

Oportunidades terapéuticas en pacientes adultos con COVID-19

Therapeutic opportunities in adult patients with COVID-19

 Rosa Elvira Minchala-Urgilés¹,  Andrés Alexis Ramírez-Coronel^{1,2*},  María de los Ángeles Estrella-González¹,  Pedro Carlos Martínez-Suárez²

¹Carrera de Enfermería de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

²Laboratorio de Psicometría, Psicología Comparada y Etología del Centro de Investigación, Innovación y Transferencia de Tecnología (CIITT) de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

³Facultad de Psicología Clínica de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

*Correspondencia: Ramírez-Coronel AA. Email: andres.ramirez@ucacue.edu.ec

Received/Recibido: 09/28/2021 Accepted/Aceptado: 10/15/2021 Published/Publicado: 11/10/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5750040>

Resumen

A partir de la aparición de esta nueva enfermedad, diferentes laboratorios de todo el mundo han puesto en marcha varios estudios en busca de nuevas técnicas y formas. El objetivo es: Identificar las diferentes oportunidades terapéuticas utilizadas en pacientes adultos con COVID-19. Metodología: Se basa en una revisión bibliográfica integrada en la literatura obtenida de diferentes bases de datos científicos importantes como Medline, Scielo, Bioscience, Medicina Intensivista, Pubmed, Sciencedirect, Google académico, ELSEVIER y publicaciones de entidades internacionales de salud como OMS, OPS Y MSP. Resultados: se identificaron, filtraron y analizaron artículos referentes a varias alternativas terapéuticas como tratamientos en COVID-19, y se analizan que los más utilizados fueron los antiviricos, antiinflamatorios, inmunomodulador. Conclusiones: Varios medicamentos han sido propuestos como alternativas terapéuticas para combatir este virus, tras la revisión de fuentes bibliográficas los fármacos que han resultado una mejor reacción en los pacientes son hidroxycloroquina, favipiravir y lopinavir/ritonavir.

Palabras clave: Covid-19, fármacos, tratamiento, pacientes adultos.

Abstract

Since the emergence of this new disease, different laboratories around the world have launched several studies in search of new techniques and forms. The objective is: To identify the different therapeutic opportunities used in adult patients with COVID-19. Methodology: It is based on an integrated bibliographic review of literature obtained from different important scientific databases such as Medline, Scielo, Bioscience, Intensive Care Medicine, Pubmed, Sciencedirect, Google Scholar, ELSEVIER and publications of international health entities such as WHO, PAHO and MOH. Results: articles referring to several therapeutic alternatives as treatments in COVID-19 were identified, filtered and analyzed, and the most used were antiviral, anti-inflammatory and immunomodulatory drugs. Conclusions: Several drugs have been proposed as therapeutic alternatives to combat this virus, after reviewing bibliographic sources the drugs that have resulted in a better reaction in patients are hydroxychloroquine, favipiravir and lopinavir/ritonavir.

Keywords: COVID-19, drugs, treatment, adult patients.

Introducción

La infección por el virus SARS-CoV-2, denominada COVID-19 (CoronaVirus Disease 19), fue detectada inicialmente en China en diciembre 2019, y posteriormente se ha diseminado rápidamente por todo el mundo, hasta el punto de que el 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote podría definirse como pandemia. La COVID-19 presenta un cuadro que oscila desde episodios leves pseudogripales a otros graves e incluso potencialmente mortales debido, sobre todo, a insuficiencia respiratoria aguda¹.

La falta de un tratamiento con evidencia científica ha llevado al empleo de diferentes pautas terapéuticas, en muchas ocasio-

nes, con modificaciones rápidas de los protocolos, lo que conlleva a la necesidad de ensayos clínicos que establezcan modelos de tratamientos con la suficiente evidencia científica^{1,2}.

Se ha propuesto la teoría de que la enfermedad COVID-19 presenta varias fases evolutivas. La fase inicial estaría caracterizada por una elevada carga vírica, por lo que sería el momento ideal para administrar un tratamiento antivírico efectivo. En una segunda fase, predominará la respuesta inflamatoria (incluso habiéndose de tormenta de citoquinas), donde los fármacos antiinflamatorios tendrían mayor importancia. Sin embargo, esta teoría no se ha podido confirmar hasta el momento³.

