obstante, los ensayos clínicos han demostrado que no existe un cambio significativo al implementar este medicamento. (Moneriz, C., et al, 2020; Blaising, J., et al, 2014).

6.2.1.6 Remdesivir (tratamiento aprobado por la FDA). Antiviral de acción directa, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido y nucleótidos.

El remdesivir es un profármaco (sustancia biológicamente inactiva que es metabolizada en el organismo a una sustancia activa) análogo de la adenosina, con capacidad de interferir en la polimerasa NSP12 de forma *in vitro* (Pareja y Luque, 2020). Es metabolizado dentro de la célula huésped para formar un nucleósido trifosfato farmacológicamente activo. Al ser un análogo de trifosfato de adenosina (ATP), el trifosfato de remdesivir (conocido como GS-5734 en su forma activa) compite con el sustrato de ATP natural por la integración en las cadenas de RNA viral naciente por la RNA polimerasa dependiente de la RNA. Cuando la molécula de remdesivir se ha incorporado por error a la cadena y a su vez, se añaden un pequeño número de nucleótidos subsecuentes (normalmente tres en los coronavirus), se interrumpe la síntesis de RNA (Lamb, Y. N., 2020).

El remdesivir fue anteriormente desarrollado como tratamiento de la enfermedad por el virus del Ébola a raíz del brote en 2014-2016 en África occidental. Si bien fue un agente terapéutico prometedor para la enfermedad por el virus del Ébola en estudios preclínicos, los anticuerpos monoclonales superaron al remdesivir en un ensayo clínico de fase III, por lo que ya no se está aplicando en esta indicación.

Actualmente, el remdesivir ha sido reconocido como un antiviral prometedor contra una amplia gama de infecciones por virus ARN (incluidos SARS-CoV y MERS-CoV) en cultivos celulares, ratones y modelos primates no humanos, en las primeras cohortes en pacientes hospitalizados y tratados con remdesivir, se obtuvo una mejoría del 68% de los pacientes tratados, por lo que se ha tenido una mejoría eficaz en comparación con otros tratamientos (Pareja, A., et al, 2020). Posterior a la obtención de datos prometedores, la evaluación de fase III de remdesivir para el tratamiento de COVID-19, comenzó a principios del 2020 por lo que se obtuvieron resultados prometedores. Para finales de mayo del 2020, en Taiwán se aprobó el uso de Remdesivir en pacientes graves, seguidos de la Unión Europea (UE), Canadá y Estados Unidos (EE. UU), aunque este último ya tenía un permiso de emergencia para su uso en pacientes desde el 1ro de mayo del 2020 y para el 7 de mayo del mismo año se le otorgó una autorización especial para su uso de emergencia en Japón. A partir de junio-julio, se dieron aprobaciones de uso de emergencia del remdesivir en el resto de países al igual que la producción de varias formulaciones genéricas de remdesivir (Lamb, Y. N., 2020).

Desde el 22 de octubre del 2020, la administración de alimentos y medicamentos de los EE. UU (FDA) aprobó el medicamento antiviral Veklury (remdesivir) para su uso en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores y que pesen al menos 40 kilogramos para su tratamiento contra SARS-CoV-2. Sin embargo, esta aprobación no incluye a toda la población que se ha autorizado Veklury (remdesivir) bajo la autorización de uso de emergencia (EUA) (FDA[e], 2020).

A partir de estas indicaciones, considerando la edad y el peso, se adicionaba que los pacientes debían requerir oxígeno suplementario para ser administrada, sin embargo, no se ha tenido muy en claro y establecido la seguridad y eficacia de remdesivir en pacientes pediátricos <12 años y que pesen < 40 kg (Lamb, N. Y., 2020). Su administración fue por vía intravenosa y está disponible como solución y/o polvo liofilizado para perfusión durante 30-120 min, la pauta posológica recomendada es una dosis de carga única de 200 mg el día uno y 100 mg administrados una vez al día desde el día 2 en adelante, para una duración total del tratamiento de 5 a 10 días. Antes de iniciar el tratamiento, se debe determinar la función hepática y renal del paciente, ya que el remdesivir no debe usarse en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de <30 ml/min o en pacientes con alanina-aminotransferasa (ALT) ≥ 5 veces la límite superior de lo normal (LSN), también cabe recalcar que existen algunos fármacos que no son adecuados para la coadministración con remdesivir como lo son: fosfato de cloroquina y sulfato de hidroxiclороquina (Moneriz, C., et al 2020).

Finalmente, cabe destacar que, para implementar este tratamiento, es necesario determinar la funcionalidad hepática y renal del paciente, de igual manera es posible que se presenten efectos secundarios tales como aumento en los niveles de transaminasas, especialmente en embarazadas por lo que es motivo para suspender el tratamiento (Reddy, O. S., et al, 2021).

6.2.1.7 Darunavir / Cobicistat. Antirretroviral, inhibidor de la proteasa / inhibidor selectivo de CYP3A.

Darunavir es un inhibidor de proteasa no peptídico de segunda generación eficaz contra el VIH-1. Inhibe la dimerización y la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1, inhibiendo selectivamente la división de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células

infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas. Tiene una estructura química que mejora la afinidad de unión y reduce la tasa de disociación, lo que lo hace más potente que los otros inhibidores de proteasa (VADEMECUM [a], 2016; VADECUM [c], 2020; Singh, T. U., et al, 2020). Darunavir, es un medicamento que se absorbe rápidamente después de la administración oral y tiene una vida media de eliminación terminal de 15 horas. Aproximadamente el 95% del fármaco se une a proteínas plasmáticas y es metabolizado exclusivamente por CYP3A4, por lo que la administración en conjunto de ritonavir o Cobicistat en pequeñas dosis, permiten la inhibición de la enzima CYP3A4 (Singh, T. U., et al, 2020; VADEMECUM [a], 2016).

In silico, Darunavir se identificó como uno de los éxitos prometedores para la inhibición de proteasas de tipo quimotripsina del SARS-CoV-2, sin embargo, los resultados obtenidos del análisis estructural no muestran unión entre la molécula de Darunavir y la proteasa de SARS-CoV-2 (Singh, T. U., et al, 2020).

Los investigadores indagaron más para determinar su efectividad como posible tratamiento, por lo que, en Shanghái, se realizó una prueba de detección de fármacos *in silico* y de actividad enzimática en donde se revelaron 30 agentes con actividad antiviral potencial contra SARS-COV-2 en donde se encuentra incluido Darunavir (Singh, T. U., et al, 2020)

En investigaciones *in vitro*, se descubrió que la concentración ideal que permite inhibir la replicación del virus SARS-CoV-2 es de 300 μ M y posteriormente, en pacientes se utilizó darunavir comprimido de 600 mg cada 12 horas junto con otros fármacos antivirales y terapia de apoyo en el tratamiento de pacientes (Singh, T. U., et al, 2020). Se finalizó la administración de darunavir a los pacientes, puesto que hubo una correlación entre el uso de darunavir y la presencia de un aumento en infartos al miocardio en pacientes con SARS-CoV-2 y VIH, concluyendo que debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes (Singh, T. U., et al, 2020).

6.2.1.8 Sofosbuvir. Inhibidor de la polimerasa NS5B eficaz contra el virus de la hepatitis C.

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico (que presenta efecto ante todos los genotipos) y es el único representante de la familia de inhibidores de la polimerasa NS5B análogos de nucleósidos. Es un profármaco nucleotídico implementado como tratamiento de la hepatitis C

crónica (HCC) en adultos, que al ser administrado sufre un metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203) que puede ser incorporado al RNA del VHC por la polimerasa NS5B actuando como terminador de cadena

(Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía, 2015; Andrey, C. H., 2017)

En junio del 2020, el doctor Antonio Lazcano y su equipo de la Facultad de Ciencias de la UNAM, reportaron la posibilidad de utilizar el Sofosbuvir como alternativa para tratar la epidemia de SARS-CoV-2. Se basa en el efecto inhibitor que se puede lograr en la proteína más altamente conservada de todos los virus de RNA, denominado “RNA polimerasa dependiente de RNA” (RdRp) (Jácome, R., et al., 2020).

La replicación de SARS-CoV-2 da origen a múltiples subunidades y el dominio de la polimerasa NSP12 tiene una característica muy peculiar, tiene una forma parecida a la mano derecha debido a cómo lo conforman los subdominios siendo denominados dedos, pulgar y palma en conjunto con seis motivos estructurales conservados (Jácome, R., et al., 2020)

El doctor Lazcano (2020), realizó *in silico* la simulación de la unión del fármaco con el sitio activo y el mecanismo de cómo se incorpora a la cadena naciente evitando así la adición del siguiente nucleótido. Los residuos que participan en la unión de Sofosbuvir incluyen D225 del motivo A, S282, T287 y N291 del motivo B, K141 y R158 del motivo F, además de los aspartatos conservados universalmente del motivo A y C que coordinan los iones metálicos (todos los motivos mencionados se encuentran presentes en el subdominio palma). Anteriormente ya se había demostrado actividad *in vitro* e *in vivo* contra otros flavivirus como el Dengue, el Zika y el virus del Nilo Occidental y actualmente solo se tiene resultados en investigaciones *in silico*, en donde los alineamientos múltiples de la secuencia de NSP12 de SARS-CoV-2 y otros coronavirus como SARS y MERS muestran residuos de unión a Sofosbuvir que son conservados (Jácome, R., et al., 2020)

En estudios *in silico*, se predijo que Sofosbuvir, IDX-184, Ribavirina y Remdesivir podrían ser medicamentos potentes contra el COVID-19, sin embargo, se demostró que el trifosfato de Sofosbuvir es incorporado por SARS-CoV Y SARS-CoV-2 RdRp en un enlace relativamente bajo, sirviendo como un terminador inmediato de la reacción de la polimerasa, pero no por una ADN polimerasa de alto enlace similar al huésped siendo fielmente selectivo al mecanismo de replicación viral. Es por ello que ensayos clínicos implementaron tratamientos con Sofosbuvir para inhibir la replicación del SARS-CoV-2 en conjunto con Daclatasvir obteniendo resultados

alentadores. Se reportó que existía un aumento en la tasa de recuperación clínica a los 14 días y reducción de la duración de las hospitalizaciones (Jockusch S., et al, 2020).

Debido a que los ensayos han sido principalmente en simulaciones computacionales e *in vitro* en células pulmonares y cerebrales, se requiere reafirmar los resultados en ensayos clínicos con un alto número de individuos, ya que los primeros resultados satisfactorio obtenidos son con un número pequeño de pacientes (entre 60 y 75 aproximadamente). El trifosfato activo de Sofosbuvir no solo sirve como un terminador eficaz de la polimerasa, sino que el RNA finalizado en Sofosbuvir confiere un nivel sustancial de resistencia a la escisión por exonucleasas, por lo que se puede considerar un tratamiento eficaz, sin embargo, a falta de más pruebas clínicas, se optó por permitir el uso de Remdesivir como tratamiento aprobado (Jockusch S., et al, 2020).

6.2.2. Antibióticos

La implementación de antibióticos para tratar infecciones por SARS-CoV-2 no está dentro de los tratamientos ideales para combatir dicha infección, más bien, se encuentra dentro de las listas de medicamentos en diversos protocolos para combatir coinfecciones que puedan presentarse durante el transcurso de la enfermedad.

Parte de los gobiernos y las organizaciones mundiales de la salud dieron a conocer documentos y recomendaciones para la administración de antibióticos en pacientes COVID. La OMS y la OPS en sus sitios web informaron a la población en general (principalmente) y a los profesionales de la salud el evitar el uso de antibióticos, por lo que mencionan los siguiente: *<<Los antibióticos son eficaces contra las bacterias, pero no para los virus. Puesto que el nuevo coronavirus (2019-nCoV) es un virus, no deben utilizarse antibióticos ni para prevenir ni para tratar la infección. Sin embargo, si resulta usted infectado por este virus y le hospitalizan, es posible que le administren antibióticos para que no contraiga infecciones bacterianas>>*.

En el hospital de la comunidad de Castilla y León en España, la presencia de coinfecciones en pacientes confirmados con COVID presentaba infecciones de origen bacteriano en vías respiratorias por agentes causales como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* en el 5% de los casos, también en infecciones urinarias causadas por *Acinetobacter baumannii* asociada a la colocación de catéteres, y en algunos pacientes se diagnosticaron con posible sospecha de aspergilosis pulmonar (Nebreda, T., et al, 2020).

Al existir un aumento de casos por SARS-CoV-2, el número de ensayos clínicos aumentaba y presentaban gran variedad de medicamentos a probar. Uno de gran interés fue la combinación de Hidroxicloroquina / Azitromicina, en donde se implementó en un gran número de pacientes en donde se podría notar que el tratamiento podría ser efectivo teniendo como hipótesis la existencia de un sinergismo a beneficio de los pacientes. Dicho tratamiento se implementó en un periodo de marzo hasta octubre del 2020, permitiendo recabar información, realizar observaciones sobre la implementación de antibióticos como parte de un tratamiento y predecir las consecuencias que esto podría generar a largo plazo, es decir, el aumento a la resistencia a antibióticos.

No obstante, en el Reino Unido, se iniciaba el ensayo PRICIPLE (por sus siglas en ingles “Platform Randomized Trial of Interventions against COVID-19 in Older People”) que constaba

de la administración de Hidroxicloroquina en conjunto con azitromicina o doxiciclina (por lo que cada compuesto será descrito analizando el mecanismo y los resultados que se obtuvieron durante el periodo que duró el ensayo) con el objetivo principal de administrar el tratamiento a domicilio en pacientes mayores de 60 años con infección por SARS-CoV-2 confirmada, concluyendo que no se obtenían datos favorables ni mejoría en los pacientes.

Es por ello, que debido a que existía la probabilidad de presentar casos de neumonía a causa de agentes bacterianos y que fueran confundidos por sospecha de COVID-19, diversas organizaciones se plantearon interrogantes con respecto al uso de antibióticos de manera descontrolada, por lo que Cochrane Iberoamericana se planteó lo siguiente:

- *¿Cuál es el riesgo de una infección bacteriana en pacientes COVID-19 confirmados o con sospecha?*
- *¿Cuáles son los patógenos bacterianos asociados a una sospecha o confirmación por infección COVID-19 y una neumonía bacteriana?*
- *¿Cuál es el enfoque óptimo para diagnosticar o descartar una neumonía bacteriana en pacientes con sospecha o confirmación de COVID?*
- *¿Cuál es el tratamiento empírico óptimo para pacientes con sospecha o confirmación de infección por COVID-19 y neumonía bacteriana?* (Cochrane Iberoamericana, 2020).

En octubre del 2020, el Comité de expertos multidisciplinario de Cochrane Iberoamericana postuló ciertas recomendaciones en base a las cuestiones anteriores, por lo que a continuación se presenta un resumen de cada uno de los puntos:

1. *Se sugiere un uso restrictivo de antibioticoterapia en pacientes con probabilidad alta o confirmación de COVID-19. Aplicando esta decisión a pacientes con enfermedad leve o moderada al momento del ingreso.*
2. *Pacientes con sospecha o confirmados por COVID-19 se consideran si presentan hallazgos radiológicos y/o marcadores inflamatorios compatibles con una infección bacteriana.*
3. *Se consideran a pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos.*
4. *Se recomienda realizar el máximo esfuerzo para obtener muestras de esputo y hemocultivo, así como pruebas de antígeno neumocócico en orina antes del inicio de la antibioticoterapia empírica.*
5. *En caso de sospecha de coinfección bacteriana, se sugiere no administrar antibioticoterapia empírica cubriendo patógenos atípicos en pacientes con*

confirmación o alta probabilidad de covid -19. La prueba de antígeno urinario de Legionella debe realizarse de acuerdo con las pautas locales y/o nacionales de la neumonía adquirida en la comunidad.

6. *Se recomienda que los regímenes de antibioticoterapia empíricos en caso de sospecha de coinfección bacteriana dependan de la gravedad de la enfermedad y de acuerdo con las pautas locales y/o nacionales.*

7. *Se recomienda seguir las recomendaciones de las guías locales y/o nacionales sobre la antibioticoterapia para pacientes con covid-19 y sospecha de infección secundaria bacteriana.*

8. *Se sugiere suspender los antibióticos cuando las muestras de esputo, hemocultivo, y pruebas de antígenos urinarios tomadas antes del inicio de la antibioticoterapia empírica en pacientes con probabilidad alta o confirmación de covid-19, no muestran patógenos bacterianos después de 48 horas de incubación.*

9. *Se sugiere una duración del tratamiento con antibióticos de cinco días en pacientes con covid-19 y sospecha de infección bacteriana al mejorar los signos, síntomas y marcadores inflamatorios.*

Considerando que son muy pocos los antibióticos usados durante esta pandemia, se describen a continuación cada uno de ellos y su papel como parte de los tratamientos.

6.2.2.1 Azitromicina. Antibacteriano macrólido.

La azitromicina es un medicamento indicado para tratar principalmente infecciones bacterianas de transmisión sexual causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* y *Neisseria gonorrhoeae* y es un medicamento que tiene una excelente penetración tisular en el pulmón y también es indicado como tratamiento de infecciones respiratorias tales como neumonía, bronquitis crónica, faringitis, amigdalitis, otitis y sinusitis bacteriana aguda (Facultad de Medicina-UNAM [b], sf); VADEMECUM [b], 2018). Es un medicamento que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la traslocación de péptidos (Facultad de Medicina-UNAM[b], sf). Su mecanismo de inmunomodulación incluye una disminución de la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF α y la inhibición de la actividad de los neutrófilos (Gautret, P, et al., 2020).

En respuesta inicial ante esta pandemia, se asignaron a hospitales especializados a nivel Nacional en México y en el resto del mundo para la atención de pacientes COVID, protocolos utilizados para el manejo de pacientes administrando hidroxiclороquina en conjunto con azitromicina. Debido a que la azitromicina tiene un efecto inmunomodulador, presenta una vida media prolongada y se demostró en diversos estudios *in vitro* y ensayos clínicos su actividad contra varios virus incluido SARS-CoV-2, fue considerado por Gautret y colaboradores para ser estudiados mediante ensayos clínicos no randomizados y de etiqueta abierta en donde realizaron tres grupos de estudio, al grupo de hidroxiclороquina, hidroxiclороquina/azitromicina y los que rechazaron el estudio fueron considerados como controles negativos (Pareja, A., et al, 2020; Gautret, P, et al., 2020).

Gautret y colaboradores en 2020, determinaron que la azitromicina en conjunto con la hidroxiclороquina fue significativamente más eficiente para la eliminación de virus (sin explicar certeramente un mecanismo de acción ante SARS-CoV-2), concluyendo que, a pesar de ser implementado en un pequeño grupo de pacientes, el estudio evidenció que el tratamiento con hidroxiclороquina se asocia significativamente con la reducción y desaparición de la carga viral en pacientes con COVID y su efecto se observó reforzado por la azitromicina (Pareja, A., 2020; Gautret, P., et al., 2020).

Debido a que su administración fue considerada a inicios de la pandemia en un periodo de Marzo-Octubre del 2020, se logró recopilar una basta información sobre la combinación de fármacos hidroxiclороquina/azitromicina en donde se tiene como efecto secundario la prolongación electrocardiográfica del intervalo QT, dicha alteración puede ser causante de taquicardia ventricular polimórfica, por lo que esta arritmia tiene una alta tasa de mortalidad (Ramírez, A. J., 2021).

Es por ello que el gobierno de México, advierte en sus “recomendaciones para tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19” en su versión del 6 de Julio del 2020, NO administrar la azitromicina y otros medicamentos debido a sus efectos secundarios, por lo que es retirado de los protocolos para el tratamiento de pacientes COVID-19 (Gobierno de México-Secretaria de Salud [b], 2020).

6.2.2.2 Doxiciclina. Bacteriostático de amplio espectro / Tetraciclina.

La doxiciclina es un compuesto semisintético con efecto bacteriostático inhibidor de la síntesis proteica bacteriana por unión a la subunidad ribosomal 30S. Es un medicamento indicado para el tratamiento de infecciones causadas por *Mycoplasma spp*, *Chlamydia spp*, *Ureoplasma urealyticum*, *Borrelia recurrentis*, *Rickettsia* y algunos gram negativos (Facultad de Medicina-UNAM [a], sf; VADEMECUM [g], 2019).

La implementación de doxiciclina durante la pandemia de COVID-19 fue administrada en conjunto con Ivermectina en un ensayo clínico de doble ciego realizado por los autores Mahmud, Mujibur, Alam y colaboradores en Bangladesh, que concluyó en octubre del 2020. Sus resultados fueron, notando que, los pacientes tratados con ivermectina/doxiciclina se recuperaban en menos tiempo y tenían menos probabilidad de progresar a una enfermedad grave que el otro grupo (placebo con la atención estándar), demostrando que para el día 14, los pacientes presentaban mayor probabilidad de ser negativo para COVID-19 mediante RT-PCR.

La propuesta de implementar doxiciclina como parte de los tratamientos para pacientes infectados por SARS-CoV-2, se debe a los autores Sodhi y Etminan que, en mayo del 2020, proponían como potencial terapéutico el uso de tetraciclinas (doxiciclina, tetraciclina y minociclina) como tratamiento para pacientes COVID por su característica de ser compuestos altamente lipofílicos.

La doxiciclina posee un núcleo de estructuras tetracíclicas lineal compuesta por cuatro anillos fusionados, lo que le permite formar complejos quelantes con distintos cationes como zinc, lo que lo hace insoluble en agua y dificulta su absorción (Vicente, D., et al, 2010). Esta propiedad permite quelar compuestos de zinc en metaloproteinasas de matriz (enzima proteolítica que necesita la presencia de cationes) que se encuentran presentes en el huésped y que son necesarios para el patógeno por favorecer su supervivencia al permitir la infiltración celular, la adhesión de célula a célula y la replicación, muchos de los cuales tienen zinc como parte de su complejo de metaloproteinasas de matriz (MMP) por lo que los autores proponían la hipótesis de que este efecto quelante podría inhibir la infección por COVID en humanos, disminuyendo la capacidad de replicarse dentro de las células huésped, también se cree que podría inhibir la replicación del RNA en RNA monocatenario de sentido positivo (Sodhi, M., et al, 2020).

