



ACADEMIA
MEXICANA
DE PEDIATRÍA

ANTIVIRALES

Y OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS PARA

SARS-COV-2 ◀



SERIE FASCICULAR: FASCÍCULO I



Presentación

Cuesta trabajo imaginar que nos toca vivir esta pandemia, desde que se informó a finales de 2019 de su brote en China y se fue observando el impacto tan grande que ha causado a la humanidad.

Los diversos actores de la salud pública observaban con preocupación el avance a través de los numerosos países que se veían afectados y cómo se desarrollaba en el mundo.

Algunos territorios se prepararon para combatirla, otros no tanto, pero la inopia de sus mecanismos fisiopatológicos se fue conociendo poco a poco.

Las consecuencias de la enfermedad de COVID-19 se han conocido conforme la epidemia ha avanzado en todo el mundo. Hasta ahora, involucran la falla en los mecanismos inmunológicos de defensa innata y adaptativa con modificaciones en la inflamación local y sistémica, hipercoagulabilidad que implica a lesiones en diversos órganos que pueden condicionar insuficiencia orgánica múltiple.

En la mayoría de los pacientes también hay alteraciones psicológicas como consecuencia directa de la infección y que afectan también a sus familiares como secuelas del aislamiento. Estas situaciones alteran el comportamiento habitual de las personas y, desde luego, a la economía de las familias.

La responsabilidad de los diferentes protagonistas en el cuidado de la salud implica a todos, sobre todo a quienes tienen el compromiso de cuidar y orientar con el mejor tratamiento propuesto para cada persona y entidad nosológica. Ello siempre y cuando cumpla con los requerimientos científicos correspondientes, establecidos por la evidencia documentada en la bibliografía revisada por pares.

Aquí es donde el personal de salud resalta doblemente su función. Primero, en capacitarse para poder tratar a los pacientes y sus condiciones clínicas; segundo, como profesionistas del equipo de salud, en saber cuidar mejor a los pacientes, en especial a los niños, núcleo de la sociedad en constante crecimiento y desarrollo, y sus efectos no sólo físicos, sino emocionales.

Los médicos que nos dedicamos al cuidado de la salud queremos contar con normas y procedimientos, claros y sencillos,

que nos permitan aplicar nuestros conocimientos con calidad, ética y eficiencia.

Por lo tanto, hay que considerar a cada persona en un sentido integral. Debe valorarse adecuadamente desde una visión holística en la que se englobe el aspecto físico, psicológico, espiritual, y los ambientes familiar y social que deben entenderse como procesos multifactoriales y pluridimensionales e interrelacionados por completo.

Cada individuo es un protagonista activo y, por lo tanto, influye e interactúa en todo el proceso donde también participa su familia y, a su vez, la comunidad.

Está claro que el pensamiento científico debe basarse en la evidencia; sin embargo, ante situaciones de emergencia sanitaria, poca evidencia basta para tratar de apoyar la recuperación de un proceso mórbido.

Estamos conscientes que el desconocimiento de evidencias en contra de la idea que apoyamos no debe de contar como una a su favor, pero tampoco nos podremos quedar inactivos, sin al menos probar los procesos básicos de apoyo.

Las estrategias también radican en apoyar la promoción y protección de la salud, orientadas a afrontar el desafío principal de superar la inequidad que se manifiesta en las diferencias de acceso y cobertura de los servicios de salud y en las condiciones sanitarias de la población.

Este compendio ofrece al médico en formación, al general y al pediatra, una obra sencilla, práctica, adaptada a las condiciones actuales, en la que se analizan los principales tratamientos propuestos que afectan al ser humano durante esta pandemia.

El material contenido representa el producto de la experiencia de los diversos profesionistas con una elevada calidad humana y que ofrecen su experiencia en beneficio de la sociedad.

Agradezco el esfuerzo del académico Ulises Reyes Gómez para presentar la iniciativa y coordinar todo el proceso de elaboración de esta obra, y a todos los participantes y colaboradores por su compromiso académico.