Su alta transmisión ha ocasionado que el número de casos se acelere a nivel mundial, siendo un 3,6% más letal que la influenza. Se han identificado un grupo de tratamientos administrados a pacientes con COVID-19 basados en evidencia clínica previo a su aplicación entre estos tenemos antiviral interferón, Cloroquina e hidroxiclороquina, corticoesteroides, oxigenoterapia, reanimación con líquidos intravenosos entre otros⁴. La profilaxis de antivirales, mientras más rápida sea la administración, mejores serán los beneficios^{5,6}.

La enfermedad producida por el SARS-CoV-2 constituye una pandemia declarada con alta contagiosidad y letalidad en grupos de riesgo. En estos meses la humanidad ha tenido que lidiar con este virus sin saber mucho de su patogenia y tratamiento⁴.

El objetivo de la investigación es: Identificar las diferentes oportunidades terapéuticas utilizados en pacientes adultos con COVID-19.

Se describe de bases teóricas el tratamiento antivírico, antiinflamatorio, inmunomodulador, como alternativas terapéuticas utilizadas en la enfermedad de COVID-19.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema planteado, para la búsqueda de información se utilizaron fuentes de bases de datos científicos importantes y publicaciones de entidades internacionales del área de la salud como la Organización mundial de la salud (OMS), la Organización panamericana de la Salud (OPS) y el ministerio de salud publica del Ecuador (MSP). Las bases de datos son de fuentes confiables como: Lilacs, Medline, Scielo, Bioscience, Medicina Intensivista, Pubmed, ScienceDirect, Google académico, ELSEVIER. Los artículos sometidos a revisión son aquellos relacionados con el tratamiento farmacológico ya existente que se están utilizando para el tratamiento del COVID-19.

Se analizó la calidad, fiabilidad y validez metodológica y de contenido de los artículos seleccionados para realizar una adecuada revisión y análisis.

Resultados

Tratamiento antivírico

Lopinavir/ritonavir

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa empleado en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana y que presenta actividad in vitro ante el virus SARS-CoV-1, causante en 2003 del síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SARS). En base a su actividad ante otros coronavirus, se ha postulado que podría ser efectivo frente a SARS-CoV-2².

Además, dos estudios de cohorte de pacientes con SARS-CoV revelaron que lopinavir/ritonavir desempeña un papel esencial en el resultado clínico, especialmente, en la etapa inicial. El tratamiento con lopinavir/ritonavir mejoró los resultados clínicos en algunos pacientes con MERS-CoV. Lopinavir podría ser un tratamiento efectivo para COVID-19 basado en la experiencia acumulada de los brotes de SARS y MERS³.

Remdesivir

Remdesivir es un profármaco, perteneciente al grupo de análogos de los nucleótidos, que se metaboliza intracelularmente en un análogo de adenosina trifosfato que inhibe las ARN polimerasas víricas. Presenta amplia actividad contra virus de la familia de los filovirus (virus Ébola, virus de Marburg), coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV) y paramixovirus (virus respiratorio sincitial) entre otros. Remdesivir se ha evaluado también como profilaxis en modelos animales ante infección por MERS y SARS19. Se han detectado efectos adversos como anemia o descenso del filtrado glomerular hasta en un 28,8% de los pacientes. También se ha observado la aparición de hipotensión arterial durante la infusión¹.

Hidroxiclороquina y azitromicina

La hidroxiclороquina es una 4-aminoquinolina antipalúdica que ha demostrado tener actividad in vitro contra diversos virus de ARN, incluido el SARS-CoV-2. Se cree que la hidroxiclороquina actúa a través de múltiples mecanismos: inhibición de la entrada vírica, inhibición de la liberación vírica en la célula huésped, bloqueo de la activación de las proteasas endosómicas, reducción de la infectividad vírica y modulación inmune¹.

Un estudio multicéntrico y retrospectivo ha comparado hidroxiclороquina, azitromicina, ambas en combinación o ninguno de ellos. En este estudio, con 1.438 pacientes hospitalizados, el tratamiento con hidroxiclороquina, azitromicina o la combinación de ambos no se asoció a mejoría en la mortalidad hospitalaria. Tanto la hidroxiclороquina como la azitromicina se asocian con la prolongación del intervalo QT⁷.

Un estudio presenta cinco casos en diversos estadios clínico de COVID-19, destacando la evolución favorable y la seguridad en cuatro pacientes que recibieron terapia antiviral con hidroxiclороquina y azitromicina. Se destaca el uso precoz de los antivirales, la adecuada oxigenoterapia, la terapia inmunomoduladora y la profilaxis anti-trombótica como intervenciones para evitar la progresión al estadio crítico⁴.