La única evidencia que se tiene para tratar infecciones virales con un antibiótico como la doxiciclina es en un estudio realizado en el 2014, en donde Rothan HA y su equipo (Rothan, H. A., et

al, 2014), dedujeron un mecanismo que podría potencialmente tratar el virus del dengue ocasionando la inhibición significativa de la serina proteasa del virus, la replicación viral y la replicación post-infección.

Debido a que también se conocen efectos antiinflamatorios por parte de este medicamento, existen diferentes ensayos clínicos que tratan de demostrar su efectividad. Hasta el momento se tiene un ensayo completado y con datos reportados por parte de los autores Mahmud, Mujibur, Alam y colaboradores, y existen 10 ensayos más que aún faltan por completarse o por reportar resultados, sin embargo, se puede creer que son datos favorables para avanzar en contra de esta infección, por el momento, no se han reportado efectos secundarios ante este tratamiento, por lo que se cree, es un medicamento muy prometedor.

6.2.2.3 Carbapenemes e inhibidores de betalactamasas. Antibióticos de amplio espectro.

La OMS y la OPS, estipulan en “Lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19” en su versión actualizada en agosto del 2020, las condiciones en que pueden ser administrada este grupo de antibióticos, por lo que se estipula lo siguiente:

- *La mayoría de los pacientes con sepsis grave y choque séptico tiene algún grado de compromiso inmunitario, se puede considerar iniciar tratamiento con un grupo de antimicrobiano de amplio espectro como los Carbapenemes como por ejemplo meropenem, imipenem/cilastatina o una combinación de penicilinas de amplio espectro/inhibidores de beta lactamasas como piperacilina/tazobactam. También se pueden utilizar cefalosporinas de tercera como ceftriaxona o de cuarta generación, especialmente como parte de un régimen de tratamiento combinado.*

6.2.2.4 Claritromicina. Macrólido

La claritromicina es un antibiótico usado para tratar infecciones respiratorias de vías altas y bajas que tienen como mecanismo de acción el interferir la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal y se encuentra dentro de la lista

modelo de medicamentos esenciales de la OMS para tratar neumonía grave en adultos y niños mayores de 5 años a causa de microorganismos atípicos (OMS[c], 2020; VADEMECUM [d], 2018).

Por considerar ciertos eventos como la posibilidad de que se presenten coinfecciones y considerando ciertas recomendaciones ya mencionadas en la introducción de esta sección, la OMS prioriza el uso de claritromicina debido a su menor vida media, por lo que lo consideran como manejable para el tratamiento de la neumonía severa en pacientes COVID grave. Siempre y cuando sea necesario el uso de antimicrobianos para microorganismos atípicos puede ser administrado y de igual forma se recomienda un monitoreo del intervalo QT mediante electrocardiograma durante la utilización de este medicamento (OMS [c], 2020).

6.2.3 Antiparasitarios

6.2.3.1 Hidroxicloroquina. Antiparasitario, insecticida y repelente/ Anti protozoario, antipalúdico /Amino quinolinas

La hidroxicloroquina (HCQ) es una 4-aminoquinolina anti protozoario que es derivado de la cloroquina. Se diferencia de la cloroquina por presentar un grupo hidroxilo en su estructura y por ocasionar menor toxicidad (Pareja, A., et al., 2020). Es principalmente aplicada para combatir la malaria causada por *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. vivax* (PharmgKB).

En la actualidad es uno de los antimaláricos ampliamente empleado en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), especialmente en lupus eritematoso sistémico y artritis reumátide (Danza, A., et al., 2016). También fue considerado para ser parte de los tratamientos durante las infecciones por SARS y MERS, sin embargo, no existe evidencia de alta calidad de la eficacia del tratamiento con cloroquina / hidroxicloroquina para estos coronavirus, no obstante, para tratar la infección por SARS-CoV-2 si fue considerada por los ensayos clínicos Recovery y Solidaridad (Sanders, J. M., et al., 2020; OMS [b], 2020).

Su efecto antiviral se debe al posible bloqueo de la entrada del virus en las células al inhibir la glicosilación de los receptores del huésped, pero el principal interés por administrar HCQ, es por su capacidad inmunomoduladora, que podría mejorar la situación de los pacientes en la fase de “tormenta de citoquinas”. Su mecanismo de acción es complejo y no completamente aclarado, sin embargo, se puede mencionar que actúa por diferentes vías por lo que se pueden puntualizar a continuación:

- Capacidad por interferir con la presentación de autoantígenos y en menor medida, con antígenos exógenos
 - Bloquea la respuesta de linfocitos T inducida por antígenos
 - Disminuye la producción de mediadores inflamatorios
 - Inhibe la activación de los receptores Toll-like (TLR)
 - Interfiere con la función de fagocitosis

Todos estos efectos ocasionan una alteración en la presentación de antígenos, principalmente autoantígenos por lo que es considerado para tratar EAS. Su bloqueo en la proliferación de linfocitos T, es igual para la disminución de citoquinas involucradas en la respuesta inflamatoria

(IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, interferón α , γ y FNT- α). El mecanismo de acción más importante, está relacionado con la inhibición de la activación de algunos TLR, específicamente intracelulares que reconocen ácidos nucleicos (TLR 3, 7, 8 y 9). Estos receptores se unen a los ácidos nucleico promoviendo la producción de autoanticuerpos y mediadores inflamatorios y es requerido para ello que el medio se encuentre en un pH ácido a nivel lisosomal, los antimaláricos son bases débiles, por lo que interfiere con el pH del medio lisosomal y como consecuencia inhibe la interacción entre los TLR y los ácidos nucleicos (Danza, A, et al., 2016).

La administración de este medicamento, estuvo presente durante un periodo corto (marzo-junio), a pesar de que se tenían datos de ser un tratamiento prometedor, se administró en conjunto con azitromicina atenuando la progresión de la enfermedad a un estado grave (Pareja, A., et al 2020). Sin embargo, la administración de HCQ tiene algunas consideraciones para ser administrado y es que presenta algunas particularidades farmacológicas relevantes, y es la variabilidad interindividual en la absorción, además, de que las concentraciones plasmáticas pueden alterarse con el nivel de actividad inflamatoria, a pesar de que es un fármaco que se distribuye ampliamente por todo el organismo, su vida media es de 30 a 50 días y el tiempo que demora en comenzar a hacer efecto antiinflamatorio es de 4 a 6 semanas (Danza, A, et al., 2016).

Se tienen reportes de que las dosis acumuladas elevadas se han asociado a efectos adversos graves, sobre todo a nivel de la retina y el miocardio. En el pacientes COVID-19, la posible afectación cardíaca está relacionada principalmente por pacientes que presenten cardiopatía subyacente, afectación miocárdica producida por la infección y la propia respuesta inflamatoria, lo que da lugar a una miocarditis con elevación de troponinas, la toxicidad aguda probablemente asociada al uso de los antimaláricos en dosis elevadas y el uso concomitante de otros tratamientos como lopinavir/ritonavir que junto a la HCQ prolongan el intervalo QT corregido (QTc), con riesgo de arritmias ventriculares graves (Cairolì, E., et al, 2020)

Es por ello que al recabar datos de los ensayos clínicos más notorios como lo fue el ensayo Recovery, Solidaridad, y revisiones de Cochrane, el 17 de junio de 2020, la OMS anunció la interrupción del grupo de tratamiento con hidroxiclороquina. Los investigadores tomaron esta decisión a partir de que se obtuvieron datos en donde se observó que la HCQ no reduce la mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19, cuando se compara con el tratamiento de referencia por lo que la OMS opina que la decisión de interrumpir su uso, no afecta a la utilización ni a la evaluación de la hidroxiclороquina como profilaxis antes o después de la exposición a la COVID-19 (OMS [d], 2020).

6.2.3.2 Cloroquina. Antiparasitario, insecticida y repelente/ Anti protozoario, antipalúdico/ Amino quinolinas

La cloroquina (CQ) es un fármaco con acción antipalúdica que tiene la capacidad de fijación a porfirinas dando lugar a la destrucción o inhibición de formas asexuadas de plasmodios no resistentes en eritrocitos, también presenta la capacidad de interferir en el desarrollo de formas sexuadas de *Plasmodium spp* (VADEMECUM [e], 2021).

Se ha sabido que la CQ tiene efectos antivirales *in vitro* y que tanto la CQ y la HCQ pueden inhibir el crecimiento de muchos virus diferentes en cultivos celulares incluido el coronavirus SARS (Touret, F., et al, 2020). Su implementación para esta pandemia, se da por informes publicados, en donde se menciona que existen diversos mecanismos para el tratamiento de COVID-19, uno de ellos es la inhibición de los pasos dependientes del pH de la replicación viral en virus de RNA y al igual que la hidroxiclороquina, presenta efectos inmunomoduladores, bloqueando la entrada y post-entrada del virus en las células Vero al inhibir la glicosilación de los receptores (Pareja, A., et al, 2020; Sanders, J. M., et al., 2020). Las investigaciones de forma *in vitro*, arrojó que la concentración efectiva media (CE50) en el rango micro molar es bajo, mientras que la HCQ tiene actividad *in vitro* con una CE50 para SARS-CoV-2 aún más baja, en comparación con la cloroquina después de 24 horas de crecimiento, por lo que los datos son HCQ: CE50=6.14 μ M y CQ: CE50=23.90 μ M (Sanders, J. M., et al., 2020)

Sus efectos inmunomoduladores se basan en suprimir la producción/liberación de TNF- α e IL-6, actuar indirectamente reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias y/o la activación de las células T CD8+ y se menciona la posibilidad de interferir en el procesamiento proteolítico de la proteína M y alterar su ensamblaje y la gemación del virión (Pareja, A., et al, 2020).

Sin embargo, Touret y Lamballerie en mayo del 2020, advertían del uso de la cloroquina o cualquier otro antipalúdico por el margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica que es estrecha, ya que el envenenamiento por la administración de cloroquina se ha asociada a trastornos cardiovasculares.

6.2.3.3 Ivermectina. Lactona macrocíclica / Antihelmíntico

La ivermectina es una lactona macrocíclica semisintético derivada de las avermectinas y aislado de los productos de fermentación de *Streptomyces avermectinius*. Su estructura es muy

similar a la de los antimicrobianos macrólidos, sin embargo, no posee actividad antibacteriana

(Victoria, J., 2010).

Un grupo de investigadores han demostrado el efecto antiviral de la ivermectina *in vitro* en una gamma amplia de virus. En el caso del virus del VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana), inhibe la interacción entre la proteína integrasa y el heterodímero $\alpha/\beta 1$ de importina (IMP) responsable de la importación nuclear de la proteína integrasa y la replicación del VIH-1 (Caly, L., et al, 2020). Otros estudios en los coronavirus, han demostrado que la proteína accesoria del SARS-CoV ORF6 antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 secuestrando IMP $\alpha/\beta 1$ en la membrana rugosa del retículo endoplásmico/Golgi. En conjunto, estos informes sugirieron que la actividad inhibidora del transporte nuclear de la ivermectina puede ser eficaz contra el SARS-CoV-2 (Caly, L., et al, 2020).

También Mohapatra, Perekhoda y colaboradores en 2020 analizaron la posibilidad de afinidad en la unión de este compuesto hacia la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro) *in silico*. Los resultados sugieren que el compuesto tiene la propiedad de unirse a la posición activa de la proteína (esta unión también fue demostrada para hidroxiclороquina) (Mohapatra, R. K., et al, 2021)

Para evaluar su efectividad *in vitro*, se implementó un estudio en células VERO/hSLAM y tratadas con ivermectina observando que a las 24 horas hubo una reducción del 93 % del RNA viral presente en el sobrenadante del sistema siendo indicativo de viriones libres en la muestra analizado por PCR-RT y se observó una reducción del 99.8% en el RNA viral asociado a células siendo este el indicativo de viriones no liberado y no empaquetados (Caly, L., et al, 2020).

Otro efecto favorable es su capacidad antiinflamatoria de la ivermectina, ha sido demostrado *in vivo* e *in vitro* al reducir la producción de TNF- α , IL-1 e IL-6, y suprimir la translocación de NF- κ B inducida por LPS. En ratones la administración de 2 mg/kg de ivermectina suprime en las vías respiratorias la hipersecreción de moco, disminuye el reclutamiento de células inmunes y la producción de citoquinas e IgE/IgG1 en el lavado bronco alveolar. Esto demuestra que la ivermectina no sólo tiene efecto antiinflamatorio a nivel sistémico, sino también en el tejido pulmonar (Portmann, A., et al, 2020).

A pesar de que los ensayos clínicos refieren una evidencia positiva y favorable del uso de la ivermectina como tratamiento para pacientes COVID-19, la FDA sugiere a la población prevenir la automedicación con ivermectina como tratamiento terapéutico o profiláctico, ya que se estipulan diferentes dosis a los humanos para tratar dichas afecciones causadas por diferentes parásitos, no obstante, aclara que si el tratamiento es prescrito por un profesional es necesario

seguir las indicaciones ya que la FDA no ha aprobado o autorizado el uso de la ivermectina hasta revisar y recabar los datos necesarios para autorizar o denegar su administración (FDA[e], 2020; Gobierno de México - IMSS[b], 2021).

No se han reportado efectos secundarios durante su administración, sin embargo, se ha reportado que la administración de este compuesto en el personal de salud ha sido implementada como tratamiento profiláctico dando buenos resultados, pero la administración en pacientes que se encuentran en etapas tardías de la enfermedad, su utilidad es prácticamente nula, inclusive su uso en altas dosis puede llegar a ser fatal para la salud (Gobierno de México – IMSS [b], 2021).

6.2.3.4 Nitazoxanida. Antiparasitario, anti-protozoario.

La Nitazoxanida (Nitrotiazolil-salicilamida o 2-acetiloxi-N-[5-nitro-2 tiazolil] benzamida) (Lokhande, A. S., et al, 2021) es un anti-protozoario de molécula pequeña que es implementado para el tratamiento de la diarrea causada por los protozoarios *Cryptosporidium* o *Giardia* en adultos y niños inmunocompetentes, también para tratar infecciones causadas por *Trichomona vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Hymenolepis nana*, *Ascaris lumbricoides* o *Fasciola hepática*, mediante la inhibición del piruvato ferredoxin oxidoreductasa, una enzima esencial en el metabolismo anaerobio (Lokhande, A. S., et al, 2021; VADEMECUM [f], 2015; Asociación Española de pediatría, 2020,)-

Se ha informado que la Nitazoxanida ejerce un efecto antiviral *in vitro* en un amplio número de virus (virus respiratorio sincitial, virus Parainfluenza, coronavirus, rotavirus, norovirus, virus de la hepatitis B y C, virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis japonesa y virus de la inmunodeficiencia adquirida) (Lokhande, A. S., et al, 2020), actualmente se han mostrado buenos resultados *in vitro* en actividad contra SARS-CoV-2, la finalidad de realizar ensayos clínicos es para estudiar la efectividad y seguridad de la Nitazoxanida como tratamiento profiláctico y terapéutico en casos de COVID-19. También muestra un potencial en estimular la respuesta inmunitaria innata del huésped, suprimiendo la producción de citocinas proinflamatorias en las células mononucleares de sangre periférica y suprime la producción de IL-6 en ratones por lo que es ideal para hacerle frente a la tormenta de citoquinas (Lokhande, A. S., et al, 2020; Rossignol, J. F., 2016).

Existe como antecedente su uso contra el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) inhibiendo la expresión de la proteína N viral (nucleocápside). Se explica que en estudios *in vitro*, la Tizoxanida, el metabolito activo circulante de la Nitazoxanida, inhibe

la replicación viral de MERS-CoV en cultivos celulares LLC-MK2 requiriendo CI50 (concentración inhibidora máxima 50) = 0.92 y 0.83 g/ml para la Nitazoxanida y tizoxanida respectivamente (Rossignol, J. F., 2016). Los autores Lokhande & Devarajan (2021), mencionan como puede actuar en los diferentes pasos de la replicación viral y se enlistan algunos de ellos a continuación:

- En la fase de entrada, puede ocurrir una vía no endosomal que consta de la fusión del virus con la membrana celular del huésped en donde se libera directamente el material genético en el citosol. Durante la escisión proteolítica dependiente del mecanismo de intercambio de tiol-disulfuro catalizado por la proteína disulfuro isomerasa (PDI), el PDI es el que permite la secuencia de regular la actividad del interruptor disulfuro en los ectodominios de TMPRSS2 debido a la presencia de residuos ricos en cisteína, y es donde la Nitazoxanida bloquea el mecanismo de oxidoreductasa al interactuar con los residuos de cisteína de PDI unida a la superficie mediante la S-nitrosilación.
 - Puede ocurrir la inhibición de la furina por la Nitazoxanida para bloquear vías de señalización de proteasas incluídas: Wnt / β -catenina, MAPK/ERK y PI3K/Akt/mTOR, lo cual afecta la fusión y la entrada de SARS-CoV-2
 - En la vía endosomal, la Tizoxanida inhibe el mecanismo de intercambio de tiol-disulfuro esencial para la interacción del receptor RBD (receptor binding domain o dominio receptor-obligatorio) al inhibir el PDI (proteína disulfuro isomerasa).
 - La Nitazoxanida a través de su efecto en la PDI, podría inhibir la actividad de la MMP (metaloproteínas de matriz) al bloquear el mecanismo de cambio de cisteína para prevenir la entrada del virus a la célula hospedera.
 - La Nitazoxanida puede retrasar la liberación citosólica a través de su efecto en la señalización Wnt/ β -catenina, dificultando la endocitosis mediada por clatrina
 - Mediante mecanismos complejos, la Nitazoxanida puede intervenir para provocar el agotamiento de reservas de calcio intracelulares sensibles al ATP, lo que retrasaría la maduración de endosomas
 - La Nitazoxanida puede interactuar con los residuos de cisteína de la catepsina L, la cual es promotor de la fusión de la membrana celular de huésped y del virus para la liberación del genoma viral en el citosol, logrando inhibir este proceso.
 - La Tizoxanida puede presentar una acción anti-proteasa contra 3CLpro y PLpro de SARS-CoV-2 interactuando con los residuos de cisteína.

- La Nitazoxanida puede inhibir enzimas principales para la síntesis del genoma viral, RdRp, helicasa, exonucleasas y endonucleasas.
- La Nitazoxanida afecta tanto la concentración de Mg²⁺ y de Ca²⁺ intracelular, por lo que se propone un mecanismo de acción sobre ExoN (exorribonucleasa).
- La Nitazoxanida induce la autofagia para alterar el entorno protector de los auto fagosomas, ya que SARS-CoV-2 escapa de la autofagia al inhibir la activación de la quinasa activada por la proteína AMP y promueve la activación del complejo de rapamicina 1 (mTORC1).

Por el momento, se enlistan estos puntos en donde interactúa este profármaco, sin embargo, aún existen más hipótesis al respecto de cómo evidenciar que existe una variedad de rutas en donde logra inhibir la replicación viral. A pesar de que ya existe reporte de su uso como tratamiento en pacientes COVID-19 embarazadas, en fase moderada y severa, teniendo resultados satisfactorios, aún se está en búsqueda de la aprobación de diversas agencias para que se esté considerando el seguimiento de su uso para combatir esta pandemia. Este tratamiento podría ser ideal, puesto que afecta en varios mecanismos a nivel celular afectando por completo la replicación viral del genoma de SARS-CoV-2, es un medicamento accesible, barato y que por el momento no se han reportado efectos secundarios severos.

6.2.4 Agentes inmunomoduladores y antiinflamatorios

Los inmunomoduladores son sustancias que tienen la capacidad de aumentar o disminuir la respuesta inmune, y puede ayudar al cuerpo a combatir enfermedades como cáncer, las infecciones virales o bacterianas, alergias o inmunodeficiencias. Los inmunomoduladores específicos (inmunización activa o hiposensibilizante), como los anticuerpos monoclonales, las citocinas y las vacunas, afectan partes específicas del sistema inmunitario; los inmunomoduladores inespecíficos, como el BCG (bacilo de Calmette-Guérin) y el levamisol, afectan todo el sistema inmunitario (Instituto Nacional de Cáncer-NIH [b], sf; García, M., et al, 2009).

Se ha comprobado y registrado que durante el curso de la infección por coronavirus (SARS, MERS y COVID-19) se presentan niveles séricos muy elevados de citoquinas proinflamatorias, en el caso de SARS-COV-2 se han encontrado niveles elevados de IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inducible por interferón gamma (IPI0), proteína inflamatoria de macrófagos 1a (MIP1A), proteína quimio atractiva de monocitos (MCP1) y factor de necrosis tumoral alfa, siendo denominado este conjunto de efectos como “tormenta de citoquinas”, demostrando que este es uno de los mecanismos principalmente responsable del fallecimiento de pacientes COVID-19. (Díaz, E., et al, 2021)

La finalidad de buscar un tratamiento idóneo, no es solo para disminuir la carga viral en el individuo, sino regular los mecanismos que se desencadenan por el sistema inmunológico y evitar así, un desenlace fatal a causa de la ya mencionada tormenta de citoquinas.

En cada proceso infeccioso, el huésped desarrolla y manifiesta una respuesta inmunológica, durante una infección viral del tracto respiratorio el sistema inmunológico puede actuar de manera desenfrenada ocasionando un daño al tejido pulmonar y consecuentemente este tejido pierde su función. Es por ello que se han realizado diversas investigaciones sobre como estabilizar a los pacientes cuando se presenta la fase hiperinflamatoria y que muchos autores han reportado, es la fase final y grave en el curso de la infección por SARS-CoV-2 (Siddiqi, H. K., et al, 2020; Díaz, E., et al, 2021).