Dr. Roberto Guillermo Calva y Rodríguez
Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría

AUTORES

Dra. María Elena Vargas Mosso

Infectóloga Pediatra, Maestra en Inmunología IPN; Socia Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica

Acad. Ulises Reyes Gómez

Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la *American Academy of Pediatrics*; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dr. Luis Jorge Matos Alviso

Pediatra Neonatólogo, Jefe de Pediatría del Hospital General del ISSSTE de Acapulco, Guerrero; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Edith Candelas Delgado

Infectóloga Pediatra, Especialista en Atención Integral de Pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual diferentes al VIH

Dr. Francisco Matías Soria Saavedra

Infectólogo Pediatra, Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Dra. Nancy Carmencita Alonso Pérez

Infectóloga Pediatra, Jefa de la Sección de Infectología Pediátrica y Líder del Estándar de Prevención y Control de Infecciones del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología; Profesora Adjunta en la Facultad de Estudios Superiores “Zaragoza” UNAM, en la Escuela Superior de Medicina IPN, en la Escuela Militar de Medicina y en la Especialidad y Residencia en Pediatría del Centro Militar de Ciencias de la Salud

Acad. Roberto Guillermo Calva y Rodríguez

Gastroenterólogo Pediatra, Profesor Investigador de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía

Dra. Lucía Leonor Cuevas López

Médica Pediatra, Adscrita a la Unidad Médica de Pediatría Niño Jesús de Puebla; Docente de Pediatría en la Facultad de Medicina Complejo Regional Sur de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Dr. David Gregorio De Ita Pérez

Médico Cirujano General, Universidad Nacional Autónoma de México; Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

Dr. Carlos Echeverría Mayrén

Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. María Del Carmen Espinosa Montero

Infectóloga Pediatra, Maestra en Ciencias de la Salud IPN; Miembro Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y de la Asociación Mexicana de Vacunología; Profesora Titular de Pediatría Universidad Anáhuac; Profesora Titular de Pediatría e Infectología Universidad Saint Luke; Investigadora Titular de Grupo PENTA para VIH

Acad. Dr. Jorge Field Cortazares.

Pediatra Infectólogo, Profesor Investigador de la Universidad Autónoma de Baja California; Miembro Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y de la Academia Nacional de Medicina.

Dra. Nancy Graciela García Zurita

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Ana María González Ortíz

Infectóloga Pediatra, Adscrita al Servicio de Pediatría en Hospital del Niño y la Mujer “Dr. Alberto López Hermosa”, San Luis Potosí

Dra. Jocelyn Gutiérrez Nájera

Médica Cirujana General, Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”; Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Dra. Cynthia Arely Juárez Jaramillo

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; Pasante del Servicio Social en Investigación en el Servicio de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”, Ciudad de México

Lic. Ariadna Lara Campos

Licenciada en Nutrición, Adscrita a la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles en el Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. María Concepción Lira Rodríguez

Médica Cirujana General, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Idalia Hernández Lira

Médica Especialista en Medicina Familiar, Hospital Gabriel Mancera del IMSS, Ciudad de México; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Acad. Gerardo López Cruz

Urólogo Pediatra, Maestro en Ciencias Médicas y Biológicas UABJO; Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Armida Cuatla Luz Montas Rivas

Médica Cirujana General, Instituto Tecnológico de Santo Domingo, República Dominicana; Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

Acad. Nora Ernestina Martínez Aguilar

Doctora en Investigación en Medicina INMEGEN, Maestra en Investigación Clínica CINVESTAV/IPN Pediatría, Inmunología Clínica y Alergia ISSSTE, Investigadora Colaboradora INMEGEN, INSP; Académica Numeraria de la Academia Mexicana de Pediatría

Dr. Jesús Méndez Zamora

Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dr. Carlos Uriel Mercado Díaz

Infectólogo Pediatra, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil Antiguo “Fray Antonio Alcalde”, Jalisco

Dr. Jorge Luis Sánchez Delgado

Médico Cirujano General, Residente de Medicina Familiar IMSS, Querétaro; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Lic. Aranza Lilian Perea Caballero