Teicoplanina

La teicoplanina es un glucopéptido utilizado para tratar infecciones bacterianas grampositivas (sobre todo, estafilocócicas) que se encontró activo, in vitro, contra el SARS-CoV. Se ha unido a la lista de moléculas que podrían usarse como arsenal terapéutico en COVID-19 ya que ha demostrado su eficacia contra varios virus como el ébola, virus de la gripe, flavivirus, virus de la hepatitis C, VIH, MERS-CoV y SARS-CoV⁴. En los coronavirus, la teicoplanina evita la liberación de ARN viral y, por lo tanto, la continuación del ciclo de replicación. Se ha observado que esta actividad se conserva en la COVID-19, por lo que la teicoplanina se coloca como un tratamiento potencial para pacientes con este virus⁸.

Favipiravir (t-705)

En China, el medicamento favipiravir se encuentra sometido a estudios clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento de COVID-19 con resultados prometedores hasta ahora. El favipiravir es un nuevo tipo de inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN que se convierte en una forma fosforribosilada activa (favipiravir-RTP) en las células y se reconoce como sustrato por la ARN polimerasa viral, y así inhibe la actividad de la ARN polimerasa. Indica que favipiravir tiene una acción antiviral más potente que la de lopinavir/ritonavir. No se observaron reacciones adversas en el tratamiento con favipiravir que tuvo, significativamente, menos efectos adversos que el grupo de lopinavir/ritonavir. Por lo tanto, el favipiravir tendría una posible acción antiviral en COVID-19⁹.

Interferones

Los interferones (IFN) activan las células epiteliales y reducen la acción proinflamatoria mediada por macrófagos mononucleares, además de inhibir el reclutamiento de neutrófilos a los sitios de inflamación. La administración temprana de IFN, tiene ciertos beneficios en la reducción de la carga viral y mejora los síntomas clínicos de los pacientes, aunque se discute su acción en reducir las tasas de mortalidad. Se ha utilizado en los protocolos aprobados en China y en Cuba, mientras que en España señalan que no está disponible en el momento actual y se ha eliminado la posibilidad de administración con esta indicación⁹.

Ivermectina

La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro, tiene una amplia actividad antiviral. Estudios de laboratorio han confirmado que es capaz de inhibir el crecimiento del virus SARS-CoV-2 en cultivos celulares, infectados en el orden de 5000 veces el ARN viral a las 48 horas de aplicado. Esta sustancia constituyó el centro de un ensayo clínico de fase III en Tailandia, realizado entre 2014-2017, contra la infección por virus del dengue. Se apreció que una sola dosis oral diaria era segura, y dio como resultado una reducción significativa en las concentraciones séricas de proteína viral NS1, pero no hubo cambios de la viremia o se obtuvo algún beneficio clínico^{10,11}. Después de varios estudios este medicamento tiene una amplia actividad antiviral para reducir la replicación del virus SARS-CoV-2¹². Entre las opciones terapéuticas utilizadas se encuentra la ivermectina, que se postula como una posible opción profiláctica misma que debe ser administrada en dosis exactas bajo vigilancia y prescripción médica, aunque desde el punto de vista de Instituciones Científicas de Nivel Mundial entre ellas la FDA indica que este fármaco de uso veterinario no debe ser administrado en humanos puesto que puede presentar efectos adversos a corto y largo plazo¹³. Por medio de un equipo de científicos de Australia del Biomedicine Institute (BDI) de la Universidad de Monach quienes realizaron pruebas con cultivos celulares demostrando que después de 48 horas de la aplicación de la terapia con la ivermectina reducen significativamente la replicación del ARN viral, lo cual demuestra que pueden existir posibles beneficios en los pacientes¹⁴.

Cloroquina

La cloroquina, un medicamento de bajo costo usado contra la malaria y por sus propiedades antiinflamatorias en enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico y la ar-

tritis reumatoide, ha mostrado superioridad contra el tratamiento de control en los pacientes con SARS-CoV-2 con neumonía, lo cual ha mejorado las imágenes radiográficas, promovido la desaparición del virus y acortado el curso de la enfermedad, sin reacciones adversas graves^{15,16}.