6.2.4.1 Interferón α y β (INF- α y β). Inmunomodulador de origen procariótico.

Los interferones son citocinas descritas originalmente como interferentes sobre la replicación viral (Díaz, E., et al, 2021). Es una sustancia natural que ayuda al sistema inmunitario a combatir infecciones virales y bacterianas y otras enfermedades como el cáncer. Ya sea que se produzca de forma natural en el organismo o producida por laboratorios, su función es ayudar a impedir que las células se multipliquen de manera descontrolada y favorece en la destrucción de células cancerosas (Instituto nacional de Cáncer-NIH [a], sf).

Como inmunomodulador, se ha considerado su uso para SARS-CoV-2 por la evidencia que se tiene de la experiencia con las infecciones por SARS y MERS, sin embargo, esa evidencia también señala que los datos clínicos obtenidos sobre la eficacia de los interferones de tipo I (INF α y β) fueron variables y no concluyentes (Shalhoub, S., 2020; Jamilloux, Y., et al, 2020).

A pesar de tener esos datos poco favorables, durante el descubrimiento de la fisiopatología en los pacientes con COVID-19, se realizó una comparación entre estos tres coronavirus (SARS, MERS Y COVID-19) sobre la presencia de interferones durante el proceso infeccioso, observando que, SARS-CoV-2 desencadena una respuesta de interferón tipo I más baja que el SARS-CoV y estos datos fueron obtenidos a partir de un estudio *ex vivo* en tejido pulmonar humano concluyendo que es susceptible a los interferones de tipo I que el SARS-CoV (Shalhoub, S., 2020).

En SARS-CoV-2, las citosinas son fundamentales para su fisiopatología: mientras que algunos de ellos son beneficiosos (interferón de tipo I, interleucina-7), otros son perjudiciales (interleucina-1 β , interleucina-6 y TNF- α) especialmente durante la fase de tormenta de citoquinas (Jamilloux, Y., et al, 2020). A medida que avanza la pandemia, la fisiopatología de COVID-19 se vuelve más clara por lo que permite seleccionar correctamente tratamientos de citoquinas y/o anticitoquinas.

Sobre el uso de interferón α y β (interferones de tipo I), han sido considerados durante todo el tiempo en que ha transcurrido esta pandemia, ya que presentan una respuesta antiviral y en muchos estudios se ha asociado que con niveles bajos de dichas citocinas se llegan a tener resultados desfavorables (Jamilloux, Y., et al, 2020). En estudios *in vivo* los interferones de tipo I se han implementado junto con antivirales como lopinavir/ritonavir o ribavirina, en mayo del 2020 se obtuvieron resultados de un tratamiento triple experimental (lopinavir/ritonavir + ribavirina + interferón β 1b) en donde se concluyó que la terapia es segura y efectiva en comparación con

solo la administración de lopinavir/ritonavir. Los datos importantes durante este estudio, fue el corto periodo de estancias en hospitales y la corta duración de diseminación viral en pacientes con signos leve-moderado, por lo que esta triple terapia se asoció con la pronta recuperación de los pacientes mostrando una reducción de tiempo de diseminación viral en pruebas nasofaríngeas dando resultados negativos para SARS-CoV-2 en un periodo de 7 días en comparación con el grupo control mostrando el mismo resultado en 12 días (Shalhoub, S., 2020; Hung, I., et al, 2020).

No obstante, aunque hay estudios *in vitro* en donde los interferones α y β han tenido buenos resultados contra los coronavirus y en algunos ensayos clínicos se han dado resultados favorables, se debe considerar que existen múltiples sesgos que han impedido concluir que realmente son parte fundamental del tratamiento debido a los diversos factores como: estrategias de evasión por parte de SARS-CoV-2 ante los interferones de tipo I, el tamaño de muestra es limitado, los diseños experimentales son heterogéneos al igual que las condiciones clínicas, la naturaleza de la isoforma de interferón, la vía de administración y la dificultad de evaluar si el resultado de la enfermedad estaba relacionado con el INF de tipo I o con el medicamento utilizado en combinación (Jamilloux, Y., et al, 2020). Se registraron estudio para determinar la eficacia administrando 1mcg de Interferón pegilado- α 2b en conjunto con la atención estándar, implementada por los centros de atención primaria y centros hospitalarios monitoreando el primer día los efectos y evaluando la seguridad de la primera dosis hasta cumplir un periodo de 8 días (Parmar, D., 2022), en plataformas como Clinicaltrial.gov también se encuentran registrado aproximadamente 20 ensayos clínicos que se encuentran en proceso a nivel mundial en donde se investiga la eficacia de cada subtipo de interferón (α -1b, α -2b, β -1a, β -1b y lambda pegilado), ensayos que en su mayoría siguen en estado activo o en espera de publicación de resultados, los cuales hasta el momento no se encuentran reportes de resultados en relación con el uso de este Inmunomodulador.

Hasta el momento, el uso de interferones es implementado como tratamiento profiláctico y en ensayos clínicos, por lo que es recomendable administrarlo a inicio de los síntomas y antes de que se desencadene la tormenta de citoquinas, puesto que al administrar en la fase tardía es perjudicial para el paciente debido al posible daño tisular (Jamilloux, Y., et al, 2020).

6.2.4.2 Dexametasona. Corticoesteroides / antiinflamatoria e inmunosupresora.

La dexametasona es un glucocorticoide sintético con efectos antiinflamatorios e inmunosupresor. Es un fármaco que presenta una acción antiinflamatoria siete veces más potente que la prednisolona y 20-30 más que la hidrocortisona. Debido a su potente efecto y de valor asequible, se encuentra dentro de los fármacos indispensables en el área de urgencias, útil en patologías en donde el proceso inflamatorio sea muy evidente como en reacciones cutáneas, broncoespasmo, faringoamigdalitis, lumbociatalgia o traumatismo articular, en edemas cerebrales, reacciones alérgicas severas (anafilaxia, shock anafiláctico, broncoespasmo), shock refractario y lumbociatalgia (Suárez, S., 2008). La OMS y la CDC mantenían estipulado desde antes de que se presentara esta pandemia, el no recomendar su uso de forma rutinaria de la dexametasona y otros corticoesteroides para el tratamiento de infecciones virales a excepción de presentar asma o exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva, o choque séptico refractario (Rizk J. G., et al 2020).

La decisión de tomar en cuenta los corticoesteroides durante la pandemia de COVID-19, se basa en su amplio mecanismo de acción ante el sistema inmunitario. Es un fármaco que logra difundirse a través de las membranas celulares y forma complejos con receptores citoplasmáticos específicos, desencadenando así la síntesis 45r de varias enzimas que, se piensa, son las responsables en última instancia de dos tipos de efectos de los corticoesteroides sistémicos. Sin embargo, estos agentes pueden suprimir la transcripción del ARN mensajero en algunas células como por ejemplo en los linfocitos (Grupo Empresarial Farmacéutico QUIMEFA, 2011).

Su efecto antiinflamatorio se da por la inhibición de diversos factores tales como la inhibición de macrófagos y leucocitos e inhibición de la fagocitosis. También impide la dilatación y permeabilidad de los capilares inflamados reduciendo la adherencia de los leucocitos al endotelio capilar evitando así la migración leucocitaria y la formación de edema. Por último, también aumenta la síntesis de lipomodulina (macrocortina), inhibidor de la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana que es mediada por la fosfolipasa A2, con la consiguiente inhibición de la síntesis de mediadores de la inflamación derivados de dichos ácidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) (Grupo Empresarial Farmacéutico QUIMEFA, 2011).

Como agente inmunosupresor, no se conocen totalmente su mecanismo de acción, pero pueden implicar la prevención o supresión de las reacciones inmunes mediadas por células (hipersensibilidad retardada) así como acciones más específicas que afecten a la respuesta inmune. Los glucocorticoides reducen la concentración de linfocitos T, monocitos y eosinófilos. También disminuyen la unión de las inmunoglobulinas a los receptores celulares de superficie e inhibe la síntesis y/o liberación de interleucinas, disminuyendo así la blastogénesis de los linfocitos T y reduciendo la importancia de la respuesta inmune primaria. Los glucocorticoides también pueden disminuir el paso de los complejos inmunes a través de las membranas basales y disminuyen las concentraciones de los componentes del complejo y de las inmunoglobulinas (Grupo Empresarial Farmacéutico QUIMEFA, 2011).

Se considero principalmente en el ensayo RECOVERY, en Reino Unido y basándose en los resultados obtenidos en el ensayo clínico, se demostró que la dexametasona reduce la mortalidad entre los pacientes con complicaciones respiratorias graves a causa de SARS-CoV-2. (Rizk J. G., et al 2020). El ensayo RECOVERY evaluó la utilización de corticoesteroides sistémicos en diferentes subgrupos (casos graves y no graves) como un inmunomodulador inespecífico, administrando 6 mg de dexametasona una vez al día durante un máximo de 10 días, en otros ensayos, consideraron administrar 20 mg de dexametasona durante 5 días, seguidos de 10 mg diarios durante 5 días (ensayo DEXA-COVID19, CoDEX) (OMS [f], 2020). La OMS recabó la información de ocho ensayos clínicos controlados y aleatorizados, por lo que concluyó que el uso de la dexametasona estará recomendado para pacientes graves o críticos dado que su administración no se asociaba a un mayor riesgo de episodios adversos, más allá de un probable aumento en la incidencia de hiperglucemia e hipernatremia, por lo que advierte que es indispensable la observación de niveles de glucosa en pacientes graves y críticos, con independencia de que el paciente sea diabético conocido (OMS [a], 2020).

En pacientes no graves, se sugiere que no se utilicen corticoesteroides. Esta recomendación está basada en pruebas de certidumbre baja que sugerían un posible aumento del 3.9% de la mortalidad a los 28 días entre pacientes de COVID-19 que no estaban gravemente enfermos (OMS [d], 2020). No se encontró ninguna diferencia beneficiosa en pacientes con síntomas leves, y presentan menos actividad mineralocorticoide en comparación con la metilprednisolona, por lo que es menos probable que ocasione retención de sodio y líquidos (Rizk J. G., et al 2020).

Por último, la OMS recomienda el tratamiento prenatal con corticoesteroides para embarazadas entre las semanas 24 y 34 de gestación en caso de riesgo de parto prematuro siempre que no hallan signos clínicos de infección materna y se disponga de servicios adecuados de atención en el parto y al recién nacido. En cambio, en mujeres con COVID-19 leve o moderada, los beneficios clínicos de la administración prenatal de corticoesteroides podría superar los posibles perjuicios para la madre. En estos casos, deberá examinarse con la mujer el balance de beneficios y daños para la madre y para el neonato prematuro a fin de garantizar una decisión informada, puesto que la valoración podría variar en función del estado clínico de la embarazada, de los deseos de esta y de sus familiares, y de los recursos sanitarios disponibles (OMS [a], 2020).

En resumen, la aplicación de este corticoesteroide ha permitido disminuir la mortalidad de pacientes en fase grave (un tercio en pacientes con respiradores y un quinto para los que reciben oxígeno), y a diferencia de los nuevos agentes propuestos para la COVID-19, los médicos tienen una amplia experiencia en el uso de corticoesteroides.

6.2.4.3 Anakinra. Antagonista del receptor de interleucina-1 / anticitocina.

Es una proteína recombinante en esencia idéntica a IL-1 α y 1 β , es un antagonista competitivo y soluble de IL-1 que se une al receptor de IL-1 pero no desencadena una respuesta biológica, tiene una semivida relativamente breve y es un tratamiento indicado para tratar la artritis reumatoide y los síndromes periódicos asociados a la criopirina (Gary, C., et al, 2015; Rizk J. G., et al 2020). Otro de sus efectos es la inducción del óxido nítrico y prostaglandina E2 y/o la producción de colagenasa por las células sinoviales, fibroblastos y los condrocitos (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2021).

Este medicamento fue considerado durante la pandemia COVID-19, debido a un análisis realizado en un ensayo clínico en pacientes con síndrome de activación macrofágica, evaluando la administración de Anakinra en pacientes con sepsis y falla multiorgánica demostrando una reducción de la mortalidad a los 28 días frente a placebos. Cabe mencionar que la causa del síndrome de activación macrofágica es uno de los efectos presente en pacientes con artritis reumatoide idiopática juvenil, por lo que puede ser igualado a la tormenta de citoquinas presente en pacientes con SARS-CoV-2 (Díaz, E., et al, 2021; Silva, C. A., et al, 2004).

Hasta el momento, se encuentran activos aproximadamente 20 ensayos clínicos que pretenden determinar la efectividad de diversos fármacos inmunomoduladores incluido el fármaco Anakinra, y es debido a que existe un caso sólido para el uso de este tratamiento, y se pretende reforzar en gran medida con evidencia científica de la farmacocinética y farmacodinamia principalmente, para el manejo de la insuficiencia respiratoria grave causada por SARS-CoV-2.

En un estudio de cohorte, el autor Thomas Huet y colaboradores en julio del 2020, evaluaron el uso no autorizado de Anakinra en pacientes COVID que se encontraban en fase grave (con síntomas indicativos de disfunción respiratoria), en donde obtuvieron como resultado una reducción en la mortalidad de los pacientes y observaron una disminución en el uso de ventilación mecánica invasiva en el área de cuidados intensivos, también reportan que no existía evidencia de efectos secundarios graves, solo la presencia de una reacción local en la zona donde se administró, posible presencia de infecciones oportunistas o disminución de neutrófilos (Huet, T., et al, 2020; Díaz, E., et al, 2021).

6.2.4.4 Famotidina. Antagonista del receptor de histamina (H2).

La histamina es una amina biogénica inflamatoria que se encuentra presente en una amplia gama de células y tejidos inmunes y no inmunes, encontrándose principalmente en mastocitos y basófilos donde son almacenados en gránulos citoplasmáticos y liberados junto con otros mediadores inflamatorios tras su activación en respuesta a diversos estímulos inmunes y no inmunes (Ennis, M., et al, 2020). La famotidina es un agente antagonista competitivo del receptor de histamina (H2) con predominio en las células parietales gástricas y se utilizan en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, incluidas la pirosis e indigestión inducida por ácidos. Este agente promueve la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales y se usan para tratar estados hipersecretorios, como el síndrome de Zollinger Ellison (Gary, C., et al, 2015).

Para que la famotidina fuera considerada como parte del tratamiento en pacientes COVID, la idea provino de un rumor dentro de la prensa popular en donde sugerían que la administración de dicho fármaco podría aliviar los síntomas de los pacientes con diagnóstico confirmado para COVID-19, por lo que la comunidad científica inició investigaciones con estudios de cohorte retrospectivos y ensayos clínicos aleatorizados, aún sin poder corroborar la fuente principal

(Ennis, M., et al, 2020).

Los primeros estudios de cohorte retrospectivos se iniciaron con un número limitado de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 sin estar hospitalizados, en donde se comenta que debido a una automedicación con dicho fármaco (dosis entre 20 y 80 mg tres veces al día) presentaban mejoría en los síntomas dos días posteriores a su administración, sin embargo, se tenía la incertidumbre de que los datos fueran confiables debido al sesgo de pacientes inscritos y la veracidad de los datos proporcionados por los mismo, por lo que se cambió de un estudio observacional retrospectivo a un estudio ambulatorio (Ennis, M., et al, 2020).

Debido a que los primeros datos demostraban una mejoría y una disminución en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, se iniciaron diversos ensayos clínicos, específicamente para demostrar la efectividad de la famotidina sola o en combinación con otros fármacos para ser considerado como parte del tratamiento para SARS-CoV-2 ya que es un fármaco de bajo costo y accesible para pacientes ambulatorios u hospitalizados.

Los datos que se tienen al momento, indican que la famotidina no presenta una actividad antiviral debido a que no se une a las proteasas de SARS-CoV-2, a pesar de que en estudios *in silico* realizados por el químico Joshua Pottel en 2020 (Molecular Forecaster, Montreal, Canadá) evaluaron la unión de diversos compuestos incluido la famotidina para unirse al PLpro viral de SARS-CoV-2 y este fuera uno de los candidatos con mayor afinidad para esta unión, no obstante, no se obtuvieron los resultados esperados (Ennis, M., et al, 2020; Malone, R. W., et al, 2020).

La forma de determinar la efectividad de la famotidina por diversos mecanismos fue realizada por Malone, Tisdall y colaboradores (2020), obteniendo los siguientes hallazgos:

1. Realizaron ensayos enzimáticos, en donde se involucraba la proteína similar a la papaína de los coronavirus (SARS-CoV-2 PLpro) con el gen 15 estimulado por interferón (ISG15) proveniente de las células del huésped. Como ya se conoce, los coronavirus tienen la capacidad de eliminar ciertos sustratos celulares y poseen una actividad proteolítica (Mielech, A. M., et al, 2014), por lo que dicha enzima tendría la capacidad de escindir el extremo C-terminal de ISG15 y al administrar la famotidina, se observaría la inhibición de la enzima. La escisión de los 8 aminoácidos C-terminales de ISG15 por PLpro se detectaron claramente mediante electroforesis, con la adición de famotidina en concentraciones de 1-100 μM a la reacción. Se observó que no existía un efecto inhibitorio en la enzima PLpro, por lo que sugiere que la famotidina no inhibe el SARS-CoV-2 PLpro (Malone, R. W., et al, 2020).

2. Se realizó un ensayo *in vitro* en células Vero E6 para determinar si la famotidina inhibía directamente la infección por SARS-CoV-2, obteniendo como resultado que no existía ningún efecto del fármaco ante el agente causal de COVID-19 (Malone, R. W., et al, 2020).

6.2.4.5 Tocilizumab. Anticuerpo monoclonal humanizado / producto biológico inmunosupresor.

Es un anticuerpo monoclonal con efecto sobre el receptor de la IL-6 humana. Como tratamiento, es implementado para patologías en donde los niveles de IL-6 se encuentran en aumento como en enfermedades auto inmunitarias (artritis reumatoide, mieloma múltiple y cáncer de próstata) (Gary, C., et al, 2015). La IL-6 es una potente citocina inflamatoria involucrada en la patogenia de varias enfermedades, y en COVID-19 es una citocina que juega un rol importante en la reacción inflamatoria y la respuesta inmune (Lou, P., et al, 2020). Las experiencias clínicas sugieren que esta interleucina es la principal en involucrarse durante la tormenta de citocinas y esto se debe a que SARS-CoV-2 se une a las células epiteliales alveolares, luego de que se active el sistema inmune innato y adaptativo, da como resultado la liberación de citocinas, incluida la IL-6. Estos efectos proinflamatorios aumentan la permeabilidad vascular dirigiendo así gran cantidad de líquido y células sanguíneas que ingresan a los alveolos provocando disnea e insuficiencia respiratoria (Zhang, C., et al, 2020).

En abril del 2020, surgió como tratamiento alternativo para pacientes con COVID-19 que presentaban riesgo de pasar a la etapa 2 de la enfermedad (hiperactividad del sistema inmunológico), los pacientes que sufren tormentas de citoquinas progresan rápidamente a colapso cardiovascular, disfunción multiorgánica y muerte (Lou, P., et al, 2020).

Al ser administrado, actúa sobre el receptor de interleucina-6 y no sobre IL-6 que se encuentra en circulación, sin embargo, los niveles de IL-6 no son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento, ya que incluso pueden aumentar tras su administración. La administración de Tocilizumab esta contraindicada en el contexto de infecciones graves activas. Los efectos secundarios son relacionados con mayor frecuencia al administrar este tratamiento y puede ocasionar: infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de transaminasas hepáticas. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de diverticulitis y reacciones de hipersensibilidad (Díaz, E., et al, 2021).

En los pacientes COVID-19 se aplicó el tratamiento como prevención temprana de la fase de citoquinas, posteriormente se evaluaron en diversos ensayos clínicos en pacientes con síntomas moderados, graves y críticos en donde se evaluaba y monitoreaban los niveles de proteína C reactiva (PCR) y niveles de IL-6 antes de iniciar el tratamiento y después de concluirlo. Los niveles elevados se consideraban >5 mg/dl para PCR y >7 pg/ml para IL-6. A pesar de que en diversos estudios se menciona que existía un beneficio en los pacientes para evitar el uso de respiradores (aproximadamente en un 60% de los pacientes) y que se demostraba la disminución de PCR, en pacientes en estado crítico no presentaban mejoría, aunque se administrara en combinación con glucocorticoides (Lou, P., et al, 2020; Toniat, P., et al, 2020).

Debido a que no se tenía la seguridad del beneficio en administrar Tocilizumab a los pacientes COVID-19, se proyectó un ensayo clínico de fase III denominado COVACTA, en donde finalmente se demostró que el Tocilizumab carece de utilidad para el tratamiento. Durante su administración, se reportaron efectos adversos y complicaciones como infecciones graves (potencialmente letales), por lo que su prescripción también está contraindicada para pacientes con patologías preexistentes como diabetes u otros padecimientos, también se mantiene su restricción por ocasionar la reactivación de tuberculosis y otros agentes infecciosos. En México se dieron a conocer iniciativas (sin evidencia científica) para pretender incorporar este medicamento en el tratamiento estándar, sin embargo, el gobierno de México publicó el 31 de julio del 2020, un documento en donde hace un llamado potencial para evitar su administración.

(Gobierno de México-Secretaría de Salud [a], 2020).

6.2.4.6 Infliximab. Anticuerpo inhibidor de TNF- α / antineoplásico.

Es un anticuerpo recombinante con regiones constante humana y variable murina que se une específicamente al TNF- α y bloquea su acción. Es aprobado para su uso en artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis, y otras enfermedades autoinmunes. Se administra en solución por vía intravenosa y su administración es en intervalos de 2 semanas al inicio y con repetición a las 6 y 8 semanas (Gary, C., et al, 2015).

El factor de necrosis tumoral (TNF), es una citocina proinflamatoria involucrada en el exceso de inflamación y se presenta en aumento en pacientes COVID-19. Se ha demostrado que es uno de los causantes de la tormenta de citoquinas en conjunto con IL-6 e IL-8, pacientes fallecidos en la fase de hiper-reacción, tenían niveles elevados de receptores de IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 y

TNF- α en comparación con los pacientes que se recuperaron (Robinson P. C., et al, 2020), por lo que se tiene la hipótesis de que los inhibidores de TNF ejercen un efecto protector en los pacientes COVID-19 que están pasando por una fase grave (Stallmach, A., et al, 2020).