Licenciada en Nutrición, Investigadora honoraria de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles Instituto Nacional de Pediatría y Nutrición; Conferencista de la Caravana Nacional de Prevención de la Obesidad en Niños y Adolescentes y en Talleres de Nutrición de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro del Comité Editorial de la Revista Mexicana de Atención Primaria en Pediatría

Acad. Arturo Perea Martínez

Pediatra Internista, Jefe del Departamento de Pediatría Integral del INP; Coordinador de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles INP, Profesor de Pediatría y Nutrición UNAM e IPN; Profesor de Nutrición Universidad Iberoamericana y Universidad Intercontinental; Coeditor Ejecutivo de la Revista Mexicana de Atención Primaria de Pediatría; Director del Centro de Especialidades Balbuena, Ciudad de México.

Dra. Fernanda Paola Pérez Ortega

Médica Cirujana General, Coordinadora de Estudios Clínicos en el Centro de Investigación Oaxaca Site Management Organization S.C. (OSMO); Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

Dra. Ofelia Pérez Pacheco

Pediatra Intensivista, Jefa de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Clínica San Rafael, Oaxaca

Dra. Mariana Azari Reyes Cruz

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Popular Autónoma de Puebla; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Katy Lizeth Reyes Hernández

Médica Pediatra, Residente de 1er año de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Lic. Paul Tadeo Ríos Gallardo

Licenciado en Nutrición, Colaborador de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles COyET-INP; Profesor de Pregrado en el EDN-ISSSTE, Experto en Soporte Nutricio Especializado

Lic. Lilia Mayrel Santiago Lagunes

Licenciada en Nutrición, Colaboradora en el Departamento de Pediatría Integral (Clínicas de Obesidad y Adolescencia); Profesora Invitada en el Curso Avanzado de Estrategias de Prevención y Tratamiento de la Obesidad y Conferencista e Integrante en el *Advisory Board de Heartland*.

Dra. Mitzi Suárez Maldonado

Médica Cirujana General, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM; Pasante del Servicio Social en Investigación en el Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

Dr. César Virgen Ortega

Médico Pediatra, Miembro de la Unidad en Investigación en Pediatría Instituto San Rafael, San Luis Potosí

COLABORADORES

Dr. Alan Elías Almonte Dorantes

Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; Pasante del Servicio Social en Investigación, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

Dra. Adriana Alonso Narváez

Médica Cirujana General, Universidad Autónoma de Tamaulipas; Residente de 3er año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

Dra. Aranza Ávila Correa

Médica Cirujana General, Pasante del Servicio Social en el Hospital del Niño de Morelia, Michoacán; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dr. Juan Manuel Carreón Guerrero

Infectólogo Pediatra, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Jalisco

Dr. Jesús Armando Coria Guerrero.

Ginecólogo Obstetra, Alta especialidad en Cirugía Endoscópica Ginecológica; Adscrito Hospital Municipal “Mariano Matamoros” Bicentenario, Tenango del Valle, y del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Estado de México.

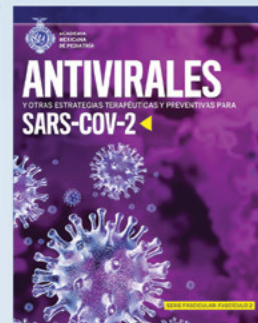
Acad. Dr. José de Jesús Coria Lorenzo.

Pediatra Infectólogo, Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”; Investigador en Ciencias Médicas B; Miembro Titular de la Academia Mexicana de Pediatría, de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, del Colegio Mexicano de Educación Médica Continua, de la *World Society of Pediatrics Infectious Diseases* y de la Asociación Mexicana de Pediatría; Coordinador de la Red de Vigilancia de Enfermedad de Kawasaki en México.