Sin embargo, un estudio multinacional donde se revisaron los registros clínicos de 671 hospitales alrededor del mundo, el cual fue publicado el 22 de mayo del 2020 en la revista The Lancet. Este estudio realizó el análisis de 96.031 personas que habían sido positivos para COVID-19. Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos según el tratamiento que habían recibido -entre los que se encontraba azitromicina (sola), hidroxiquina (sola) combinación de azitromicina e hidroxiquina o ninguno de estos-. Los resultados del estudio mostraron que el uso de cualquiera de estos medicamentos estaba asociado a una mayor mortalidad durante la estancia en el hospital en comparación al grupo control¹⁷.

Oseltamivir

El oseltamivir es otro medicamento aprobado para el tratamiento de la gripe A y B; inhibe la neuraminidasa viral y, en consecuencia, bloquea la liberación de partículas virales de las células huésped, reduciendo la propagación en el tracto respiratorio. Además, el uso de oseltamivir ya se informó durante la epidemia de COVID-19 en China, con o sin antibióticos y corticosteroides^{18,19}.

Tratamiento antiinflamatorio

Corticoides

Metilprednisolona

Es un corticoesteroide, similar a una hormona natural producida por las glándulas suprarrenales. Por lo general, se usa para reemplazar este producto químico cuando su cuerpo no fabrica suficiente. Alivia la inflamación (hinchazón, calor, enrojecimiento y dolor) y se usa para tratar ciertas formas de artritis; trastornos de la piel, la sangre, el riñón, los ojos, la tiroides y los intestinos (por ejemplo, colitis); alergias severas; y asma. Metilprednisolona frente al covid ha conseguido disminuir la mortalidad en pacientes graves de COVID-19, además de evitar que tengan que ser intubados. Un hecho que favorece al alivio hospitalario, sobre todo, en las UCI¹⁹.

El uso de corticoides está asociado a múltiples efectos adversos, sobre todo cuando la terapia es prolongada o en dosis elevadas. Algunos de los factores de riesgo para adquirir COVID-19 como obesidad, edad mayor y diabetes mellitus, conllevan mayor posibilidad de eventos adversos con el uso de corticoides. En los pacientes que sobreviven a un SDRA se ha reportado la miopatía como secuela relevante y limitante en seguimientos de largo plazo²⁰.

Tratamiento inmunomodulador

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une y bloquea tanto el receptor soluble como el receptor de membrana de la IL-6. Entre sus aplicaciones habituales está el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y también forma parte del tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas tras la terapia CAR-T (terapia de células T con receptor de antígeno quimé-

rico). Al actuar sobre el receptor y no sobre la IL-6 circulante, los niveles de IL-6 no son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento, ya que incluso pueden aumentar tras su administración²¹.

De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos en curso, no se recomienda el uso sistemático de tocilizumab y su empleo debería limitarse en el contexto de ensayos clínicos o en pacientes que no están con ventilación mecánica o ECMO y que progresan a pesar del tratamiento con corticoides o que no son candidatos al tratamiento con corticoides²².

Sin embargo, se reporta un caso de paciente varón de 86 años, con diagnóstico de COVID-19, que ingresa a UCI, hemodinámicamente inestable, pronado por cuatro días, recibe tocilizumab, con buena tolerancia ventilatoria. Luego de 19 días de hospitalización es dado de alta con evolución favorable, condición estable y pronóstico bueno²³.

Discusión

La aparición de la COVID-19 ha causado revuelo internacional por la necesidad de encontrar tratamientos efectivos. Debido a que es una enfermedad frecuentemente autolimitada, se vuelve difícil probar si una estrategia terapéutica es eficaz o la enfermedad ha seguido su curso. Las fases del ciclo de vida viral del SARS-CoV-2 proporcionan los objetivos potenciales para la terapia con medicamentos, como son: los inhibidores de la fusión de membrana de la envoltura viral, inhibidores de la proteasa similar a la 3-quimotripsina, inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN viral, inhibidores de la entrada y endocitosis y otros medicamentos con alguna función inmunomoduladora²⁴.

El ciclo de replicación viral del SARS-CoV-2 aporta objetivos potenciales para desarrollar un tratamiento efectivo contra la enfermedad. Es un virus ARN monocatenario que comienza su ciclo a través de la proteína estructural viral de espiga (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), luego una serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) de la célula huésped facilita la entrada celular tras la unión del receptor mediante un mecanismo de endocitosis²⁵.