El aumento de TNF puede agravar la linfopenia ($<1.0 \times 10^9$ /L) a través de la señalización de TNF/TNFR1 en las células T, y la disfunción de las células T refleja un objetivo importante para las intervenciones inmunomoduladoras (Stallmach, A., et al, 2020). Se realizaron ciertos análisis observacionales en donde se descubrió que pacientes que recibían anteriormente tratamiento con anti-TNF para otras indicaciones y eran infectados con SARS-CoV-2 mejoraban significativamente en comparación con los pacientes que no utilizaban este tipo de medicamentos. Debido a que Infliximab se ha administrado por más 20 años a millones de personas y en diferentes patologías, presenta un perfil de seguridad conocido y una optimización de la dosis administrada en pacientes individuales (Robinson P. C., et al, 2020).

La terapia con anti-TNF, neutraliza por completo el TNF y evita que se ejerzan los efectos proinflamatorios reduciendo igualmente los niveles de otras citocinas proinflamatorias incluidas IL-1 e IL-6, al igual que disminuye la concentración del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo cual es ideal en pacientes COVID-19 lo que permitiría reducir potencialmente la fuga capilar inducida por SARS-CoV-2 en los pulmones (Liu J., et al, 2020; Robinson P. C., et al, 2020).

6.2.4.7 Abatacept. Producto biológico inmunosupresor.

La activación de las células T requiere de la coestimulación por una célula presentadora de antígeno. El Abatacept bloquea la señal de coestimulación. Es una proteína de fusión que consta de una porción de CTLA 4 humana y un fragmento del dominio Fc de la IgG humana. El abatacept simula la CTLA 4 endógena y compite con la unión de CD28, CD80 y CD86. Esto previene la activación completa de las células T disminuyendo su proliferación y disminuye las cifras de citocinas plasmáticas. Tiene aprobación de uso en la artritis reumatoide y el efecto secundario más frecuente con su uso es la presencia de infecciones (Gary, C., et al, 2015).

La asociación colombiana de reumatología, recomienda que los pacientes con enfermedades reumáticas sin COVID-19 deben continuar la terapia biológica con abatacept. En los ensayos clínicos las tasas de infecciones con Abatacept son similares a las de los pacientes tratados

con metotrexato y numéricamente inferiores a las de otros biológicos. En un metaanálisis en red de ensayos clínicos de biológicos, el riesgo de infecciones graves con Abatacept era numéricamente inferior al del resto y significativamente inferior en las comparaciones con Certolizumab, Infliximab y Tocilizumab. En el escenario actual de la pandemia por SARS-CoV-2, hasta la fecha no se ha publicado evidencia de que el uso de Abatacept conlleva desarrollar una enfermedad grave si el paciente reumático que recibe este medicamento biológico presenta COVID-19. El panel consideró que no es prudente continuar la terapia biológica con Abatacept durante procesos infecciosos activos, entre ellos COVID-19, por lo que se recomienda que los pacientes con enfermedades reumáticas con diagnóstico de COVID-19 deben suspender la terapia con Abatacept (Saldarriaga, L. M., et al, 2020).

6.2.4.8 Baricitinib. Inhibidores de la proteína-quinasa 1 asociado a AP2.

Estos inhibidores de la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1), regulan la endocitosis mediada por clatrina a través de la cual entran en la célula la mayoría de los virus (Díaz, E., et al, 2021). Durante la fase severa en pacientes COVID-19, presentan una reacción de hiperinflamación (tormenta de citoquinas) en donde los niveles de interferones α y β e IL-6 aumentan y estas señales son transducidas a través de la vía JAK-STAT. Uno de los reguladores conocidos de la endocitosis de este virus es la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1). Si se inhibe AAK1 se interrumpe el paso del virus a las células y también el ensamblaje intracelular (Gutiérrez, M., et al, 2020).

El Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JaK 1 y 2), es un tratamiento implementado contra la artritis reumatoide y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios menciona que este tratamiento podría reducir la tormenta de liberación de citocinas inflamatorias al inhibir la vía JaK1/JaK2. Ambas quinasas inician la transducción de la señal iniciada por la unión de la IL-6 a su receptor, además de estar implicadas en la transducción de la señal de otras citoquinas, tanto proinflamatorias como citoquinas antiinflamatorias (IL-10), lo cual podría resultar en la disminución de la inflamación sistémica y el daño pulmonar (Gutiérrez, M., et al, 2020)

Este tratamiento solo se ha implementado en un estudio abierto con solo 12 pacientes en donde se obtuvieron buenos resultados. Los autores Cantini, Niccoli y colaboradores, en agosto del 2020, administraron lopinavir/ritonavir + Baricitinib versus terapia estándar, considerando al Baricitinib como un antiinflamatorio, evaluando así la seguridad del tratamiento

(lopinavir/ritonavir + Baricitinib), concluyendo que esta terapia puede limitar el síndrome de liberación citoquinas y su utilidad permitió la recuperación de los pacientes sin requerir la asistencia de la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Gutiérrez, M., et al, 2020; Cantini, F., et al, 2020).

No obstante, se han reportado algunos efectos secundarios en pacientes que han sido tratado con Baricitinib como el aumento del colesterol LDH, presencia de infecciones en el tracto respiratorio superior que podrían dar origen a coinfecciones y la presencia de náuseas. Otros inhibidores fueron considerados como fedratinib, sunitinib y erlinitib, sin embargo, no fueron considerados por ser asociados a serios efectos secundarios (Díaz, E., et al, 2021).

6.2.5 Fármacos que actúan en el sistema cardiovascular

Se han reportado eventos cardiovasculares y arrítmicos en pacientes hospitalizados con COVID-19, la manifestación de arritmias ha sido desencadenada por diferentes factores, por lo que no se tiene hasta el momento una estrategia eficaz que permita dar estabilidad a los pacientes (Gopinathannair, R., et al, 2020).

Las complicaciones cardiovasculares como daño miocárdico, choque y arritmias son las más recurrentes en pacientes con COVID-19. Las arritmias ventriculares malignas como taquicardia/fibrilación ventricular (TV/FV) se han estimado en un 5.9% de los pacientes en estado crítico. Los factores que predisponen la presencia de arritmias son las siguientes:

- Daño miocárdico: En pacientes en estado crítico, se ocasiona un daño directo en el tejido cardíaco, lo que permite la liberación y elevación de los niveles de troponinas y otros biomarcadores y se manifiestan en síntomas como palpitaciones y dolor precordial. El nivel alto de biomarcadores cardíacos son un pronóstico de mortalidad de los pacientes, además del daño miocárdico puede presentarse otros mecanismos arritmogénicos como hipoxia, inflamación y citotoxicidad directa del virus

(Medeiros, R. D., et al, 2020).

- Tormentas de citocinas inflamatorias: En pacientes COVID-19, se hace presente una fase de hiper-reacción del sistema inmunológico denominado como “tormenta de citoquinas” que culmina en la falla orgánica múltiple. El perfil bioquímico predictor de mortalidad es la elevación de ferritina y niveles séricos de interleucina (IL6). En esta situación es frecuente observar alargamiento del intervalo QT y arritmias ventriculares como torsade de pointes (TdP); el sustrato electrofisiológico es un aumento en la duración del potencial de acción secundario a trastornos en la expresión o funcionamiento de canales iónicos de K⁺ y Ca⁺⁺ por liberación excesiva de IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF- α). Existe también evidencia que asocia la liberación de citoquinas proinflamatorias con hiperactividad del sistema simpático, con un efecto mediado por vía central (hipotálamo) y periférica (activación de ganglio estrellado), lo que incrementa riesgo de arritmias ventriculares (Medeiros, A., et al, 2020).

- Arritmias en pacientes en estado crítico: estos pacientes tienen mayor susceptibilidad a presentar arritmias debido a diversos efectos propios de la infección como: alteraciones hidroeléctricas, sepsis, isquemia miocárdica, falla cardíaca,

bradicardia, enfermedad renal, uso de sedantes, analgésicos, antieméticos, antibióticos y aminas vasoactivas. Es necesario el considerar el monitoreo de las dosis administradas de los fármacos con efectos antivirales al igual que su concentración en plasma para evitar problemas renales, se sabe que la combinación de 2 o más fármacos durante la pandemia han tenido un efecto pro-arrítmico, por lo que se puede notar el incremento de intervalo QT en pacientes, por otro lado, no es muy frecuente observar algún riesgo de TdP inducida por fármacos (Medeiros, A., et al, 2020).

- Síndrome de QT largo: debido a una alteración congénita en la repolarización ventricular traducida por prolongación del intervalo QT y susceptibilidad a desarrollar arritmias ventriculares graves y muerte súbita. Se ha reconocido que estos pacientes son particularmente sensibles a medicamentos que afectan la repolarización ventricular y por ende prolongan el intervalo QT (Medeiros, A., et al, 2020).

- QT prolongado por fármacos: los pacientes susceptibles a prolongar intervalos de QT con ciertos medicamentos lo que da lugar a arritmias ventriculares graves.

- Saturación de las vías de eliminación de fármacos: diversos fármacos son metabolizados por las mismas enzimas y su asociación puede dar signos de intoxicación aún a dosis terapéuticas, por ejemplo, la hidroxiclороquina y cloroquina son metabolizados por la enzima CYP3A4, y esta enzima es responsable de al menos el 50% del metabolismo de los fármacos, sin embargo diversos medicamentos son inhibidores de esta enzima como diltiazem, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, verapamilo, warfarina, amiodarona, lidocaína y antirretrovirales. Hay diversos polimorfismos de la CYP3A4 lo cual aumenta la probabilidad de que el paciente presente toxicidad por diversos fármacos (Medeiros, A., et al, 2020).

Por el momento solo se ha tenido reportado el uso de amiodarona para tratar las arritmias presentes en pacientes COVID-19, y a continuación se describe su aplicación y sus efectos.

6.2.5.1 Amiodarona. Fármaco antiarrítmico clase III / tratamiento de las taquiarritmias.

Los fármacos de clase III prolongan la duración del potencial de acción y el periodo refractario eficaz. Estos fármacos actúan por interferencia con las corrientes de salida de K⁺ o hacen más lentas las corrientes de ingreso de Na⁺. La amiodarona tiene relación estructural con la tiroxina. Aumenta la refractariedad y también deprime la automaticidad del nodo sinusal y hace más lenta la conducción, su semivida es prolongada por lo que llega a durar de 14 a 100 días, aumentando su riesgo de toxicidad. La concentración plasmática no tiene buena correlación con sus efectos. Aunque se pueden observar efectos electrofisiológicos en unas horas después de su administración parenteral, tal vez no se vean efectos sobre los ritmos anormales durante varios días. Los efectos antiarrítmicos pueden durar semanas o meses después de que se discontinúa el fármaco por lo que se usa para tratar arritmias ventriculares refractarias que ponen en riesgo la vida, arritmias auriculares, ventriculares o ambas, incluida la conversión de la fibrilación auricular y la supresión de las arritmias en pacientes con desfibriladores implantados; también posee efectos antianginosos y vasodilatadores. La amiodarona es un agente de primera línea para los pacientes que no responden a la reanimación cardiopulmonar (RCP). Produce efectos adversos relacionados con la dosis y acumulativos (en especial, los gastrointestinales) en casi 70% de los pacientes, los efectos adversos incluyen la fotosensibilidad, el "síndrome del hombre gris", micro depósitos corneales y trastornos tiroideos (debido a la presencia de yodo en el preparado farmacológico) (Gary, C., et al, 2015).

Durante la pandemia, se presentaron casos de pacientes que padecían de arritmias debido a efectos directos en el miocardio a causa de la infección por SARS-CoV-2 o de efectos indirectos a causa de tratamientos que podrían ser efectivos como en el caso del uso de Lopinavir / Ritonavir y Cloroquina. Como ya se ha explicado anteriormente, los síntomas que se manifiestan frecuentemente son síntomas respiratorios, pero en casos más severos puede llegar a comprometer el sistema cardiovascular y multisistémico, por un lado, algunos de los síntomas de la infección como tos, disnea, palpitaciones y dolor torácico, pueden ser confundidos como de origen cardiovascular primario, además de tener enfermedades cardiovasculares previas lo que es asociado a 5 veces mayor mortalidad, la enfermedad por COVID-19 puede tener compromiso miocárdico, ya sea por miocarditis o isquemia, lo cual ensombrece gravemente el pronóstico del paciente (Mora, G., 2020).

En el tratamiento para pacientes COVID-19, no se recomienda administrar junto con cloroquina o lopinavir/ritonavir por alto riesgo de efectos adversos. Se presenta riesgo de acumulación de amiodarona debido a que los antirretrovirales interfieren en la vía de aclaramiento de la amiodarona al inhibir isoformas de P450. La FDA recomienda un control plasmático en el caso de administración aguda. En el manejo de las arritmias supraventriculares se puede intentar una cardioversión (farmacológica, eléctrica u ambas en forma secuencial) si la arritmia es de nueva aparición, y en función de la situación hemodinámica. Una segunda estrategia, sería el control de la frecuencia con los betabloqueantes y la digoxina. Se recomienda el uso de betabloqueantes β_1 selectivos de corta duración (Ballesteros M. A., et al, 2020)

6.3 Compuestos químicos nocivos administrados por la creencia popular como tratamiento alternativo para SARS-COV-2

Debido a las afecciones psicológicas y sociales que padecemos debido al confinamiento en nuestros hogares durante un periodo de dos años, el cual ha permanecido en latencia por la pandemia que vivimos actualmente, se dieron a conceder muchos avances científicos que validarían una respuesta efectiva ante dicho problema mundial, y de igual forma aparecería la contraparte de dichos avances y eso es, el retroceso debido a “oportunistas” que trataron de manipular a las masas con falsas promesas y falsos tratamientos que podrían en riesgo la salud de la población.

Diferentes organizaciones, principalmente la FDA, divulgó por diferentes medios de comunicación y redes sociales algunos de los productos que se encontraban en venta libre con la finalidad de fungir como tratamientos, profilácticos y suplementos que ayudarían a combatir dicha infección o estimular al sistema inmunológico. Una de las advertencias más destacadas por la FDA fue la de concientizar a los consumidores de evitar el consumo de productos hechos a base de clorito de sodio y sustancias nocivas preparadas con otros minerales y sustancias que no han sido probadas y evaluadas para determinar si son aptas para el consumo humano

(OMS [e], 2022; FDA[b], 2020)

Dichos productos fraudulentos, se encuentran en muchas formas, se incluyen suplementos dietéticos, desinfectantes, accesorios personales, tes, aceites esenciales, tinturas, etc. A continuación, en la **Tabla 8**, se resumen algunos de los productos fraudulentos más destacados por la FDA.

Tabla 8.

Medicamentos fraudulentos catalogados por la FDA

NOMBRE DEL REMEDIO	DESCRIPCIÓN
Dr. Paul's Tintura COVID-aid	Se encuentra en presentación de 2 oz. Es un tratamiento que fue catalogado como producto fraudulento y mal etiquetado, debido a que no menciona concretamente la fórmula o contenido de la tintura, la FDA lo catalogó como

	<p>peligroso y sin aprobación (FDA [d], 2021)</p>
Allimax spray	<p>Producto en presentación es spray o líquido, con 100% de alicina. Se tiene en duda si realmente el proceso de extracción y purificación de la alicina proveniente de vegetales del género <i>Allium</i> son los adecuados, y que debido a sus posible efectos inmunomoduladores y potenciadores de la respuesta inmune, sean adecuados para el tratamiento en pacientes COVID (FDA[b], 2020).</p>
Plata coloidal	<p>Hidrosol de plata bioactivo para el apoyo inmunológico, presentación de 24 ppm en recipientes de 8oz (FDA[b], 2020).</p>
My Hotze pak	<p>Vitaminas A, B, C, D, zinc y probióticos. Se promociona como un “paquete inmunitario de Hotze” con vitaminas, minerales y probióticos para niños y adultos. Este producto está dirigido para mitigar, prevenir, tratar o curar la infección causada por SARS-CoV-2 (FDA[a], 2020).</p>
Biomagnetismo médico Durazo	<p>El proveedor ofrece Kits de bricolaje de terapia magnética de biomagnetismo, que incluyen juegos de imanes cerámicos revestidos de plástico y arandelas para mantener los imanes en su lugar sobre la ropa (FDA[b], 2020).</p>
Biogenetix	<p>Tiene presentaciones diferentes con: glutatión, ácido R-lipoico, colecalfiferol y vitamina K2 y resveratrol. Estos productos son medicamentos nuevos no aprobados y mal etiquetados. Son productos promovidos como sustancias de apoyo al sistema inmunológico (FDA[b], 2020).</p>
Gan Mao Ling	<p>Preparado antiviral que contiene: raíz de ilex, hoja de evodia, hoja de vitex, raíz de la pelusa, flor de crisantemo, flor de madre selva y hoja de menta (FDA[b], 2020).</p>
Curativa	<p>Sustancia hipoclorosa en spray para la piel, es agua electrolizada, cloruro de sodio y ácido hipocloroso al 0.02% (FDA[b], 2020).</p>
Swipe shield	<p>Gel protector nasal que contiene agua desionizada, hidroxipropil guar, fenoxietanol, ácido málico, sodio C14-16</p>

	olefin-sulfonato (FDA[b], 2020).
ASAP HCP health Max 10 o Dr. Rima	Suplemento de plata. Concentración de 10 ppm de plata (Ag_4O_4), indicando que contiene 50 mcg de plata pura en el embace (FDA[b], 2020).
Stay well cooper	Barra de cobre germicida, vendido de forma fraudulenta como tratamiento, mitigante o cura para COVID-19 (FDA[b], 2020).
Camu Camu's Vitamina C	Vitamina C extraída del Camu Camu, planta que ayuda a la producción de leucocitos y ayuda proteger al cuerpo de agentes infecciosos (FDA[b], 2020).
Power immune	Producto hecho a base de extracto de berberina, equinácea y <i>Agaricus</i> , su combinación detiene al virus e impulsa al sistema inmune (FDA[b], 2020).
Immune Shot	Vitamina D3 pura con una concentración de 8,000 UI, administración por vía sublingual (FDA[b], 2020).
Patriot CBD	Aceite de canabidiol (CBD), con cero TCH (tetrahidrocannabinol), contiene 1200 mg de aceite de CBD (FDA[b], 2020).
DR. Jockers- Super C	Suplemento dietético con vitamina C y bioflavonoides (FDA[b], 2020).

No solo se observó esta práctica en EE. UU., en el uso de estos productos, en México, se ha aplicado de forma irregular el uso de dióxido de cloro como tratamiento para combatir esta pandemia. Un ejemplo de ello fue en 2020, el alcalde Jonathan Ávalos Rodríguez de Francisco I. Madero, Coahuila, proclamó a la prensa y a sus habitantes que repartiría dióxido de cloro a pacientes enfermos de COVID-19 como parte de un tratamiento alternativo. El alcalde defendió dicha postura mencionando que el dióxido de cloro era considerado una fórmula magistral y que a dosis bajas era imposible que presentara un efecto tóxico en los pacientes. También mencionó que se basaba en la declaración de Helsinki en el Art.37 para dichos actos y afirmaciones, sin embargo, se tienen registros que el uso de dicho compuesto puede llegar a irritar la boca, la garganta, esófago y estómago, así como provocar náuseas, vómito y diarrea, no obstante, hasta la fecha no se encuentran registros de ensayos clínicos que hayan desarrollado pruebas sobre el uso de dióxido de cloro como tratamiento clínico en afecciones infecciosas u otras patologías, inclusive, desde la publicación de dichos actos ocasionados por

el alcalde, la Cofepris (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) advirtió sobre su uso clandestino y los riesgos que esto puede ocasionar (El financiero, 2020; Conamide, 2022)

Debido a dicha controversia con respecto a las afirmaciones del alcalde Ávalos, a continuación, se muestra parte del artículo referido.

Cuadro 2.

Artículo 37 de la Declaración de Helsinki de la AMM (Asamblea médica mundial):

Art. 37 Intervención no aprobadas en la práctica clínica

Quando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de expertos, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Nota: principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Fuente: Conamide (2022).

6.3.1 Soluciones hipoclorosas

Los compuestos y soluciones con cloro han tenido gran relevancia en los últimos dos años por su gran poder desinfectante en superficies de áreas de importancia clínica, en el hogar y en áreas públicas. Debido al alto número de infectados en la primera ola de la infección por SARS-CoV-2, salieron a la venta diversos compuestos o soluciones maravillosas con la promesa de dar una cura ante dicha infección. Los productos principales estaban creados a base de dióxido de cloro y sus derivados prometiendo una prevención o un tratamiento terapéutico.

Los principales pseudo-tratamientos eran conocidos como **CDS** (por sus siglas en inglés “*chlorine dioxide solution*”) y SMM (sustancia mineral milagrosa) el cual contiene clorito de sodio, la cual era distribuida de manera ilegal y sin los controles de calidad correspondientes que indiquen que son adecuados para el consumo humano. Se inició la venta libre de dichos remedios por diferentes plataformas de venta y de fácil acceso al igual que en redes sociales mencionando que, las soluciones preparadas con hipoclorito de sodio, dióxido de cloro, clorito de sodio y semejantes, son la cura definitiva para combatir la infección a causa de SARS-CoV-2. (Burela A., et al, 2020; FDA[c], 2020)

Oficialmente no existen publicaciones en donde se implemente el uso de dióxido de cloro en ensayos clínicos, ni siquiera del uso de derivados de cloro que hayan sido administrados por vía inhalatoria, oral o parenteral en humanos como agentes terapéuticos o preventivo para COVID-19 y esto es debido a cada uno de estos compuestos son implementados como desinfectantes o blanqueadores a nivel industrial, sin tener referencias de algún efecto benéfico al ser administrado en humanos o animales.