FASCÍCULO I

- EPIDEMIOLOGÍA
- ANAKINRA
- AZITROMICINA
- BALOXAVIR MARBOXIL
- COLCHICINA
- CLOROQUINA
- FAVIPIRAVIR



FASCÍCULO II

- ESCENARIOS CLÍNICOS
- HIDROXICLOROQUINA
- INHIBIDORES DE PROTEASA
- IVERMECTINA
- NITAZOXANIDA
- OSELTAMIVIR
- ÓXIDO NÍTRICO



FASCÍCULO III

- PLITIDEPSINA
- RIBAVIRINA
- REMDESIVIR
- METRONIDAZOL
- LOPINAVIR
- TOCILIZUMAB
- AVIFAVIR



FASCÍCULO IV

- MEDIDAS COMPLEMENTARIAS
- ÁCIDO ASCÓRBICO
- ESTEROIDES
- HEPARINA
- INMUNOGLOBULINAS
- MUCOLÍTICOS
- PLASMA DE CONVALECIENTE DE COVID-19



FASCÍCULO V

- ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
- NUTRICIÓN EN COVID-19
- VACUNAS
- ANTIVIRALES EN EL NEONATO Y LA EMBARAZADA
- INTEGRACIÓN TERAPÉUTICA
- ANTIVIRALES PARA LA INFLUENZA

Antivirales para SARS-CoV-2 Y OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS

FASCÍCULO I

INTRODUCCIÓN	6
EPIDEMIOLOGÍA	7
ANTIVIRALES	13
ANAKINRA	13
AZITROMICINA	18
BALOXAVIR MARBOXIL	23
COLCHICINA	28
CLOROQUINA	33
FAVIPIRAVIR	37

Introducción

Escribir un prólogo en un tiempo difícil para México, inmerso en este problema actual que atañe al mundo como lo es la epidemia de COVID-19, no es tarea sencilla. Debido a ello y a que mi edad me impide encontrarme en la primera línea de batalla, pero no el estar en el campamento de concentración coordinando esta obra y otros proyectos, lo menos que se me presentó en este encierro fue llevarlo a cabo. Por un lado esto y por el otro la avalancha de información que minuto a minuto y por miles aparece diariamente en la red. Sea en revistas, reportajes, consensos, laboratorios, hospitales pero sobre todo aquí, en los campos clínicos donde se atienden, en esta lucha desigual del personal médico frente a este nuevo virus que aún muchos organismos responden de manera brutal con un proceso inflamatorio sistemático.

Lo que sí me queda claro que, como todo en medicina, es mejor prevenir que curar. Sin embargo este virus llega al país en un momento en donde la morbilidad acumulada en estos años por obesidad y sus comorbilidades nos toma mal parados, amén de pacientes con enfermedades crónicas por cáncer, inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, entre otras. No obstante es importante conocer por lo menos el diferente armamento con que el médico cuenta para un tratamiento específico, cuál puede ser el mejor y cuál no, así como otras medidas complementarias. Mucha de esta información fue tomada de referencias de comportamientos en adultos y poca en niños, a pesar de ello no deja de ser información valiosa.

El abordar antivirales y otras estrategias terapéuticas no es algo fácil porque la mayoría de los escenarios clínicos son

los hospitales y es complicado consensar protocolos clínicos de manejo, en un momento en donde la prioridad es la atención médica. Por todo ello agradezco profunda y particularmente a mi equipo de trabajo de estos últimos años, quienes acudieron prontamente al llamado para realizar este pequeño material que busca un solo objetivo: aportar información disponible actual sobre el comportamiento de estos fármacos y su aplicación, y estando seguros que seguirán apareciendo nuevos, que serán abordados en una próxima edición, lo cual es un hecho.

Muchos de estos fármacos como otros en medicina son controvertidos, porque lo que hoy puede ser verdad, mañana será mentira. Y eso lo hace fascinante, por lo que el médico debe estar actualizándose constantemente en este y otros rubros de su práctica profesional.

Les doy las gracias a los médicos que llevan sus escritos a las diferentes publicaciones, porque ellos, en esta sana distancia, hoy más que nunca los considero mis mentores, pues hacen de nosotros sus alumnos una universidad universal.

Quiero agradecer a la Academia Mexicana de Pediatría por su apoyo para la realización de esta obra, particularmente al académico Roberto Guillermo Calva y Rodríguez, nuestro actual presidente. Finalmente, a cada uno de los colaboradores por el tiempo dedicado de reunir información y evidencias que avalan cada uno de los capítulos. Mi eterno agradecimiento.