El lopinavir y ritonavir es muy utilizado para tratar infecciones como el VIH, pero podría mejorar la condición de pacientes contagiados con COVID-19. Estudios in vitro han demostrado que lopinavir/ritonavir es un inhibidor del SARS-CoV-2, por eso se está utilizando este tratamiento porque mejora los resultados en pacientes con MERS-CoV-2^{2,3}.

El Remdesivir es un nucleótido se metaboliza intracelularmente que inhibe el ARN polimerasa vírica, este presenta en una amplia actividad contra el coronavirus. Se han detectado efectos adversos como anemia o descenso del filtrado glomerular hasta un 28% de los pacientes que han utilizado este tratamiento contra el COVID-19. Por otra parte, la Hidroxicloroquina y azitromicina se ha demostrado tener actividad in vitro contra virus de ARN incluido también el SARS-CoV-2, por lo que inhibe la liberación vírica de células huésped, bloquea la activación de

proteasas endosómicas, lo cual se está utilizando por su potente inhibición contra el virus del COVID-19¹.

Del mismo modo, la Teicoplanina es un glucopéptido muy utilizado para tratar infecciones bacterianas grampositivas como el estafilococo, en un estudio in vitro se encontró activo contra el SARS-CoV-2, sus moléculas actúan como un tratamiento terapéutico en COVID-19, en los coronavirus evita la liberación del ARN viral y prolonga la replicación del virus⁸.

El Favipiravir es un inhibidor del ARN polimerasa, se convierte en un fosforribosilada activa en las células y lo reconoce como sustrato al ARN polimerasa viral e inhibe la actividad del virus, en un ensayo clínico en 80 pacientes indica que el favipiravir tuvo una acción antiviral contra el COVID-19. Por otra parte, los interferones activan las células epiteliales y reducen la acción proinflamatoria de los macrófagos mononucleares, por lo que reduce la carga viral y mejora los síntomas clínicos de los pacientes. Igualmente, la ivermectina es un antiparasitario, se ha demostrado que es capaz de inhibir el crecimiento del virus SARS-CoV-2^{9,10}.

El oseltamivir es un tratamiento para la gripe A y B por lo que inhibe la neuraminidasa viral, bloquea la liberación de partículas virales de células huésped y reduce la propagación en el tracto respiratorio. Igualmente, la Metilprednisolona es un corticoide, alivia la inflamación es utilizado para la artritis, también se la utiliza en pacientes graves de COVID-19^{18,19}.

Tocilizumab bloquea receptores de la membrana vírica de los coronavirus, la administración con este fármaco puede producir efectos secundarios como infecciones en el tracto respiratorio, nasofaringitis e hipertensión^{21,1}.

La COVID-19 es una pandemia causada por el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2); no existe hasta el momento tratamiento específico completamente eficaz para esta enfermedad, pero el mundo está trabajando incesantemente para buscar una cura²⁴.

La aparición del COVID-19 y su carácter pandémico ha exacerbado los temores en todo el mundo. Desafortunadamente, el miedo puede engrandecer el daño de la enfermedad en sí misma. El equilibrio mental es importante para el bienestar y la salud en general, debido a que esto podría influenciar en la manera de pensar, sentir y actuar²⁶.

Conclusión

La pandemia por coronavirus ha generado avances en investigación, la comunidad científica está empeñada en dar explicaciones sobre lo que está sucediendo durante el curso de la infección por coronavirus a nivel mundial. Los gobiernos a nivel mundial y las autoridades sanitarias están trabajando en acciones para poder frenar la propagación de esta pandemia de COVID-19.

En la revisión sistemática del COVID-19, en el tratamiento farmacológico se dice que existen varios medicamentos, los cuales nos sirvieron como oportunidades terapéuticas para poder

tratar esta enfermedad: antivirales, antiinflamatorios, inmunomodulador. Sin embargo, no existe una medicación específica para tratar o prevenir esta patología, los fármacos que se están utilizando se han centrado en paliar los síntomas de la enfermedad. Los tratamientos utilizados, son medicamentos tales como hidroxiclороquina, favipiravir y lopinavir/ritonavir que han arrojado resultados prometedores en pacientes con covid-19; hasta el momento estos son los principales fármacos que se han empleado por su eficacia en el tratamiento del MERS y SARS-CoV-2.

Sin embargo, hasta la actualidad no se presenta un tratamiento definitivo, y con el uso de las vacunas se espera detener el progresivo porcentaje de mortalidad debido a COVID-19 en todo el mundo.