No obstante, en 2020, Insignares C. E., con ayuda de la fundación Génesis, propusieron un proyecto poco desarrollado y sin fundamento científico, denominado “***Determinación de la efectividad del dióxido de cloro oral en el tratamiento de COVID-19***”, el cual tuvo su primera publicación en abril del 2020 en la base de datos Clinicaltrials.gov, identificado con el registro **NCT04343742**. El proyecto constaba de administrar por vía oral a 20 pacientes con diagnóstico positivo para SARS-COV-2 una dilución de dióxido de cloro en agua con una concentración de 3,000 ppm. Se pretendía registrar solamente los cambios y disminución de los síntomas en los pacientes hasta obtener un resultado negativo en los pacientes sobre dicha infección, se pretendía dosificar a los pacientes con 10 cc de una solución de dióxido de cloro con una concentración de 3,000 ppm diluido en un litro de agua, administrado cada 24 horas

por un periodo de un mes. La forma de evaluación se basa en la escala visual VAS (Escala analógica visual).

Los puntos importantes que considera el autor para justifica el uso del dióxido de cloro son los que se mencionan a continuación:

Cuadro 3.

Criterios considerados por Carrione E. I., en el 2020 para evaluar el uso de dióxido de cloro y que modifique la morbilidad y mortalidad en pacientes infectados con COVID-19.

1. Su acción terapéutica está dada por su selectividad por el pH ácido y durante su acción, ocurre la disociación de moléculas de oxígeno.

2. La reacción se convierte en cloruro de sodio (sal común) y al mismo tiempo libera oxígeno, que a su vez oxida (quema) los patógenos (gérmenes nocivos) de pH ácido, convirtiéndolos en óxidos alcalinos (cenizas).

3. La disociación del dióxido de cloro genera moléculas de oxígeno. Durante su ingesta, estas moléculas liberadas pueden ser absorbidas a la sangre, y esta disociación se lleva a cabo gracias a la acidez del ácido láctico o a la acidez del patógeno.

La ventaja de su uso es la imposibilidad de resistencia bacteriana al ClO_2

4. Es un oxidante selectivo y a diferencia de otras sustancias, no reacciona con la mayoría de los componentes del tejido vivo.

5. El ClO_2 reacciona rápidamente con fenoles y tioles esenciales para la vida bacteriana.

6. Es cierto que el cloro o compuestos son muy efectivos como desinfectante ante diversos microorganismos incluyendo virus, como uso terapéutico es capaz de penetrar y eliminar la biopelícula.

7. Debido a que es reactivo con 21 aminoácidos esenciales como la cisteína, el triptófano, la tirosina, la prolina y la hidroxiprolina, son aminoácidos fáciles de reemplazar.

8. Debido a que ha sido usado como desinfectante para diversos agentes (hongos, bacterias y virus), para el embotellado de agua y en un estudio aplicado en ratas que reveló actuar ante infecciones por virus de influenza A, debería actuar ante infecciones causadas por SARS-CoV-2.

Nota: *Determinación de la efectividad del dióxido de cloro oral en tratamiento de COVID-19. Clinical trials NCT04343742. Fuente: Insignares, C. E., (2021).*

Sin embargo, en la literatura existe evidencia de los efectos que ocasionan cada uno de estos compuestos y se mencionan a continuación los detalles de sus efectos y preparaciones.

6.3.1.1 Dióxido de cloro (ClO₂). Es un gas de color amarillo-rojizo con una masa molecular de 67.5 g/mol, es un oxidante muy fuerte que desde 1814 ha sido implementado como desinfectante y con la característica física de ser más denso que el aire, muy reactivo, inestable y explosivo. Por sí mismo es un compuesto que reacciona violentamente con el mercurio y el fósforo, sin embargo, es soluble en agua y se descompone por fotólisis, generando especies como el radical hipoclorito, ácido cloroso y ácido clórico que luego son descompuestos. El dióxido de cloro es corrosivo por lo que al ser inhalado causa tos, dolor de garganta, dificultad de respirar entre otros daños, el tener contacto en la piel ocasiona enrojecimiento hasta quemaduras cutáneas graves (Brenntag, 2015; Ceroni, M., 2020).

Su obtención es a partir de la reacción entre clorito de sodio con ácido clorhídrico. Debido que es usado como desinfectante y para tratamiento de agua, la EPA (Environmental Protection Agency) ha establecido niveles máximos de presencia de clorito en agua potable de hasta 1 mg/L y para el dióxido de cloro es de 0.8 mg/L. Asimismo los trabajadores deben conocer que usan este compuesto como desinfectante en sus labores y que el límite de exposición ocupacional al dióxido de cloro para una jornada de 8 horas diarias, 40 horas por semana, es de 0.1 ppm (0.3 mg/m³) (Ceroni, M., 2020).

Los usos supuestamente médicos del dióxido de cloro y su venta se iniciaron en EE. UU en el 2006, donde sin ningún sustento clínico se vendía como cura para la malaria, el autismo, el ébola, gripe H1N1, cáncer, etc. Se han llevado a cabo estudios toxicológicos, químicos y biológicos, pero solo siendo ensayos preclínicos, los ensayos clínicos (fase I, II y III) lo cual se derivan de instituciones como la FDA, sin embargo, ningún ensayo ha avanzado a la fase clínica. En vista de ello y de los peligros de intoxicación que ocasionan este compuesto, ningún organismo de salud ha aprobado el uso del dióxido de cloro para fines médicos, es más, vetan su uso y alertan a la población de los problemas de salud causados por este compuesto (Ceroni, M., 2020).

A pesar de que existen advertencias activas del uso de estos compuestos, existe una evidencia de los efectos causantes al ingerir en periodos prolongados dióxido de cloro. Un ejemplo de ellos es la publicación de un caso clínico de un paciente masculino de 65 años que acude a urgencias por dolor abdominal, náuseas, vómitos y melenas (heces oscuras), el paciente no refiere alguna patología preexistente o padecimientos crónicos degenerativas, también negó haber padecido la enfermedad COVID-19, sin embargo, el paciente refiere que ha ingerido dióxido de cloro en los últimos 9 meses como terapia preventiva de la enfermedad por coronavirus. Nueve meses previos a la presencia de los malestares por el que se presenta a urgencias, el paciente indica que tomaba dosis altas (sin conocer la cantidad exacta) que iban en aumento día con día hasta llegar al consumo de 10 ml por día diluido en 1L en agua por un periodo de 8 horas al día, como consecuencia, se obtuvieron datos alarmantes que desarrollaron insuficiencia hepática, necrosis tisular de mucosas, insuficiencia renal y deterioro neurológico por lo que de forma resumida en el **Cuadro 4**, se encontrará los datos del examen físico y clínico del paciente y en la **imagen 11 y 12** se mostrarán los efectos ocasionados mediante una TAC abdomino-pélvico y la evidencia obtenida por una laparotomía exploratoria.

Cuadro 4.

Síntomas y evaluación clínica

- Somnolencia	- Temperatura de 37.5°C
- Hipotensión (75/40 mm/Hg)	- Hemoglobina 12.2 g/dL
- Taquicardia	- Leucocitos de 14.1 E03 cel/ μ L
- Pulso de 120 latidos / min	- Plaquetas 241 E03 cel/ μ L
- Frecuencia respiratoria de 23 respiraciones/ min	- Potasio 6.1 mEq/L
	- Sodio 126 mEq/L

Nota: Datos relevantes obtenidos en el examen físico y resultados de análisis clínico, Fuente: Arellano, G., et al (2021).

Imagen 11.

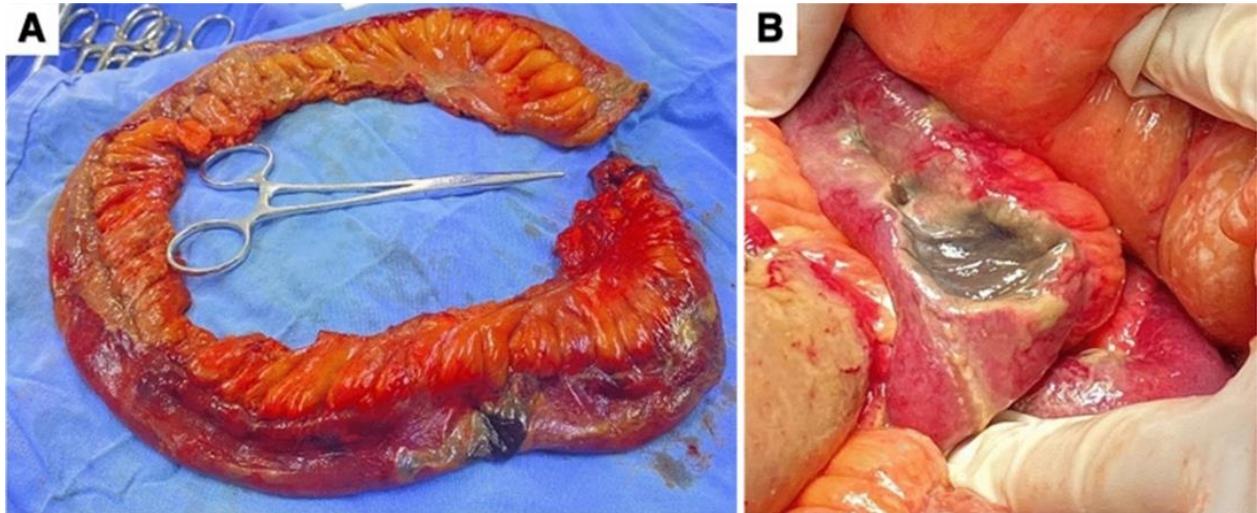
Imagen de tomografía abdominopélvica realizada al paciente.



Nota: Se revela abundante líquido libre en cavidad abdominal, en el espacio peri-pancreático y en los canales paracólicos, también se presenta un neumoperitoneo secundaria y rotura de vísceras huecas. Fuente: Arellano, G., et al (2021).

Imagen 12.

Resultado de laparotomía exploradora.



Nota: Se encontró líquido libre en cavidad abdominal (aproximadamente 2.5 L), con perforación de yeyuno adyacente al asa fija. Se realizó resección intestinal a 80 cm del yeyuno con cierre de asa intestinal. Fuente: Arellano, G., et al (2021).

El paciente no se encontraba en óptimas condiciones clínicas, a las 48 horas de la cirugía presentó paro cardiorrespiratorio, falla multiorgánica y finalmente la muerte del paciente. Por lo que es una evidencia fuerte de que la ingesta de sustancias corrosivas produce lesiones graves en el tracto gastrointestinal que pueden desencadenar una falla multiorgánica y por último un desenlace fatal (Arellano, G., et al, 2021).

6.3.1.2 Clorito. El clorito no es clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos. El hallazgo principal y más consistente derivado de la exposición al clorito en diversas especies fue el estrés oxidativo que produce cambios en los glóbulos rojos. Esta observación fue apoyada por una serie de estudios bioquímicos realizados *in vitro*. No utilizar en productos que son destinados para el contacto directo con la piel. Está contraindicado el utilizarlo como tratamiento médico y evitar que este producto esté en contacto directo con alimentos. No utilizar para propósitos privados (domésticos). Presenta toxicidad aguda al ingerir

o al contacto con la piel, corrosión o irritaciones cutáneas. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos, es corrosivo para las vías respiratorias (OPS, 2020; ROTH, 2022)

6.3.1.3 Clorato. El clorato es una sustancia que es nocivo en caso de ingestión, es toxico para los organismos acuáticos, y ocasiona efectos nocivos sobre los glóbulos rojos ocasionado por inhalación o ingesta. En pruebas experimentales toxicológicas en ratas que se les administró clorato sódico en el agua potable durante 21 días presentaron cambios en la histología tiroidea como por ejemplo agotamiento coloidal, hipertrofia, alta incidencia de hiperplasia y cambios de concentración en hormonas tiroideas. Se tiene registro de que el DL 50 en ratones por vía oral es de 4950 mg/Kg, el DL 50 en vía cutánea es de 2000 mg/kg en conejos y CL 50 >5.59 mg/L en ratas por un periodo de 4.5 horas por inhalación. (OPS, 2020; Thermo Fisher scientific, 2021).

6.3.1.4 Cloro. El cloro se produce en grandes cantidades y se utiliza en el ámbito industrial y doméstico como un desinfectante importante y como lejía. En particular, se usa ampliamente para la desinfección de piscinas y es el desinfectante y oxidante más utilizado en el tratamiento del agua de consumo humano. El cloro reacciona con el agua y forma ácido hipocloroso e hipocloritos. Las concentraciones de clorato y algunos percloratos aumentan en soluciones de hipoclorito durante el almacenamiento a temperatura ambiental alta o cuando se añade hipoclorito nuevo al hipoclorito que tiene más tiempo. La vía más peligrosa que puede ocasionar efectos agudos o crónicos es por vía inhalatoria ocasionando irritación severa de la mucosa nasal, garganta y árbol respiratorio superior, el contacto con la piel y los ojos ocasiona irritación y quemaduras, no obstante, su ingesta no es una ruta aplicable de exposición para este gas, por lo que no ocasiona algún efecto adverso (OPS, 2020; IQUISA, 2022).

7. Resultados

La siguiente información muestra de forma resumida cada una de las características más relevantes con respecto a cada uno de los medicamentos planteados para el desarrollo de este trabajo.

Tabla 9a.

Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores implementados durante la pandemia.

Medicamento	Función farmacológica principal	Interacciones farmacológicas con:	Dosis implementadas	Reacciones secundarias	Mecanismos de acción ante SARS-CoV-2	Conclusión	Referencia
Lopinavir / Ritonavir	Inhibidores de las proteasas virales. Antirretroviral. Tratamiento para controlar la infección por el virus de VIH	Cloroquina OH-Cloroquina	Lopinavir 200 mg / Ritonavir 50 mg	Ocasiona problemas gastrointestinales, (náuseas, vómito, diarrea), hiperlipidemia, pancreatitis, y prolongación del QT	En estudios <i>in silico</i> , demostró una capacidad de inhibición de la proteasa tipo 3C	En estudios <i>in vivo</i> se demostró que no existía una disminución en la carga viral	Diaz, E., et al (2021); Moneriz, C., et al (2020); Bin, C., et al (2020); Chien-Yu C., et al (2020); Scavone, C., et al (2020)
Ribavirina	Análogo de nucleósido que inhibe la RNA polimerasa viral e inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, capacidad antiviral ARN y ADN	Atazabavir Cloroquina OH-cloroquina Anakinra Baricitinib Sarilumab Tocilizumab	Capsula de 200 mg	Anemia hemolítica, hipocalcemia, hipomagnesemia, toxicidad hematopoyética reversible, efectos mutagénicos, teratogénicos y embriotóxicos.	Interfiere en la síntesis <i>de Novo</i> , presenta efecto inmunomodulador, inhibición directa de la polimerasa, análogo del nucleósido Guanosina, presenta acoplamiento molecular al complejo RdRp.	Tuvo fundamentos satisfactorios para SARS y MERS y en estudios recientes presento efectos adversos, por lo que no se sugirió su seguimiento como posible tratamiento	Monerz, C., et al (2020); Ramirez, G., et al (2019); Baden, L., (2021); Alpay, A (2021)
Oseltamivir	Inhibidor de la neuramidasa del virus de la influenza	Sin datos	Sin datos	Sin datos	No tiene ningún efecto ante SARS-CoV-2	Ha inicios de la pandemia, se creía que los primeros casos eran por un brote de influenza en temporada alta.	Sanders, J. M., et al (2020); Qi, T., et al (2020)

Nota: OH- cloroquina (Hidroxicloroquina); VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana); ARN (Ácido, Ribonucleico); ADN (Ácido Desoxirribonucleico); RdRp (RNA dependiente de RNA polimerasa).

Tabla 9b. Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores implementados durante la pandemia (Continuación).

Medicamento	Función farmacológica principal	Interacciones farmacológicas con:	Dosis implementadas	Reacciones secundarias	Mecanismos de acción ante SARS-CoV-2	Conclusión	Referencia
Favipiravir	Antiviral, inhibidor de la RdRp	Sin datos	Una toma de 1800 mg (9 tabletas), seguidas de 800mg dos veces al día durante un periodo de 5 – 10 días	Daño hepático grado ≥ 3 , hiperuricemia, aumento de TGO y TGP	Inhibidor de la RdRp	Ensayos clínicos sin concluir (abandonados)	Qahtani, M., et al (2020); Pareja, A., et al (2020) Dang, T.H., et al (2022); Rizzardini, G (2020); Bosaeed, M., et al (2020)
Arbidol	Antiviral de amplio espectro, inhibidor de la hemaglutinina	Sin datos	0.2 gramos tres veces al día	Sin datos	Efector inhibidor de la fusión de membrana de una célula blanco y el virus. Puede inducir el sistema inmunológico, produciendo interferones, mejora la función fagocítica de los macrófagos y activa las células NK	Es un medicamento probado exclusivamente en China y Rusia, no obstante, no existe un cambio significativo en la recuperación del paciente cuando éste es administrado	Yueping, L., et al (2020); Blaising, J., et al (2014); Moneriz, C., et al (2020);
Remdesivir	Antiviral de acción directa, inhibidor de la transcriptasa inversa análoga de nucleósidos y nucleótidos	OH-Cloroquina Cloroquina	Carga única de 200 mg el día uno y 100 mg una vez al día a partir del día 2 en adelante (5 – 10 días)	Sin datos	Análogo de la adenosina, con capacidad de interferir en la polimerasa NSP1	Tratamiento permitido oficialmente, sin embargo, se requiere conocer el funcionamiento hepático del paciente	Lamb, Y. N. (2020); Pareja, A., et al (2020); FDA ^e (2020); Moneriz, C., et al (2020); Reddy, O. S., et al (2021)
Darunavir / Cobicistat	Antirretroviral, inhibidor de la proteasa, inhibidor selectivo de CYP3A	Cloroquina OH-Cloroquina Lopinavir / ritonavir Ivermectina	600 mg cada 12 horas	Aumento en la incidencia de infartos en los pacientes	Posible inhibidor de proteasa de tipo quimioproteasa de SARS-CoV-2	Se finalizó su uso por el aumento en infartos al miocardio en pacientes con SARS-CoV-2 y con enfermedades cardiovasculares	Singh, T. U. (2020)

Nota: OH- cloroquina (Hidroxiclороquina); RdRp (RNA dependiente de RNA polimerasa); TGO (Aspartato aminotransferasa); TGP (Alanina aminotransferasa); CYP3A (Citocromo P 450-3A)

Tabla 9c.

Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores implementados durante la pandemia (Continuación).

Medicamento	Función farmacológica principal	Interacciones farmacológicas con:	Dosis implementadas	Reacciones secundarias	Mecanismos de acción ante SARS-CoV-2	Conclusión	Referencia
Sofosbuvir	Inhibidor de la polimerasa NS5B, tratamiento contra el virus de la hepatitis C	Azitromicina Lopinavir / Ritonavir	400 mg diarios en un lapso de tiempo de 15 – 21 días	Sin datos	Inhibe la replicación viral de SARS-CoV-2, sirviendo como un terminador inmediato de la reacción de la polimerasa	Debido a que se registraron diversos ensayos clínicos y en su mayoría no se concluyeron, se optó por permitir el uso de Remdesivir como tratamiento aprobado	Andrey, C. H., (2017); Jácome, R., et al (2020); Jockusch, S., et al (2020)
Azitromicina	Antibacteriano macrólido, indicado para infecciones bacterianas de transmisión sexual	Cloroquina OH-Cloroquina Lopinavir / Ritonavir	Sin datos	Prolongación electro-Cardiográfica del intervalo QT	Sin efecto antiviral	Solo eran implementadas en la presencia de coinfecciones por agentes bacterianos que se puedan presentar durante el transcurso de la enfermedad	Gautret, P., et al (2020); Pareja, A., et al (2020); Ramírez, A. J., (2021): Gobierno de México-IMSS (2020)
Doxiciclina	Bacteriostático, inhibidor de la síntesis proteica bacteriana por unión a la subunidad ribosomal 30s	Sin datos		Sin datos			Sodhi, M., et al (2020); Vicente, D., et al (2010); Rothan, H. A., et al (2014)
Carbapenemes	Inhibidor de betalactamasas, antibiótico de amplio espectro			Sin datos			
Claritromicina	Macrólido, trata de infección de vías respiratorias de vías bajas y altas						

Tabla 9d.

Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores implementados durante la pandemia (Continuación).

Medicamento	Función farmacológica principal	Interacciones farmacológicas con:	Dosis implementadas	Reacciones secundarias	Mecanismos de acción ante SARS-CoV-2	Conclusión	Referencia
OH-Cloroquina	Antiparasitario Insecticida Repelente Antipalúdico	Azitromicina Cloroquina Interferón β Ivermectina Lopinavir Remdesivir Ribavirina	400 – 800 mg los primeros 2 días, seguidas de 200 mg diarios hasta cumplir el periodo propuesto por los investigadores, 600 mg diarios por 7 días	Afecciones al miocardio y retina, toxicidad por dosificación elevada	Disminución de citoquinas involucrada en la respuesta inflamatoria, inhibición de la activación de algunos TLR	Se mantuvo como tratamiento un corto periodo debido al aumento de casos de toxicidad, a causa de la alta dosificación	Pareja, A., et al (2020); Danza, A., et al (2016); Sanders, J. M., et al (2020); OMS ^b , (2020); Cairoli, E., et al (2020)
Cloroquina	Antiparasitario Insecticida Repelente Antipalúdico Tratamiento contra <i>Plasmodium spp</i>	Azitromicina OH-Cloroquina Interferón β Ivermectina Lopinavir Remdesivir Ribavirina	250 mg en días alternos	Trastornos cardiovasculares, toxicidad	Efectos inmunomoduladores, suprime la producción de TNFα e IL6, indirectamente inhibe la producción de citocinas pro-inflamatorias, interfiere en el proceso proteolítico de la proteína M	Se suspende su administración debido a que la dosis terapéutica y la dosis toxica es muy estrecha, provocando afecciones graves en los pacientes como toxicidad y problemas cardiovasculares	Pareja, A., et al (2020); Touret, F., et al (2020); Sanders, J. M., et al (2020);
Ivermectina	Tratamiento para infecciones causados por gusanos parásitos y piojos en la cabeza	OH-Cloroquina Cloroquina Lopinavir / ritonavir	2 – 3 mg/Kg como dosis única	Sin datos	<i>In silico</i> se observó afinidad a la proteasa Mpro, reducción de la replicación viral en estudios <i>in vitro</i> , actividad anti-inflamatoria	La FDA no aprobó su uso como tratamiento por la FDA, sugirió a la población y a los profesionales de la salud, el evitar su uso hasta la revisión de datos concluyentes en otros tratamientos	Victoria, J. (2010); Caly, L., et al (2020); Mohapatra, R. K., et al (2021); Portman, A., et al (2020); Gobierno de México-IMSS ^a (2021)
Nitazoxanida	Anti-protozoario contra <i>Cryptosporidium spp</i> o <i>Giardia lamblia</i> y otros parásitos anaerobios	Sin datos	600 mg por vía oral dos veces al día por 6 semanas	Sin datos	Bloqueo de señalización de proteasas afectando la fusión y la entrada de SARS-CoV-2. Inhibe enzimas principales para la síntesis del genoma viral, RdRp, helicasas, exonucleasas y endonucleasas	Considerado como un tratamiento ideal, sin embargo, no se concluyeron los estudios registrados y se mantienen sin datos concluyentes	Lokhande, A. S., et al (2021); Asociación Española de pediatría (2020); Rossignol, J. F. (2016)

Tabla 9e.

Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores implementados durante la pandemia (Continuación).

Medicamento	Función farmacológica principal	Interacciones farmacológicas con:	Dosis implementadas	Reacciones secundarias	Mecanismos de acción ante SARS-CoV-2	Conclusión	Referencia
Interferón α y β	Inmunomodulador	Cloroquina OH- cloroquina	1 μ g de INF + atención estándar	Sin datos	Tiene un efecto inmunomodulador y disminuye la presencia de la tormenta de citoquinas	Redujo las estancias hospitalarias y se redujo la duración de diseminación viral en pacientes con signos leve – moderados. Es usado como tratamiento profiláctico	Shalhoub, S (2020); Jamilloux, Y., et al (2020); Hung, I., et al (2020); Parmar, D. (2021)
Dexametasona	Corticoesteroides Antiinflamatorio Inmunosupresor	Cloroquina OH-cloroquina	6 – 20 mg durante un máximo de 10 días	Pacientes que fueron administrados con dexametasona tienen mayor probabilidad de presentar hiperglucemia e hipernatremia	Su mecanismo está enfocado en disminuir la probabilidad de tormenta de citoquinas en pacientes graves. Reduce la producción y liberación de interleucinas	Está recomendado para pacientes graves o críticos	Rizk, J. G., et al (2020); QUIMEFA, (2011); OMS ¹ (2020)
Anakinra	Antagonista del receptor de Interleucina 1, anticitocina	OH-Cloroquina Cloroquina Interferón β Ribavirina	100 – 150 mg en un periodo de 10 días	Sin datos	Es un antagonista competitivo y soluble de IL-1, evitando así una respuesta biológica	No se indicó su uso como tratamiento específico debido a que ocasiona una disminución de neutrófilos	Díaz, E., et al (2021); Silvia, C. A., et al (2004); Huet, T., et al (2020)
Famotidina	Antagonista competitivo del receptor de Histamina, cicatrización de úlceras gástricas y duodenales, tratamiento para el síndrome de Zollinger Ellison	Sin datos	20 – 80 mg tres veces al día en periodos diferentes (dependiendo del investigador)	Sin datos	No tiene efecto ante SARS-CoV-2	No ejerce ningún efecto inhibitorio o proteolítico del medicamento sobre SARS-CoV-2	Ennis, M., et al (2020); Gary, C., et al (2015); Malone, R. W., et al (2020)
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado, inmunosupresor	Cloroquina OH-cloroquina Interferón β Ribavirina	Sin datos	Contraindicado en pacientes con infecciones graves activas, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión, elevación de transaminasas hepáticas	Interactúa sobre el receptor de IL-6, bloqueando su unión con IL-6 presente en circulación	No existe un efecto inhibitorio. Al interactuar solo con el receptor, ocasionaba aumento de IL-6 en circulación y su restricción fue debido a la reactivación de tuberculosis	Gary, C., et al (2015); Lou, P., et al (2020); Zhang, C., et al (2020); Díaz, E., et al (2021); Toniati, P., et al (2020); Gobierno de México ^a (2020)

Tabla 9f.

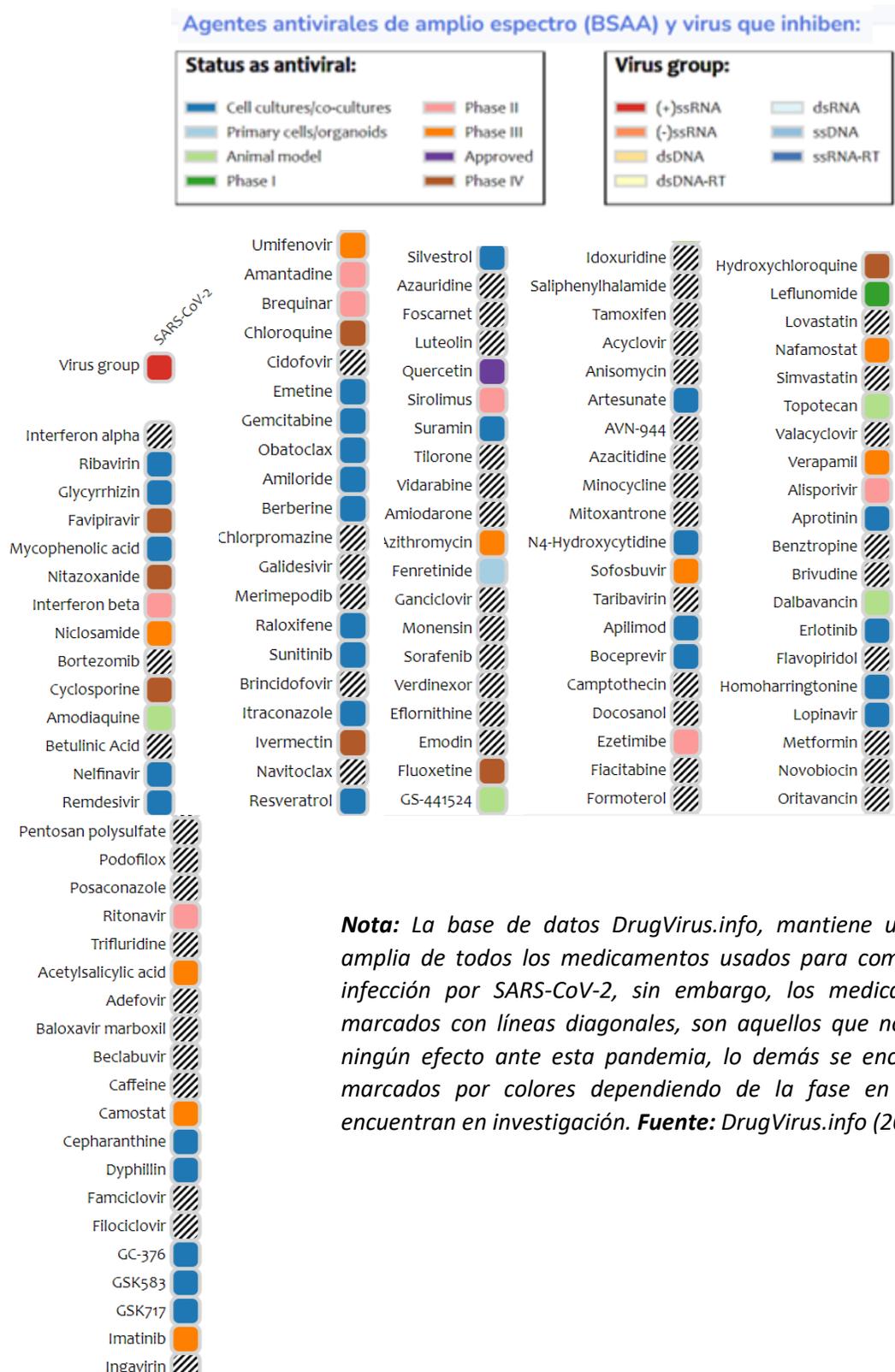
Características generales de antibióticos, antiparasitarios, antivirales e inmunomoduladores implementados durante la pandemia (Continuación).

Medicamento	Función farmacológica principal	Interacciones farmacológicas con:	Dosis implementadas	Reacciones secundarias	Mecanismos de acción ante SARS-CoV-2	Conclusión	Referencia
Infliximab	Anticuerpo inhibidor de TNF- α , antineoplásico	Sin datos	8 mg por dos semanas	Sin datos	Efectos proinflamatorios, reduce niveles de citocinas proinflamatoria, disminuye la concentración de GM-CSF y VEGF	Medicamento administrado por más de 20 años, se conoce su margen de seguridad, efectivo para disminuir el proceso inflamatorio en exceso	Gary, C., et al (2015), Robinson, P. C., et al (2020); Stallmach, A., et al (2020); Liu, J., et al (2020)
Abatacept	Inmunosupresor	Sin datos	10 mg en periodos diferentes	Inmunosupresión severa	Disminuye los niveles de citocinas plasmáticas	Tratamiento ideal para pacientes con enfermedades reumáticas, se suspende su administración en pacientes con problemas reumáticos, por efectos severos de inmunosupresión	Gary, C., et al (2015); Saldarriaga, L. M., et al (2020)
Baricitinib	Inhibidor de la proteína-quinasa 1 asociado a AP2	OH-Cloroquina Cloroquina Interferón β Ribavirina	4 mg en periodos diferentes	Aumento de colesterol HDL, infecciones en vías respiratorias superiores y náuseas	Limita la liberación de citoquinas, reduciendo la probabilidad de desarrollar la tormenta de citoquinas	Se suspende la administración del medicamento debido que puede ocasionar coinfecciones en vía respiratoria ocasionando daños irreversibles o la muerte	Gutiérrez, M., et al (2020); Cantini, F., et al (2020); Díaz, E., et al (2021)
Amiodarona	Prolonga la duración del potencial de acción y el periodo refractario eficaz	Lopinavir / ritonavir Cloroquina	Bolo de 150 mg durante 10 min, con una infusión continua subsiguiente de 1 mg / min durante 6 horas. La siguiente infusión continua de 0.5 mg/ min durante 18 horas. Vía oral 200-400 mg/día	Riesgo de toxicidad debido a que el medicamento tiene un tiempo de vida de 14 – 100 días, debido al uso de inhibidores de isoformas de citocromo P450	No actúa directamente contra SARS-CoV-2, trata arritmias ventriculares a causada la infección o por patologías cardiacas preexistentes	Solo se implementa para tratar taquiarritmias y en pacientes que no responden a la reanimación cardiopulmonar, por lo que no es considerado un agente antiviral	Gary, C., et al (2015); Mora, G. (2020); Ballesteros, M. A., et al (2020)

Nota: TLR (Receptor Toll-like), TNF α (Factor de Necrosis Tumoral-alfa), IL-6 (Interleucina 6), Proteína M (Proteína de membrana), INF (Interferón), IL-1 (Interleucina 1), GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular), AP2 (Proteína activadora 2)

Imagen 13.

Medicamentos estudiados en diferentes fases de investigación.



Nota: La base de datos DrugVirus.info, mantiene una lista amplia de todos los medicamentos usados para combatir la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, los medicamentos marcados con líneas diagonales, son aquellos que no tienen ningún efecto ante esta pandemia, lo demás se encuentran marcados por colores dependiendo de la fase en que se encuentran en investigación. **Fuente:** DrugVirus.info (2022)

8. Análisis de resultados

El tratamiento ideal para contrarrestar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, debe tener un efecto inmunomodulador y fungir como inhibidor de la replicación viral, afectando cualquier mecanismo en el agente patógeno o en la célula hospedera en un corto periodo de tiempo evitando que la infección transcurra hasta la fase de tormenta de citoquinas.

No obstante, los grandes esfuerzos realizados solo aprobó la FDA, el único medicamento antiviral “Remdesivir” para adultos y ciertos pacientes pediátricos como tratamiento contra COVID-19, mediante una terapia intravenosa. La FDA también aprobó el modulador inmunitario Baricitinib para ciertos adultos hospitalizados con COVID-19. El Remdesivir se utiliza en pediátricos de 28 días de edad y mayores que poseen al menos 3 kilogramos en pacientes infantiles hospitalizados y no hospitalizados, en el caso de Baricitinib está aprobado para adultos hospitalizados que requieran de oxigenoterapia, ventilación mecánica invasiva o no invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea.

A pesar de que se enlistó un gran número de medicamentos para ser investigados por diversas organizaciones y clínicas de salud, menos del 1% de ellos demostró un efecto real en contra de SARS-CoV-2. En la mayoría de los ensayos clínicos propuestos en bases de datos como Clinicaltrials.gov, no lograron dar resultados con respecto a su efectividad o ineffectividad, en su mayoría, los ensayos fueron abandonados, y hasta la fecha (Enero 2023), no se ha actualizado la información del proceso del estudio, por lo que en términos simples, son estudios abandonados sin tener referencia de la situación de los pacientes, es decir, no alcanzaron el número de sujetos de estudio, o no se observó algún efecto valorable o existió un aumento de defunciones de pacientes que con o sin tratamiento propuesto.

Debido a la preparación de vacunas que se comenzó a implementar en 2022, por lo que la mayoría de los investigadores podrían haber dejado de lado sus estudios para dar paso a la inmunización a nivel mundial, esperando los efectos benéficos que ocasionaría la aplicación de las vacunas. Debido a ello, se dejó de dar mención a tratamientos posibles, profilácticos o paliativos en todas las redes de comunicación evitando así, la propagación de información mal dirigida en cuanto a remedios caseros y naturistas y centrando la atención en la aplicación de las vacunas y la calendarización para la aplicación de las mismas.

Hablando de forma general, los antivirales mencionados en este Dossier, presentan diversas interacciones farmacológicas con diversos grupos medicamentosos, principalmente con antiparasitarios y antiinflamatorios. A pesar de que ya se ha mencionado que Remdesivir fue el

único tratamiento aprobado por la FDA, se debe mantener una vigilancia constante en los pacientes pediátricos, geriátricos y gestantes debido al aumento de enzimas hepáticas como posible efecto secundarios, sin embargo, fue una gran oportunidad el iniciar el tratamiento de emergencia que disminuyó la tasa de mortalidad. No obstante, el resto de antivirales mencionados en este dossier presentan efectos secundarios severos tales como: prolongación del QT, hiperlipidemias, efectos mutagénicos, Anemia hemolítica, daño hepático, y aumento de transaminasas hepáticas.

En el caso de antibióticos, solo deberían ser considerados en presencia de coinfecciones con un agente bacteriano, de no ser el caso, está contraindicado a nivel mundial el uso excesivo de estos debido a una amenaza más importante como lo es "*La Resistencia Bacteriana*" ya que una administración injustificada a nivel mundial de estos agentes, aumentará de forma descontrolada el problema que se trata de evitar desde hace décadas.

Por otro lado, el caso de los antiparasitarios tuvo mucho impacto terapéutico, aun más que los antivirales, puesto que demostraron un efecto antiviral y antiinflamatorio por interacciones tales como la inhibición de la activación de algunos receptores proinflamatorios e interactuar directamente con proteasa importantes como Mpro, sin embargo, su suspensión fue debido a la presencia de toxicidad para el caso de cloroquina e hidroxicloroquina. En el caso de Nitazoxanida, posee importantes mecanismos de acción ante SARS-CoV-2, sin embargo, ningún ensayo clínico concluyó sus estudios que permitieran la evaluación de este medicamento a favor de ser considerado un tratamiento, por lo que se suspendió su aplicación.

Los antiinflamatorios fueron parte de los protocolos en todo momento debido a la aparición de la "Tormenta de citoquinas", sin embargo, la importancia de saber elegir correctamente el ideal está relacionado con el grado de supresión del sistema inmunológico durante el transcurso de la enfermedad y esto es debido a que, en su mayoría, al ser administrado, permitía la reaparición de infecciones importantes (como la tuberculosis) y la producción excesiva de IL-6 como efecto colateral en el caso de Tocilizumab. En el caso de los demás antiinflamatorios fueron implementados a consideración de los médicos, sin embargo, la OMS destacó que el uso de Baricitinib fue aprobado como parte del tratamiento e incluido en los protocolos de atención solamente considerando ciertos criterios anteriormente mencionados.

Los casos más desafortunados de aplicación de fármacos y sustancias químicas presentados en este Dossier, fueron los tratamientos poco ortodoxos y sin base científica como lo fue la administración de soluciones cloradas como método alternativo, barato y de fácil acceso. Tan

solo en México, se tiene estimado que un gran número de habitantes no confiaron en las medidas de seguridad y en los tratamientos propuestos por la Secretaria de Salud, aunque no hay un estimado del número de habitantes pertenecientes a este grupo, se sabe que la administración de Dióxido de cloro como tratamiento alternativo fue promovido hasta por servidores públicos de bajo renombre y sin ensayos clínicos autorizados. Como pudo observarse, si se registraron casos de los efectos secundarios que puede ocasionar el consumo de esta sustancia que comprendieron desde reacciones leves (irritación de garganta, náuseas, vómito, etc), hasta ocasionar una perforación intestinal.

Es importante el entender, que las actividades mediáticas influyen mucho en la decisión de cómo manejar una nueva enfermedad ante la población, los fundamentos y entendimiento de temas epidemiológicos son poco comprensibles, es por ello que profesionales como los egresados de la Carrera en Bioquímica Diagnóstica son recursos humanos importantes para esta labor, somos elementos importantes en diversas áreas de investigación, de diagnóstico y tratamiento, innovando métodos, en la aplicación de nuevas técnicas y siendo capacitados para realizar investigaciones científicas que permitan un avance importante para la humanidad aportando conocimientos importantes que podrían revolucionar los métodos y protocolos de emergencia ante infecciones nuevas y futuras.

9. Conclusiones

En virtud de lo argumentado, se tiene registro de todas las características patogénicas ocasionadas por la infección de SARS-CoV-2 y que la fase más preocupante en el curso de la enfermedad es la “Fase de tormenta de citoquinas”. Debido a los estudios realizados durante la pandemia, se lograron obtener resultados importantes y puntos a favor para los investigadores los cuales son:

- Por hechos históricos se sabe que los coronavirus han comenzado ser agentes infecciosos de preocupación por antecedentes de SARS-1, MERS y SARS-2 en los últimos 20 años.
- Se ha logrado detallar la patogenia de cada uno de ellos, por lo que, en infecciones futuras debido a algún agente perteneciente a la familia de coronavirus, será más fácil tratar de contener la infección y proponer medicamentos más prometedores debido a los mecanismos de acción demostrados durante esta pandemia y,
- Debido a los avances de nuestras tecnologías, podrían proponerse mecanismos de contención más efectivos y lineamientos de seguridad propicias para evitar pandemias futuras.

Se demostró que para el tratamiento de una infección nueva en nuestro tiempo, la implementación de ensayos clínicos por parte de profesionales de la salud guiados por antecedentes históricos fue fundamental para iniciar tratamientos de emergencia y desarrollar un esquema de vacunación eficiente en un corto tiempo, es importante mencionar, que aunque las vacunas fueron parte importante del desenlace de esta pandemia, hay que remarcar la importancia de la aplicación de los ensayos clínicos, puesto que los descubrimientos que se obtuvieron tales como los efectos antivirales que pueden poseer otros fármacos con fines diferentes como en el caso de la Nitazoxanida, permite evaluar otros caminos terapéuticos con sustancias conocidas y todas sus características que con ello conlleva como sus efectos toxicológicos, terapéuticos, mecanismos de acción, etc.

De igual manera, los profesionales de la salud como los Bioquímicos Diagnósticos de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, somos personal capacitado para realizar dichas labores de investigación estando involucrados en conocimientos teóricos y prácticos que puedan ser implementados como previsores para futuros riesgos, siendo capaces de aplicar nuestros conocimientos para el desarrollo de nuevas tecnologías para el desarrollo científico y el bien común.