*Verano 2020
Académico Ulises Reyes Gómez
Coordinador Regional de la Academia
Mexicana de Pediatría*

EPIDEMIOLOGÍA



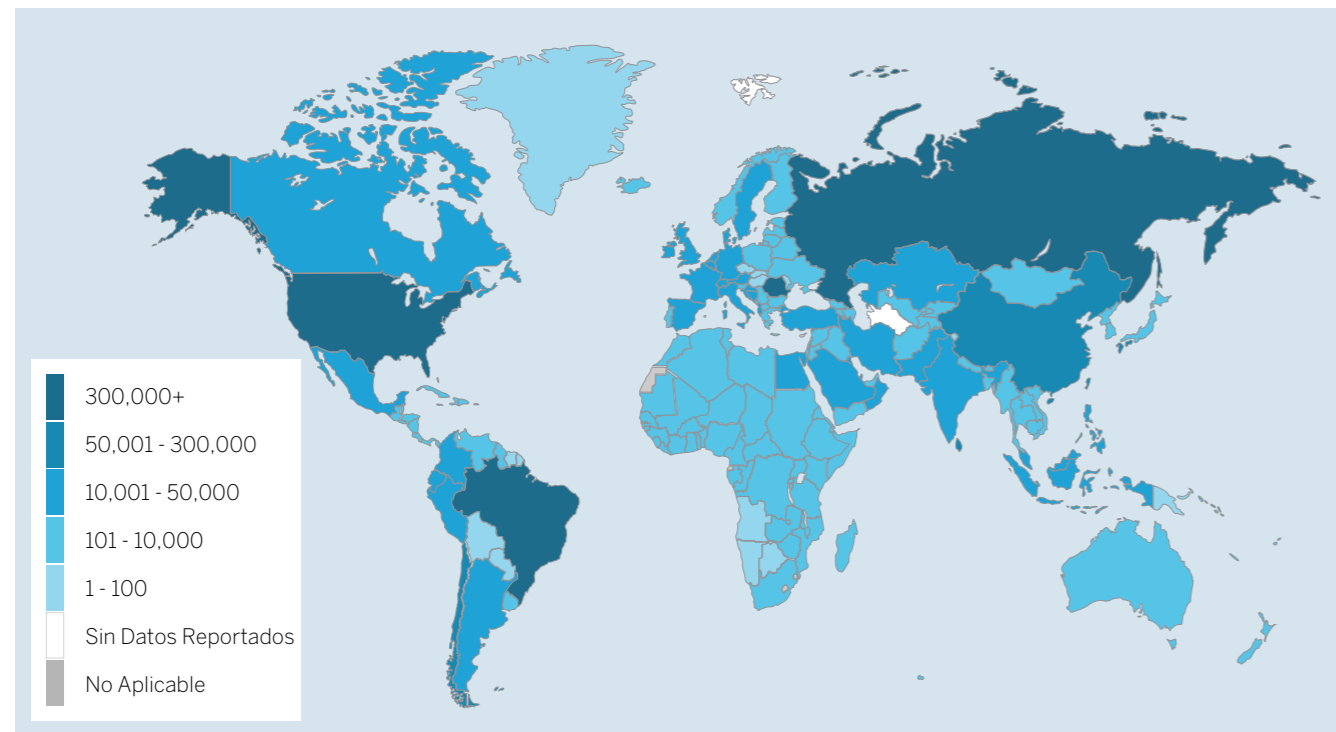
Epidemiología

Dra. Edith Candelas Delgado¹
 Dr. Francisco Matías Soria Saavedra²
 Acad. Ulises Reyes Gómez³

INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China) comenzó a propagarse una enfermedad respiratoria atípica que en pocas semanas ocasionaría crisis de salud pública, económica y social a nivel mundial. Para el 31 de diciembre de 2019 la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan reportó 27 pacientes cursando con neumonía atípica, de los cuales siete casos poseían repercusión severa, teniendo en común un mercado de mariscos, pescado y animales vivos de esa ciudad, pues hasta el momento no se ha logrado identificar la fuente del brote.^{1,2} Para el 7 de enero de 2020, las

autoridades chinas lograron encontrar el agente causal el cual se trataba de un virus nuevo de la familia *Coronaviridae* denominado inicialmente como "nuevo Coronavirus" 2019-nCoV. La Organización Mundial de la Salud (OMS) decidió el 30 de enero de 2020 declarar el brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. El 11 de febrero la OMS le asigna el nombre SARS-CoV2 e infección COVID-19 (por sus siglas en inglés Coronavirus Infectious Disease).^{1,3,4} El 11 de marzo de 2020 había ya 114 países afectados con más de 118,000 casos y 4,291 personas habían perdido la vida, y se esperaba que en las semanas siguientes los casos así como las víctimas y países afectados se incrementaran por lo que se declara pandemia.⁵



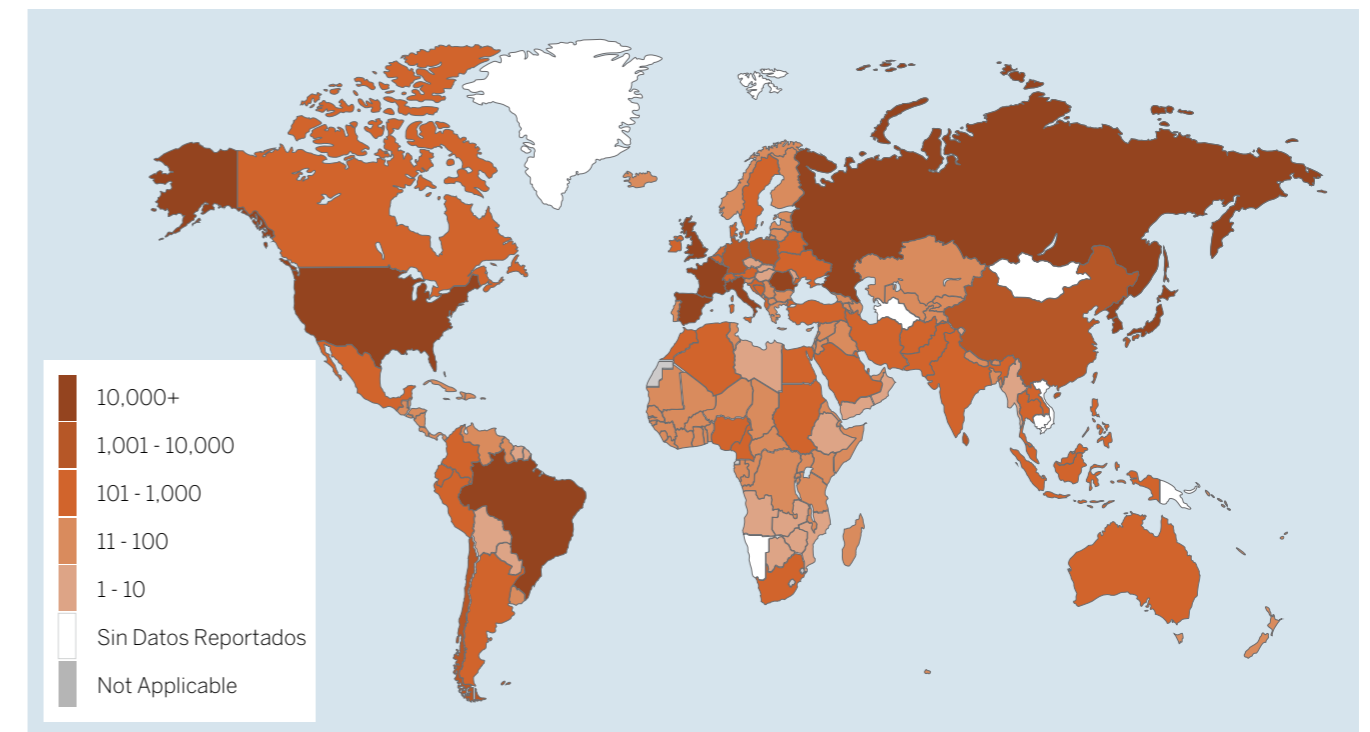
Cuadro 1. Al 31 de mayo de 2020, 1:38 pm la OMS reporta 5,934,936 casos confirmados de COVID-19. Fuente: OMS.