Fuente de financiamiento

Este estudio es autofinanciado por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

Contribución de Autoría

Todos los autores participaron en la búsqueda bibliográfica, así como en la redacción científica, corrección y aprobación de la versión final del manuscrito.

Referencias

- Díaz E, Menéndez RA, Cortés PV, Suberviola B, et al. 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*. 2021; 45(2):104-121. doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.017
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2020 Octubre; 15(1).
- Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus: a possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020.
Disponible: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727>
- Mendoza A, Valencia G, Quintana A, Cerpa B, García G, Álvarez C, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador. *Acta Médica Peruana*. 2020 Octubre; 37(2):186-191.
- Chávez ET, Leveau CS, Huaroto CT, García AH. COVID-19: En este momento podría ser útil el tratamiento antiviral en casos leves. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2020 Marzo; 81(1):87-91.
- Vélez M, Vélez V, Marín I, Castaño D, et al. Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos. 2020 Octubre.
Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/udea-uned_sintesisrapida_COVID_19_ncov19_tratamiento_rapissynthesis_COVID19_ncov19_treatment_06abril2020.pdf
- Rosenberg E, Dufort E, Udo T, Wilberschied L, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 May; 323(24):2493-2502. doi:10.1001/jama.2020.8630
- Pareja C, Luque C. Alternativas terapéuticas farmacológicas para COVID-19. *Rev. Horizontes Médicos*; 2020 Octubre; 20(2):12-16.
- Arturo P, Julio C. Alternativas terapéuticas farmacológicas para COVID-19. *Horizonte Médico*. 2020 Abril; 20(2).
- José A, Maité P, Magela R, Alejandro M. COVID-19 en pediatría: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev. Cubana de Pediatría*. 2020 Noviembre; 92(1):1-21.
- Organización Panamericana de la Salud. Recomendación sobre el uso de ivermectina para el tratamiento de la COVID-19. 2020 Octubre.
- Aguirre G, Castillo E, Yui M, Trujillo A, Cordova J. COVID-19 Persistente o Post-Aguda: Tratamiento con Ivermectina de Pacientes con síntomas persistentes. 2020 Julio.
- Defaz G, Ramírez DI. Manejo de Ivermectina en el tratamiento de pacientes adultos mayores con COVID-19. *Rev. Médica Ocronos*. 2020 Diciembre; 3(8):124.
- Caly L, Druce J, Catton M, Jans D, Wagstaff K. El fármaco ivermectina aprobado por la FDA inhibe la replicación del SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020; 178.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020; 14(1).
- Siu Y, Teoh K, Lo J, Chan C, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *Journal Virology*. 2008; 82(22):11318-11330.
- Haro A, Calderón E. Actualización en el Tratamiento de Covid-19. *Rev. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2020 Marzo; 39(2):191-194.
- Genesis C, Franklin C, Susy L, Wilson C. Recomendaciones de manejo farmacológico en Covid-19. *Rev. Recimundo*. 2020 Junio; 4(2):31-39.
- Lei Z, Shirong L, Lingling P, Boris T, Yeshan L, Neil F, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rev. MJA*. 2020 Apryl; 212(9):416-420.
- Dinglas V, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez P, Shanholtz C, Ciesla N, et al. Muscle Weakness and 5-Year Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. *Rev. Crit Care Med*. 2017; 45(3):443-453.
- García Roche A, Díaz Lagares C, Élez E, Ferrer Roca R. Cytokine release syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit. *Rev. Medicina Intensiva*. 2019; 43: 480-488.
- CatSalut.. Tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2. 2020 Diciembre.
- Minchala R, Vázquez A, López M, Estrella M, Ramírez A. Caso Clínico: Supervivencia a Covid-19 de un paciente vulnerable. *Rev. Killkana Bienestar y Salud*. 2020 Diciembre; 4(3):61-66. https://doi.org/10.26871/killkana_salud.v4i3.659
- Gómez J, Dieguez R, Pérez M. Alternativas terapéuticas para el manejo de la Covid-19. *Rev. Habanera de Ciencias Médicas*. 2020; 19(1):1-15.
- Xiaowei L, Manman G, Yizhao P, Liesu M, Shemin L. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020 April; 10(2): 102-108.
- Ramírez Coronel A, Martínez P, Pogyo G, Estrella González M, Minchala Urgilés R, et al.. Evaluación Psicométrica e intervención de enfermería frente al miedo a Covid-19. *Rev. Archivos Venezolanos de farmacología y terapéutica*. 2020 Julio; 39(5):660-666.