10. Referencias

Access Pharmacy (s.f). Lopinavir/Ritonavir. Recuperado de <https://accesspharmacy-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/drugs.aspx?gbosID=426740>

Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía (2015). Sofosbuvir en pacientes presentados con hepatitis C crónica: eficacia y seguridad, recuperado de <https://www.aetsa.org/download/Sintesis-evidencia-SOFOSBUVIR-pretratados.pdf>

Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (2021). Ficha técnica kineret 100 mg/0.67 ml de solución inyectable en jeringas precargadas. Recuperado de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102203006/FT_102203006.html#1-nombre-del-medicamento

Alcocer, M. A., Gutiérrez, P., Sosa, A., Cabrera, A., Faradji, R., Padilla, F. G., Garnica, J. C., Hernández, L. M., Reyes, F. A., León, A., Rivera, J. J., Mancilla, L., Gaxiola, M., Márquez, E., Malpica, E. M., Sanchez, V., Lara D. S., Segovia, A., Nava, A., (...) Rivera, R. (2020). Recomendaciones para la atención de pacientes con Diabetes mellitus con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular establecida y SARS-CoV-2. Archivos de cardiología México, 90 (supl): 77-83, recuperado de https://www.archivoscardiologia.com/frame_esp.php?id=185

Alpay, A. (2021). Eficacia y seguridad de la formulación de favipiravir y rivabirina para el tratamiento de COVID-19. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04828564?term=ribavirin&cond=sars+cov+2&draw=2&rank=1>

Andrey, C. H., & Iñigo, Q. (2017). Nuevos antivirales de acción directa en el tratamiento del virus de la hepatitis C [Trabajo fin de grado]. Facultad de Farmacia Universidad Complutense, recuperado de <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/I%C3%91IGO%20CORRAL%20QUEREDA.pdf>

Arellano, G., Aldana, E. H., & Pérez, A. (2021). Intestinal perforation associated with chlorine dioxide ingestion: an adult [Perforación intestinal asociada a la ingesta de dióxido de cloro: un adulto consumidor crónico durante la pandemia de COVID-19]. Clinical Journal of Gastroenterology, 14(6): 1655-1660, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8522852/>

Asociación española de pediatría (2020). Nitazoxanida, recuperado de <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pepiamecum/nitazoxanida>

Baden, L. (2021). Principios de medicina interna de Harrison. 20 ed, Mac Graw Hill. Recuperado de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=197387996>

Ballesteros, M. Á., Hernández, A., Estella, A., Jiménez, J. J., González de Molina, F. J., Sandiumenge, A., Vidal, P., De Haro, C., Aguilar, E., Bordejé L., García, I., Bodí, M., García, M., Párraga, M. J., Alcaraz, R. M., Amézaga, R., (...) Burgeño, P. (2020). Recomendaciones de “hacer” y “no hacer” en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por

coronavirus causante de COVID-19 de los grupos de trabajo de la sociedad Española de Medicina Intensiva, crítica y unidades coronarias (SEMICYUC). Medicina Intensiva. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142677/>

Bin, C., Yeming, W., Danning, W., Wen, L., Jingli, W., Guohui, F., Lianguo, R., Bin, S., Yanping, C., Ming, W., Xingwang, L., Jiann, X., Nanshan, C., Jie, X., Ting, Y., Tao, B., Xuelei, X., Li, Z., Caihong, L., Ye, Y., Hua, C., Huadong, L., Hanping, H., Shengjing, T., Fengyun, G., Ying, L., Yuan, W., Chongya, D., Fei, Z., Xiaoying, G., Jiuyang, X., Zhibo, L., Yi, Z., Hui, L., Lianhan, S., Ke, W., Kunxia, L., Xia, Z., Xuan, D., Zhaohui, Q., Sixia, L., Xujuan, H., Shunan, R., Shanshan, L., Jing, W., Lu, P., Fang, C., Lihong, P., Jun, Z., Chunmia, J., Juan, W., Xia, L., Shuzhen, W., Xudong, W., Qin, G., Jing, H., Haiyan, Z., Fang, Q., Li, G., Chaolin, H., Thomas, J., Hayden, F., Horby, P., Dingyu, Z., (...) Chen, W. (2020). A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. The New England Journal of Medicine, 382(19): 1787-1799, recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187464/>

Blaising, J., Polyak, S. J., & Pécheur E. I. (2014). Arbidol as a broad - spectrum antiviral: an update, [Arbidol como antiviral de Amplio espectro: una actualización]. Antiviral Research 107: 84-94, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113885/>

Bosaeed, M., Alharbí, A., Hussein, M., Abalkhail, M., Sultana, K., Musattat, A., Alqahtani, H., Alshamrani, M., Mahmoud, E., Alothman, A., Alsaedy, A., Aldibasi, O., Alhagan, K., Asiri, A. M., AlJohani, S., Al-Jeraisy, M., Alaskar, A. (2021). Multicentre randomised double – blinded placebo-controlled trial of favipiravir in adultos with mild COVID-19. [Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y favipiravir en adultos on COVID-19 leve]. BMJ, publishing group, 11(4): e047495, recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853806/>

Brenntag (2015). Ficha de datos de seguridad de acuerdo al reglamento (CE) No. 190772/2006. Recuperado de https://15f8034cdff6595cbfa1-1dd67c28d3aade9d3442ee99310d18bd.ssl.cf3.rackcdn.com/a6a37a733e5eae42afa91e108b5e2cf3/CLORIOUS2_FS.PDF

Burela A., Hernández, A., Comandé, D., Peralta, V., & Fiestas, F. (2020). Dióxido de cloro y derivados del cloro para prevenir o tratar la COVID-19: revisión sistemática. Revista peruana de medicina experimental y salud pública, 37(4): 605-610, recuperado de <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.6330>

Cabanillas, E. L., León, A., León, K., Llama, G., López, R., Luzuriaga, E., Mendoza, A., & Huamán, J. (2021). Bases moleculares de la patogénesis de COVID-19 y estudios *in silico* de posibles tratamientos farmacológicos. Revista de la Facultad de Medicina Humana, 21(2): 417-432, recuperado de <https://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol21/iss2/22/>

Cairolí, E., & Espinosa, G (2020). Hidroxicloroquina en el tratamiento del COVID-19: como utilizarla a la espera de evidencia científica concluyente. Elsevier, carta al editor, 155(3):134-135, recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hidroxicloroquina-el-tratamiento-del-covid-19-S0025775320302827>

Callejas, J. L., Millán, I. A., Moreno, M., Muñoz L., López, M., & Ceballos, A. (2020). Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por

SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios. Revista Española de Geriátría y Gerontología, 55(5): 286-288, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266759/>

Caly L., Druce J. D., Catton M. G., Jans D. A., & Wagstaff K. M. (2020). The FDA- approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro* [El fármaco aprobado por la FDA, la ivermectina, inhibe la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro*]. Antiviral research, 178: 104787, recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011>

Cantini, F., Niccoli, L., Matarrese, D., Nicastrì, E., Stobbione, P., & Goletti, D. (2020). Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact. [Terapia con Baricitinib en COVID-19: un estudio piloto sobre seguridad e impacto clínico]. Journal of infection, 81(2):318-356, recuperado de [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30228-0/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30228-0/fulltext)

CDC^a (2004). Información básica sobre el SARS. <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars-sp.html>

CDC^b (2015). Information about “Middle east respiratory syndrome – MERS. https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/downloads/factsheet-mers_en.pdf

Ceroni, M. (2020). Riesgo en la manipulación y consumo del dióxido de cloro y clorito de sodio. Revista de la sociedad química del Perú, 86(2): 91-92, recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2020000200091

Chien-Yu, C., Yu-Lin, L., Cheng-Pin, C., Yi-Chum, L., Chun-Eng, L., Chia-Hung, L., & Shu-Hsing, C. (2020). Lopinavir / Ritonavir did not shorten the duration of SARS-CoV-2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan. Journal of microbiology, immunology and infection, 53(3): 488-492, recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S168411822030092X?via%3Dihub>

Cochrane Iberoamericana (2020). Recomendaciones para el uso de tratamiento antibiótico en pacientes con COVID-19. Recuperado de <https://es.cochrane.org/es/recomendaciones-para-el-uso-de-tratamiento-antibi%C3%B3tico-en-pacientes-con-covid-19>

Conamide (2022). Declaración de Helsinki de la AMM: principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, recuperado de http://conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/Declaracion_Helsinki_Brasil.pdf

Cortes, M. E. (2020). Coronavirus zoonótico SARS-CoV-2: La búsqueda del misterioso hospedero intermediario. Rev Med Herediana, 31(2): 138-140 recuperado de: DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3781>

Dang. T. H., Suhaib G., Jeza A. A., Abdelrahman, M. M., Gehad, M. T., Ali Ahmed, F. A., Rohan, A. P., Amr, M. I., Muhammad B. S., Morga, T., Saloni, N., Zahra K., Basel. K., Tran, N. L., Suleiman, A., Nguyen, Q. P., Alaa, M. A., Ali, H. A., Nguyen, H. N., Tatsou, L., Kyoshi. K., Kenji, H., (...) Nguyen, T. H. (2022). The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of published Clinical trials and observational studies. [La eficacia y los efectos adversos de favipiravir en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos y estudios observacionales publicados]. International Journal of infectious diseases, 120: 217-227, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9023375/>

Danza, A., Graña, D., Goñi, M., Vargas, A., & Ruiz-Irastorza, G. (2016). Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Revista médica de Chile*, 144(2): 232-240, recuperado de <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200012>

Di Tano, G., De Maria, R., Loffi, M., Moschini, L., Galeazzi, G., & Battista, G. (2020). Inhibidores del sistema renina-angiotensina y pronóstico durante tratamiento con hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19. *Revista española de cardiología* 73(11): 964 - 966 recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7451211/>

Díaz, E., Amézaga, R., Vidal, P., Escapa M. G., Suberviola, B., Serrano, A., Neira, P. M., Quintana, M., & Catalán, M., (2021). Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los grupos de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis (GTEIS) y del grupo de trabajo de transfusiones hemoderivados (GTTH). *Medicina intensiva*, 45(2); 104-121, recuperado de <https://www.medintensiva.org/es-tratamiento-farmacologico-covid-19-revision-narrativa-articulo-S0210569120302473>

Dirección General de Epidemiología México (2021). 28° Informe epidemiológico de la situación de Covid-19. Recuperado de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/659761/Informe_COVID-19_2021.08.02.pdf

DrugVirus.info. (2022). DrugVirus.Info 2.0: un portal de datos para antivirales de amplio espectro (BSA) y combinaciones que contienen BSA (BCC). Recuperado de <https://doi.org/10.1093/nar/gkac348>

El financiero (2020, noviembre 23). Alcalde de Francisco I. Madero, Coahuila, repartirá dióxido de cloro a pacientes enfermos de COVID-19. Recuperado de <https://www.elfinanciero.com.mx/estados/alcalde-de-francisco-i-madero-coahuila-repartira-dioxido-de-cloro-a-pacientes-enfermos-de-covid-19/>

Ennis, M., & Tiligada, K. (2020). Histamine receptors and COVID-19 [Receptores de Histamina y COVID-19]. *Inflammation research*, 70(1): 67-75, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7673069/>

Facultad de medicina - UNAM^a. (sf). Doxiciclina: forma farmacéutica y formulación. Recuperado de http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Doxiciclina.htm

Facultad de Medicina- UNAM^b (sf). Azitromicina: forma farmacéutica y formulación, recuperado de http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Azitromicina.htm

FDA^a (The U.S food and drug administration) (2020). Carta de advertencia: Centro de salud y bienestar internacional One, LLC dba Hotze Vitamins, recuperado de <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/health-wellness-center-international-one-llc-dba-hotze-vitamins-607276-12022020>

FDA^b (The U.S food and drug administration) (2020). Fraudulente coronavirus disease 2019. Recuperado de <https://www.flickr.com/photos/fdaphotos/albums/72157713334402986/with/49867967817/>

FDA^c (The U.S food and drug administration) (2020). Peligro: no beba la solución mineral milagrosa o productos similares. Recuperado de <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/peligro-no-beba-la-solucion-mineral-milagrosa-o-productos-similares>

FDA ^d (The U.S food and drug administration) (2021). Carta de advertencia: laboratorio del Dr. Paul. Recuperado de <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/dr-pauls-lab-612964-02162021>

FDA ^e (The U.S food and drug administration). (2020). FDA approves first treatment for COVID-19 [Primeros tratamientos aprobados para COVID-19]. recuperado de <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-primer-tratamiento-para-el-covid-19>

Fernández, J. M. (2020). Nuevo mapa genético del SARS-CoV-2. Biotech magazine and news, Recuperado de <https://biotechmagazineandnews.com/nuevo-mapa-genetico-del-sars-cov-2/#:~:text=ARN%20subgen%C3%B3micos%20en%20el%20mapa,picos%2C%20envolturas%2C%20etc>

Figuero, L., Olivares, A., Escala, R. A., Terán, E., López, A., & Cruz, J. J. (2020). Anakinra, una alternativa potencial en el tratamiento de la infección respiratoria grave por SARS-CoV-2 refractaria a Tocilizumab. Reumatología clínica, 17(10): 559 – 561, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298486/>

García, A., Ramos, P., Ibáñez, A., Moreno, O., Cambra, C., & Martínez J. G. (2021). Utilidad y seguridad del automonitorización electrocardiográfica durante el tratamiento con hidroxicloroquina y azitromicina en pacientes COVID-19. Revista Española de Cardiología, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473341/>

García, M., Guerrero, G., Castro, M. A., & Medina de la Garza, C. E. (2009). Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa. Medicina Universitaria, 11(45): 247-259, recuperado de <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-pdf-X1665579609481115>

Gary, C., Rosenfeld, D. S. (2015). Series de revisión: Farmacología. Wolters Kluwer health, 6 ed: Philadelphia

Gautret, P., Millón, M., Jarrot, P. A., Camoin-Jau, L., Colson, P., Fenollar, F., Leone, M., La Scola, B., Devaux, C., Gaubert, J. Y., Mege, J. L., Vitte, J., Melenotte, C., Rolain, J. M., Parola, P., Lagier, J. C., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Natural history of COVID-19 and therapeutic options [Historia natural del COVID-19 y opciones terapéuticas]. Experto Revista Clínica de Inmunología, 16 (12): 1159-1184, recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356661/>

Gobierno de México - Secretaría de Salud ^a (2020). El Tocilizumab no debe ser administrado como alternativa de tratamiento para pacientes COVID-19. Recuperado de https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/08/No_uso_Tocilizumab.pdf

Gobierno de México – Secretaría de Salud ^b (2020). Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19 (versión 6 de Julio del 2020), recuperado de: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/07/Recomendaciones_para_tratamiento_SARS-CoV2.pdf

Gobierno de México – Instituto Nacional de Salud Pública (2020). Signos, síntomas y prevención. Recuperado de <https://www.insp.mx/nuevo-coronavirus-2019/signos-sintomas-prevencion.html>

Gobierno de México – IMSS ^a (2021). Algoritmos internos para la atención de COVID-19, recuperado de http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf

Gobierno de México - IMSS ^b (2021). Análisis breve de la evidencia y recomendaciones sobre el uso de Ivermectina en COVID-19. Recuperado de <https://covid19.cdmx.gob.mx/storage/app/media/Articulos/revisionde-ivermectina-corregida13ene20.pdf>

González F. G., & Vásquez, C. (2021). Ingesta de dióxido de cloro para COVID-19. Revista de la sociedad peruana de medicina Interna, 34(3): 100-106, recuperado de DOI: <https://doi.org/10.36393/spmi.v34i3.609>

González, A., Cuenca, E., Fernández, A., Escudero, P., Rodríguez, J. C., & Peñasco Y. (2021). Oxigenoterapia de alto flujo en el tratamiento de la neumonía por síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus tipo 2. Medicina intensiva, 46(2): 105 - 107 recuperado de <https://www.medintensiva.org/es-oxigenoterapia-alto-flujo-el-tratamiento-articulo-S0210569121000036#:~:text=El%20ox%C3%ADgeno%20nasal%20de%20alto,por%20SARS%2DCoV%2D2>.

González, J. A., Quiroz T., & Vega A. D., (2020). Tratamiento exitoso con Remdesivir y corticoides en un paciente con neumonía asociada a COVID-19: reporte de un caso. MEDWave, 20(7): e7998, recuperado de <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Estudios/Casos/7998.act>

Gopinathannair, R., Merchant, F. M., Lakkireddy, D., Etheridge S. P., Feigofsky, S., Han, J. K., Kabra, R., Natale, A., Poe, S., Saha, S. A., & Russo, A. M., (2020). COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies [COVID-19 y arritmias cardíacas: una perspectiva global sobre las características de las arritmias y las estrategias de manejo]. Journal of interventional cardiac electrophysiology, 59(2): 329-336, recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32494896/>

Grupo Empresarial Farmacéutico QUIMEFA (2011). Dexametasona 8 mg. Revista cubana de farmacia, 45(2): 313-317, recuperado de <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=74015>

Gutiérrez, M., & Cuadros, C. M. (2020). Baricitinib en el tratamiento de infección por SARS-CoV-2. Revista española de quimioterapia, 33(4): 294- 295, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7374029/#:~:text=Baricitinib%20es%20un%20inhibidor%20selectivo,citocinas%20inflamatorias%20a%20inhibir%20la>

Huet. T., Beaussier, H., Voisin, O., Jouveshomme, S., Dauriat, G., Lazareth, I., Sacco, E., Naccache, J. M., Bézie, Y., Laplanche, S., Berre, A. L., Le Pavec, J., Slmeron, S., Emmerich, J., Mourad, J. J., Chatellier, G., (...) Hayem, G. (2020). Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study [Anakinra para formas graves de COVID-19: un estudio de cohorte]. The Lancet Rheumatology, 2(7): e393-e400, recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835245/>

Hung, I., Lung, K. C., Keung Tso, E. Y., Liu, R., Wai-Hing, T., Chu, M. Y., Yung Ng, y., Lo, J., Chan, J., Tam, A. R., Shum, H. P., Chan, V., Ka-Lun Wu, A., Sin, K. M., Leung, W. S., Law, W. L., Lung, D. C., Sin, S., Yeung, P., Yip, C. C., Zhang, R. R., Fung, A. Y., Yan, E. Y., Leung, K.

H., Lp, J. D., Chu, A. W., Chan, W. M., Chin-Ki, A., Lee, R., Fung, K., Yeung, A., Chiu Wu, T., Chan, J. W., Yan, W. W., Chan, W. M., Woo Chan, J. F., Wai Lie, A. K., Yin Tsang, O. T., Cheng, V. C., Que, T. L., Sing Lau, C., Chan, K. H., Wang To, K. K., (...) Yung Yuen, K. (2020). Triple combination of interferon beta 1b, lopinavir-ritonavir and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial [Combinación triple de inerferon beta-1b, lopinavir-ritonavir y rivabirina en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19: un ensayo de fase 2, abierto, aleatorizado]. The Lancet, 395(10238): 1695-1704, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211500/>

ICTV ^a (International committee on Taxonomy of Viruses) (2011). Virus de ARN de sentido positivo. Coronaviridae. Revisado de https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae

ICTV ^b (International committee on Taxonomy of Viruses) (2019). Virus de ARN de sentido positivo: Nidovirales Coronaviridae. Revisado de https://ictv.global/report_9th/RNAs/Nidovirales

IMSS (2020). Escala de gravedad y pronostico COVID-19. Recuperado de: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/2_Escalas_de_evaluacion_de_gravedad_y_pronosticas.pdf

Insignares, C. E., Bolano B., Andrade, Y., Patricia, C., Suxo, A. M., Ajata, A. B., & Ostria, C. (2021). Determinación de la efectividad del dióxido de cloro oral en tratamiento de COVID-19. Revista de molecular y genética, 15(52): 1-11

Instituto de efectividad clínica y sanitaria (2020). Lopinavir /ritonavir para COVID-19. Recuperado de <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099521/iecs-irr-763-lopinavir-ritonavir-en-covid-19.pdf>

Instituto Nacional de Cáncer – NIH^a (sf). Interferón. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/interferon>

Instituto Nacional de Cáncer – NIH^b (sf) Inmunomodulador. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inmunomodulador>

IQUISA (2022). Hoja de datos de seguridad: Cloro. Recuperado de http://www.iquisa.com.mx/pdfs/4_HDS_CLORO_4.pdf

Jácome. R., Campillo. J. A., Ponce de León, S., Becerra, A., & Lazcano, A. (2020). Sofosbuvir como posible alternativa para tratar la epidemia de SARS-CoV-2. Scientific reports 10: 9294, recuperado de <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66440-9>

Jamilloux, Y., Henry, T., Belot, A., Viel S., Fauter, M., Jammal, T. E., Walzer, T., Francois, B., & Séve, P (2020). Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine Interventions [¿Deberíamos estimular o suprimir las respuestas inmunes en COVID-19? Intervenciones de citocinas y anticitocinas]. Autoimmunity reviews, 19(7):102567, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196557/>

Jockusch, S., Tao, C., Li, X., Chien, M., Kumar, S., Morozova, I., Kalachikov, S., Russo, J. J., & Ju, J. (2020). Sofosbuvir terminated RNA is more resistant to SARS-CoV-2 proofreader tan

RNA terminated by Remdesivir [El ARN terminado en Sofosbuvir es más resistente al corrector de pruebas del SARS-CoV-2 que el ARN terminado en Remdesivir]. Scientific reports, 10: 16577, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538426/>

Kupferschmidt. K., & Cohen. J. (2020). La OMS lanza un mega ensayo mundial de los cuatro tratamientos más prometedores contra el coronavirus. Recuperado de <https://www.science.org/content/article/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments>

Lamb, Y. N. (2020). Remdesivir: First approval. [Remdesivir: primera aprobación]. Drugs 80(13): 1355 – 1363, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459246/>

Linghua, L. (2020). La eficacia de lopinavir más ritonavir y Arbidol contra la infección por el nuevo coronavirus (ELACOI). Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885?term=arbidol&cond=covid-19&draw=5&rank=4#wrapper>

Liu J., Li S., Liu J., Liang, B., Wang, X., Wang, H., Li, W., Tong, Q., Yi, J., Zhao, L., Xiong, L., Guo, C., Tian, J., Luo, J., Yao, J., Pang R., Shen, H., Peng, C., Liu, T., Zhang, Q., Wu, J., Xu, L., Lu, S., Wang, B., Weng, Z., Han, C., Zhu, H., Zhou R., Zhou, H., Chen, X., Ye, P., Zhu, B., Wang, L., Zhou, W., He, S., He, Y., Jie, S., Wei, P., Zhang, J., Lu, Y., Wang, W., Zhang, L., Li, L., Zhou, F., Wang, J., Dittmer, U., Lu, M., Hu, Y., Yang, D., (...) Zheng, X. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients [Características longitudinales de las respuestas de linfocitos y perfiles de citoquinas en la sangre periférica de pacientes infectados por SARS-CoV-2]. EBio Medicine 55:102763, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165294/>

Lokhande, A. S., & Devarajan, P. V. (2021). A review on posible mechanistic insights of Nitazoxanide for repurposing in COVID-19 [Una revisión sobre posibles conocimientos mecanicistas de la Nitazoxanida para su reutilización en COVID-19]. European Journal of Pharmacology., 891: 173748, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7678434/>

Lou P., Liu Y., Qiu L., Liu, X., Liu, D., & Li, J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience [Tocilizumab, tratamiento en COVID-19: experiencia en un solo centro. Journal of medical virology, jmv.25801, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262125/>

Maguiña, C., Gastelo, R., & Tequen, A. (2020). El nuevo coronavirus y la pandemia del COVID-19. Revista Médica Herediana 31 (2): 125-131, recuperado de <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3776>