¹ Infectóloga Pediatra, Especialista en Atención Integral de Pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual diferentes al VIH.
² Infectólogo Pediatra, Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.
³ Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería UABJO; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la *American Academy of Pediatrics*; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

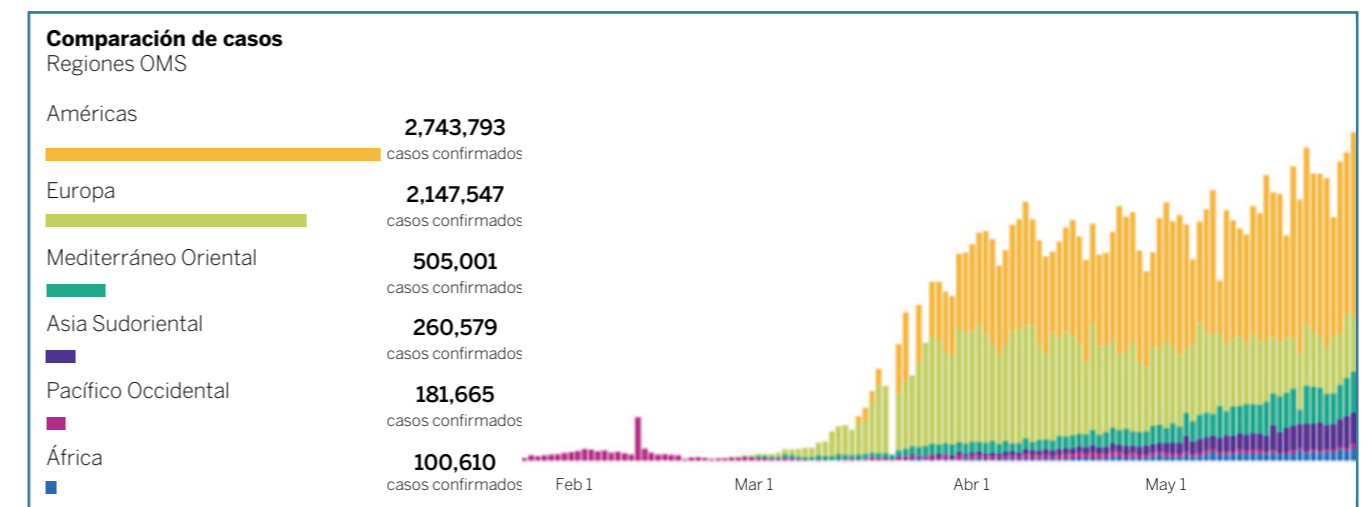
Desde el primer reporte hecho por China a la OMS el 31 de diciembre hasta el 31 de mayo han pasado cinco meses, y la OMS informa un total de 5,934,936 casos confirmados de COVID-19, incluyendo 367,166 defunciones (Cuadros 1 y 2).⁶

De acuerdo con la información proporcionada por la OMS posterior al brote originado en China, la mayor parte de casos

confirmados del virus SARS-CoV-2 se concentraba en el continente europeo; para el 10 de abril, los casos tanto para Europa y América casi se igualaban reportando para el primero 40,035 y para el segundo, 38,453. En los días subsiguientes el número en América fue en incremento, posicionándose al 31 de mayo como el continente con la mayor cifra de casos confirmados (Cuadro 3).⁶



Cuadro 2. Al 31 de mayo de 2020, 1:38 pm la OMS reporta 367,166 defunciones asociadas a COVID-19. Fuente: OMS.