Mahmud, R., Rahman, M., Alam, I., Uddin, K. G., Humayon, A. K., Been, S. J., Rassel, M. A., Monayem, F. B., Islam, S., Islam, M. M., Barshan, A. D., Hoque, M. M., Mallik, U., Yusuf, M. A., & Hossain M. Z. (2020). Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial [Ivermectina en combinación con doxiciclina para tratar los síntomas de COVID-19: un ensayo aleatorizado]. Journal of International Medical research, 49(5):1-14, recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8127799/>

Malone, R. W., Tisdall, P., Fremont-Smith, P., Liu, Y., Huang, X. P., White, K. M., Miorin, L., Moreno Del Olmo, E., Alon, A., Delaforge, E., Hennecker, C. D., Wang, G., Pottel, J., Smith, N., Hall, J. M., Shapiro, G., Mittermaier, A., Kruse, A. C., García, A., Roth, B. L., Malone, J. G., (...) Ricke, D. O. (2020). COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and Mechanisms [COVID-19: Famotidina, histamina, mastocitos y mecanismos. Reserch Square, rs.3.rs-30934, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336703/>

Medeiros, A., Carrasco O. F., & Berni-Betancourt, A., (2020). Potenciales efectos pro-arrítmicos de la farmacoterapia contra SARS-CoV-2. Archivos de cardiología México, 90(supl): 36-40, recuperado de https://www.archivoscardiologia.com/frame_esp.php?id=178

Melián, A., Calcumil, P., Boin Bakit C., & Carrasco, R., (2020). Detección de Covid-19 (SARS-CoV-2) mediante la saliva: una alternativa diagnóstica poco invasiva. International Journal of odontostomatology, 14(3): 316-230, recuperado de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300316

Merino, D. & Díaz, C. (2021). Prevención y tratamiento de la COVID-19 en la población pediátrica desde una perspectiva familiar y comunitaria: artículo especial. Enfermería clínica, 31: S29-S34, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229975/>

Mielech, A. M., Chen, Y., Mesecar, A. D., & Baker S. C. (2014). Nidovirus papain-like proteases: Multifunctional enzymes with protease, deubiquitinating and desglylating activities [Nidovirus, proteasas similares a papaína: enzimas multifuncionales con actividades de proteasa, desubiquitinantes y desisgylantes. Virus research, 194: 184-190, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4125544/>

Ministerio de sanidad política social e igualdad. (2021). Información de usuario-Lopinavir/Ritonavir. Recuperado de https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/80104/P_80104.pdf

Mohapatra, R. K., Perekhoda, L., Azam, M., Suleiman, M., Sarangi, A. K., Semenets, A., Pintilie, L., & Al-Resayes, S. (2021). Computational investigations of three main drugs and their comparison with synthesized compounds as potent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease (Mpro): DFT, QSAR, molecular docking, and *in silico* toxicity analysis [Investigación computacional de tres fármacos principales y su comparación con compuestos sintetizados como potentes inhibidores de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2: DFT, QSAR, acoplamiento molecular y análisis de toxicidad *in silico*]. Journal of King Saud University-Science, 33(2):101315, recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364720304286?via%3Dihub>

Moneriz, C., & Castro, C. (2020). Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID.19. Revista Chilena de Infectología, 37(3): 205-215, recuperado de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300205#B76

Mora, G. (2020). COVID-19 y arritmias: relación y riesgo. Revista colombiana de cardiología, 27(3): 153-159, recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.05.004>

Nadal, M., & Cols, M. (2021). Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. Formación médica continuada en atención primaria, 28(1): 40-56, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826050/>

Navarese, E. P. (2021). NCT04351763- Amiodarone or Verapamil in COVID-19. Hospitalized patients with symptoms (ReCOVery-SIRIO) [Amiodarona o verapamil en COVID-19. Pacientes hospitalizados con síntomas (ReCOVery-SIRIO)], recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351763?term=amiodarona&cond=covid-19&draw=2&rank=1>

Nebreda, T., Miguel, M. A., March, G. A., Puente, L., Cantón, E., Martínez, A. M., Muñoz, A. B., & Orduña, A. (2020). Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínicas*, 40(4): 158 – 165, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713607/>

Oliva, J.E. (2020). SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta, revista científica del Instituto Nacional de Salud*, 3(2):79-86 Recuperado de DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>

OMS^a (2020). Corticoesteroides para el tratamiento de la COVID-19. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334338/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-spa.pdf>

OMS^b (2020). Enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19): Hidroxicloroquina y el ensayo solidaridad. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-hydroxychloroquine>

OMS^c (2020). Lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19. Recuperado de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52603>

OMS^d (2020). Opciones terapéuticas y COVID-19: orientación evolutiva del 17 de diciembre de 2020. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338479/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

OMS^e (2022). Consejos para la población acerca de los rumores sobre el nuevo coronavirus (2019-nCoV), recuperado de https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters?gclid=Cj0KCQjw_dWGBhDAARIsAMcYuJwSgl3L8ttE2kMIWPNAY1EmrL8HchWE8x7X1gE5TB5-IP6NpaRM0roaAiFvEALw_wcB#antibiotics

OMS^f (2020). La OMS actualiza sus orientaciones clínicas con recomendaciones sobre el uso de corticoesteroides. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>

OPS (2020). La OPS advierte contra el uso de productos de cloro como tratamientos para COVID-19. Recuperado de <https://www.paho.org/es/noticias/5-8-2020-ops-advierte-contra-uso-productos-cloro-como-tratamientos-para-covid-19>

Pareja, A., & Luque, J. C., (2020). Alternativas terapéuticas farmacológicas para COVID-19. *Horizonte Médico Lima*, 20(2): e1216, recuperado de <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.13>

Parmar, D. (2022). NCT04480138 - Interferon pegilado- a2b con SARS-CoV-2 (COVID-19). *Clinical trials*. Recuperado de

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04480138?term=deven+parmar&cond=SARS+CoV+2+Infection&draw=2&rank=2>

PharmGKB (sf). Hidroxicloroquina. Recuperado de <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA164777036/overview>

Portmann, A., Bryce, M., & Accinelli, R. A. (2020). Antiviral and anti-inflammatory properties of Ivermectin and its potencial use in COVID-19 [Propiedad antiviral y anti-inflamatorio de ivermectina y su uso potencial en COVID-19]. Archivos de bronconeumología, 56(12): 831, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340065/>

Praveen, B. N., & Aditya P. D. (2020). Hidroxicloroquina as prophylaxis or treatment for COVID-19: What does the evidence say?, [Hidroxicloroquina como profilaxis o tratamiento para COVID-19: ¿Qué dice la evidencia?]. Indian Journal of public health, 64(6): 125-127, recuperado de <https://www.ijph.in/article.asp?issn=0019-557X;year=2020;volume=64;issue=6;spage=125;epage=127;aulast=Nina>

Qahtani, M., & Saeed, S. (2020). NCT04387760 - Favipiravir vs hidroxicloroquina vs control en COVID-19. Clinical trials.gov-ensayos clínicos, recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04387760?term=favipiravir&cond=covid+19&draw=2&rank=1#contacts>

Qi, T., Limin, D., Yan Lin, M., Freng, W., Qi, H., Kaimin, M., Wenjing, X., Hui, X., Shujing, Z., E Zhou, Pei, M., Siwie S., YuMei, L., Zilin, Z., Yice, S., Zeyu, L., Wei, G., Zengrong, Y., & Yang, J. (2020). Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: *in silico* Assessment, *in vitro* and retrospective study [¿Es el oseltamivir adecuado para combatir el COVID-19? Evaluación *in silico*, estudio *in vitro* y retrospectivo]. Bioorganic Chemistry, 104: 104257, recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927129/>

Quiroz, C. G., Pareja, A., Valencia, E., Enríquez, Y. P., De León, J., & Aguilar, P. (2020). Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: Covid-19. Horizonte médico Lima, 20(2): e1208. Recuperado de DOI: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.11>

Ramírez, A. J. (2021). Incidencia de taquicardia ventricular polimórfica en pacientes que recibieron tratamientos con hidroxicloroquina y azitromicina y su relación con el "TISDALE RISK SCORE FOR QT" en pacientes hospitalizados en el hospital general 1 de octubre con diagnóstico de COVID-19 [Tesis de especialidad]. Universidad Nacional Autónoma de México, recuperado de <http://132.248.9.195/ptd2021/febrero/0806936/Index.html>

Ramírez, G., Estébanez, M., Membrillo F., & Ybarra, M. (2019). Uso de ribavirina en virus distintos de la hepatitis C. Una revisión de la evidencia. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 37(9): 602-608, recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X18301952>

Reddy, O. S., & Lai, W. F. (2021). Tackling COVID-19 using Remdesivir and Favipiravir as therapeutic options [Abordar COVID-19 usando Remdesivir y Favipiravir como opciones terapéuticas]. Chembiochem: a European journal of chemical biology, 22(6): 939-948, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7675336/>

Rivera, M., Valero, M. C., R-del Amo J. L., Fernández, M. A., Martínez, S., Tahery, A., Rodríguez, M., Gámiz, A. B., Barba, Nicolás., Gámez, P., Cabrero, C., Guirado, P. A., Martín,

D. T., Láinez, A. J., Sánchez, M. R., Mancera, J., García, M., Martín, L. M., Martínez, V., (...) & Jiménez, E. (2020). Agentes terapéuticos utilizados en 238 pacientes hospitalizados por COVID-19 y su relación con la mortalidad. *Medicina clínica de Barcelona*, 155(9): 375-381, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346829/>

Rizk J. G., Zadeh K. K., Mehra M. R., Lavie, C. J., Rizk, Y., & Forthal, D. N. (2020). Pharmacoinmunomodulatory therapy in COVID-19 [Terapia Fármaco-Inmunomoduladora en COVID-19]. *Drugs*, 80(13): 1267-1292, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7372203/>

Rizzardini, G. (2020). NCT04336904- Clinical study to evaluate the performance and safety of Favipiravir in COVID-19 [Estudio clínico para evaluar el rendimiento y la seguridad de Favipiravir en COVID-19]. *Clinical trials.gov - ensayos clínicos*, recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336904?term=favipiravir&cond=covid+19&draw=2&rank=1>

Robinson, P. C., Liew, D. FL., Liew J. W., Monaco, C., Richards, D., Shivakumar, S., Tanner, H. L., & Feldmann, M. (2020). The potential for repurposing anti-TNF as a therapy for the treatment of COVID-19 [El potencial para reutilizar anti-TFN como terapia para el tratamiento de COVID-19]. *Medicine (New York)*, 1(1):90-102, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713589/>

Rossignol J. F. (2016). Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus [Nitazoxanida, un nuevo fármaco candidato para el tratamiento del coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio]. *Journal of infection and public health*, 9(3): 227-230, recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.04.001>

ROTH (2022). Datos de seguridad de clorito de sodio. Recuperado de <https://www.carlroth.com/medias/SDB-4352-ES-ES.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0c3wzMzc1MzF8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0cy9oZWUvaDc2LzkwNjUyMzY5ODc5MzQucGRmfDEyNGQ4YmQzZWU4ZTk1ZDMxYzZmOTkwMWRiYzliYjVmZTM4OTMzNzY3ODkxZWQ5MDI0M2U3MzdjZmYwYTMzMtA>

Rothan H. A., Mohamed, Z., Paydar, M., Rahman, N. A., & Yusof, R. (2014). Inhibitor effect of doxycycline against dengue virus replication *in vitro* [Efecto inhibitor de la doxiciclina contra la replicación del virus del dengue *in vitro*]. *Archives of virology*, 159 (4): 711-718, recuperado de <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00705-013-1880-7.pdf>

Saldarriaga, L. M., Fernández, D., Bautista, W., Jaramillo, D., Bautista, A. J., Díaz, A., Hernán, J., Jáuregui, E., Latorre, M. C., Restrepo, J. P., & Segura, J. S. (2020). Recomendaciones sobre el manejo de pacientes adultos con enfermedades reumáticas en el contexto de la infección por SARS-CoV.2/COVID-19. *Revista Colombiana de Reumatología*, 27(3): 230-241, recuperado de <https://www.reumatologiaclinica.org/es-recomendaciones-sobre-el-manejo-pacientes-articulo-S1699258X20301686>

Sánchez, A., & Mata, A. (2018). Sepsis, guías de actuación en urgencias. *Clínica Universidad de Navarra*, recuperado de <https://www.cun.es/dam/cun/archivos/pdf/publicaciones-cun/urgencias/guia-actuacion-sepsis>

Sanders J.M., Monogue M. L., Jodlowski T. Z., & Cutrell J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus [Tratamientos farmacológicos para la enfermedad por Coronavirus-2019 (COVID-19)]. JAMA, 323(18): 1824-1836, recuperado de <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>

Suárez, S. (2008). Fármacos en emergencia. Corpus libros médicos y científicos: Argentina, 132 paginas

Scatularo C. E., Fariña J., Cigalini I. M., Perez, G., Wyss, F. S., Saldarriaga, C., & Baranchuk A. (2020). Tromboembolismo pulmonar agudo en tiempos de SARS-CoV-2: diagnóstico y tratamiento. Archivos de cardiología de México, 91 (2): 55 - 63. Recuperado de https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-99402021000600055&script=sci_arttext

Scavone, C., Brusco S., Bertini M., Sportiello L., Rafaniello, C., Zoccoli, A., Berrino, L., Racagni, G., Rossi, F., & Capuano, A. (2020). Current Pharmacological treatments for COVID-19: What's next?[Tratamientos farmacológicos actuales para COVID-19: ¿Qué sigue?]. British Pharmacological society 177(21): 4813-4824, recuperado de <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.15072>

Shalhoub S. (2020). Interferon beta-1b for COVID-19 [Interferón beta-1b para COVID-19]. The lancet, 395(10238): 1670-1671, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211497/#bib9>

Siddiqi, H. K. & Mehra M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal [Enfermedad por COVID-19 en estados natural e inmunodeprimidos: una propuesta de estadificación clínico-terapéutica]. The Journal of Heart and Lung transplantation, 39(5): 405-107, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118652/>

Silva, C. A., Silva, C. H., Robazzi, T. C., Lotito, A. P., Mendroni, A., Jacob C. M., & Kiss, M, B. (2004). Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis [Síndrome de activación de macrófagos asociados con artritis idiopática juvenil sistémica]. Sociedade Brasileira de Pediatría, 80(6): 517 - 522, recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15622430/>

Singh, T. U., Parida, S., Lingaraju, M. C., Kesavan, M., Kumar, D., & Singh, R. K. (2020). Drug repurposing approach to fight COVID-19 [Medicamentos reutilizadas para luchar contra COVID-19]. Pharmacological reports 72(6): 1479 - 1508, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7474498/>

Sodhi, M., & Etmnan, M., (2020). Therapeutic potential for tetracyclines in the treatment of COVID-19 [Potencial terapéutico de las tetraciclinas en el tratamiento de COVID-19]. Pharmacotherapy 40(5): 487-488, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262278/>

Stallmach, A., Kortgen A., Gonnert, F., Coldewey, S. M., Reuken, P., & Bauer, M. (2020). Infliximab against severe COVID-19 induced cytokine storm syndrome with organ failure- a cautionary case series [Infliximab contra el síndrome de tormenta de citoquinas inducido por COVID-19 grave con insuficiencia orgánica: una serie de casos de advertencia]. 24: 444, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366555/>

Syambani, Z. & Vita, G. (2020). Tratamiento de anticuerpos anti-receptor de IL-6 para COVID-19 grave y la posible implicación de los polimorfismos del gen de IL-6 en la neumonía por coronavirus nuevo. *Medicina Clínica*, 155(12): 548-556, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351402/>

Tesini, B. L. (2022). COVID-19 (Enfermedad por coronavirus 2019; COVID). Manual MSD, versión para profesionales, recuperado de <https://www.msdmanuals.com/es/professional/Enfermedades-infecciosas/COVID-19/COVID-19>

Thermo Fisher scientific (2021). Ficha de datos de seguridad: Sodium chlorate. Recuperado de https://www.fishersci.es/chemicalProductData_uk/wercs?itemCode=10070480&lang=ES

Toniati, P., Piva S., Cattalini, M., Garrafa, M., Regola, F., Castelli. F., Franceschini, F., Airó, P., Bazzani, C., Beindorf, E. A., Berlendis. M., Bezzi, M., Bossini, N., Castellano, M., Cattaneo, S., Cavazzana, I., Contessi, G. B., Crippa, M., Delbarba, A., De Peri, E., Faletti, A., Filippini, M., Frassi, M., Gaggiotti, M., Gorla, R., Lanspa, M., Lorenzotti, S., Marino, R., Maroldi, R., Metra, M., Matteelli, A., Modina, D., Moiola, G., Montani, G., Muiesan, M. L., Odolini, S., Peli, E., Pesenti. S., Pezzoli, M. C., Pirola, I., Pozzi, A., Proto, A., Rasulo, F. A., Renisi, G., Ricci. C., Rizzoni, D., Romanelli, G., Rossi, M., Salvetti, M., Scolari, F., Signorini, L., Taglietti, M., Tomasoni, G., Tomasoni, L. R., Turla, F., Valsecchi, A., Zani, D., Zuccalá, F., Zunica, F., Focá, E., Andreoli, L., (...) Latronico, N. (2020). Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy [Tocilizumab para el tratamiento de la neumonía grave por COVID-19 con síndrome hiperinflamatorio e insuficiencia respiratoria aguda: un estudio de centro único de 100 pacientes en Brescia, Italia]. *Autoimmunity reviews*, 19 (7): 102568, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252115/>

Torres, W., Morillo, V., Manzano, A., Suarez, M.K., Parra, H., Lameda, V., Nava, M., Marco, L. D., Puchades, M. J., Medina, O., Guerra, X. E., & Bermúdez, V. (2022). Mecanismos patogénicos de infección por SARS-CoV-2 y enfermedad renal: una perspectiva clínico-molecular. *ANALES del sistema sanitario Navarra*, 44(3): 445-456. Recuperado de <https://dx.doi.org/10.23938/assn.0973>

Touret, F., & Lambellerie, X. (2020). Of chloroquine and COVID-19, [De cloroquina y COVID-19]. *Antiviral Research*, 177: 104762, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132364/>

Trejo, J. E., Dimas, J., & Lagunas. A. (2020). ¿El plasma convaleciente es un tratamiento alternativo para pacientes COVID? *Salud Pública de México*, 62(6): 870-871, recuperado de <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11744/12006>

Trilla, A. (2020). Un mundo, una salud: la pandemia por el nuevo coronavirus COVID-19. *Medicina Clínica*, 154 (5); 175-177, recuperado de DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.002>

UniProtKB. Q9BYF1 ACE2_ HUMAN (enzima convertidora de angiotensina 2 humana). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9BYF1>

Universidad de Oxford (2020). Dexametasona reduce la mortalidad hasta un tercio en pacientes hospitalizados con complicaciones severas por COVID-19. Recuperado de

https://www.recoverytrial.net/files/dexamethasone-press-release-spanish-translation_190620-final.pdf

VADEMECUM^a (2016). Cobicistat, recuperado de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-cobicistat-v03ax03-mx>

VADEMECUM^b (2018). Azitromicina, recuperado de <https://www.vademecum.es/principios-activos-azitromicina-i01fa10>

VADEMECUM^c (2020). Darunavir, recuperado de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-darunavir-i05ae10>

VADEMECUM^d (2018). Claritromicina. Recuperado de <https://www.vademecum.es/principios-activos-claritromicina-i01fa09>

VADEMECUM^e (2021). Cloroquina. Recuperado de <https://www.vademecum.es/principios-activos-cloroquina-p01ba01>

VADEMECUM^f (2015) Nitazoxanida, recuperado de <https://www.vademecum.es/principios-activos-nitazoxanida-p01ax11>

VADEMECUM^g (2019). Doxiciclina. Recuperado de <https://www.vademecum.es/principios-activos-doxiciclina-i01aa02>

VADEMECUM^h (2016). Oseltamivir. Recuperado de <https://www.vademecum.es/principios-activos-oseltamivir-i05ah02>

Vélez, M., Vélez, V., Marín, I. C., Castaño, D., Velázquez, P., Vera, C. Y., Patiño, D., & Ramírez, P. A. (2020). Síntesis rápida: tratamientos farmacológicos de la infección COVID-19 en adultos. Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina. Recuperado de https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/COVID-19/udea-uned_sintesisrapida_covid19_ncov19_tratamiento_rapissynthesis_covid19_ncov19_treatment_06abril2020.pdf

Vicente, D., & Pérez, E. (2010). Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica, 28(2): 122-130, recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-tetraciclinas-sulfamidas-metronidazol-S0213005X09005187>

Victoria, J. (2010). Ivermectina: sus múltiples usos, seguridad y toxicidad. Revista chilena de dermatología, 26(4): 358-368 https://www.sochiderm.org/web/revista/26_4/1.pdf

Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G. & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern [Un nuevo brote de coronavirus de preocupación mundial para la salud]. The Lancet, 395 (10223): 470 – 473, recuperado de [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30185-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30185-9/fulltext)

Yueping, L., Zhiwei, X., Lin Wei, Y., Fuchun, Z., Xilong, D., & Linghua, L., (2020). Efficacy and safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial [Eficacia y seguridad de lopinavir/ritonavir o Arbidol en pacientes adultos con COVID-19 leve/moderado: un ensayo exploratorio controlado aleatorizado]. Clinical advances 1(1): 105-113, recuperado de

[https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340\(20\)30001-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634020300015%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340(20)30001-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634020300015%3Fshowall%3Dtrue)

Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H., & Wang, G. Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19; interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality [Síndrome de liberación de citoquinas en COVID-19 grave: el antagonista del receptor de interleucinas-6 tocilizumab puede ser la clave para reducir la mortalidad]. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5): 105954, recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118634/>

Zou, L., Ruan, F., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H. L., Peiris, M., & Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients [Carga viral de SARS-CoV-2 en muestras de vías respiratorias superiores de pacientes infectados]. *The New England journal of medicine*, 382(12): 1177-1179, recuperado de <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2001737>