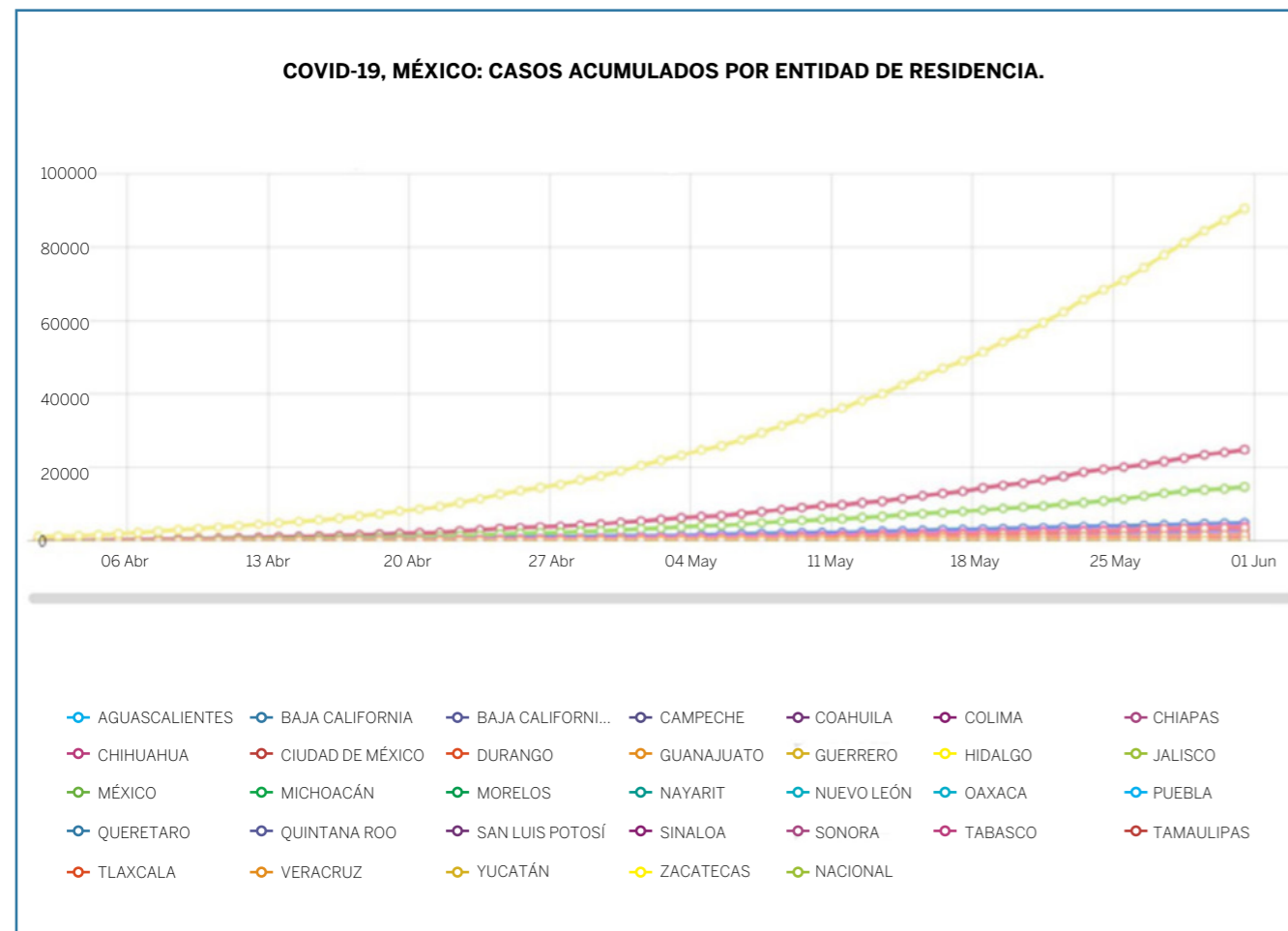
Cuadro 3. Comparación de casos confirmados en los diferentes continentes al 31 de mayo de 2020. Fuente: OMS.

El rápido avance de SARS-CoV-2 y su expansión a diferentes países se debe a su elevada contagiosidad. Es por esto que se han realizado diferentes modelos matemáticos para describir su transmisibilidad en la población, y a esto se le denomina el índice de reproducción básico o R_0 . Es así que representa el número de personas que un paciente infectado puede contagiar en las primeras etapas de una epidemia, cuando la gran mayoría de la población es susceptible. De esto se deriva que la velocidad con la que crecerá el número de infecciones es relativamente proporcional al incremento del R_0 .⁷

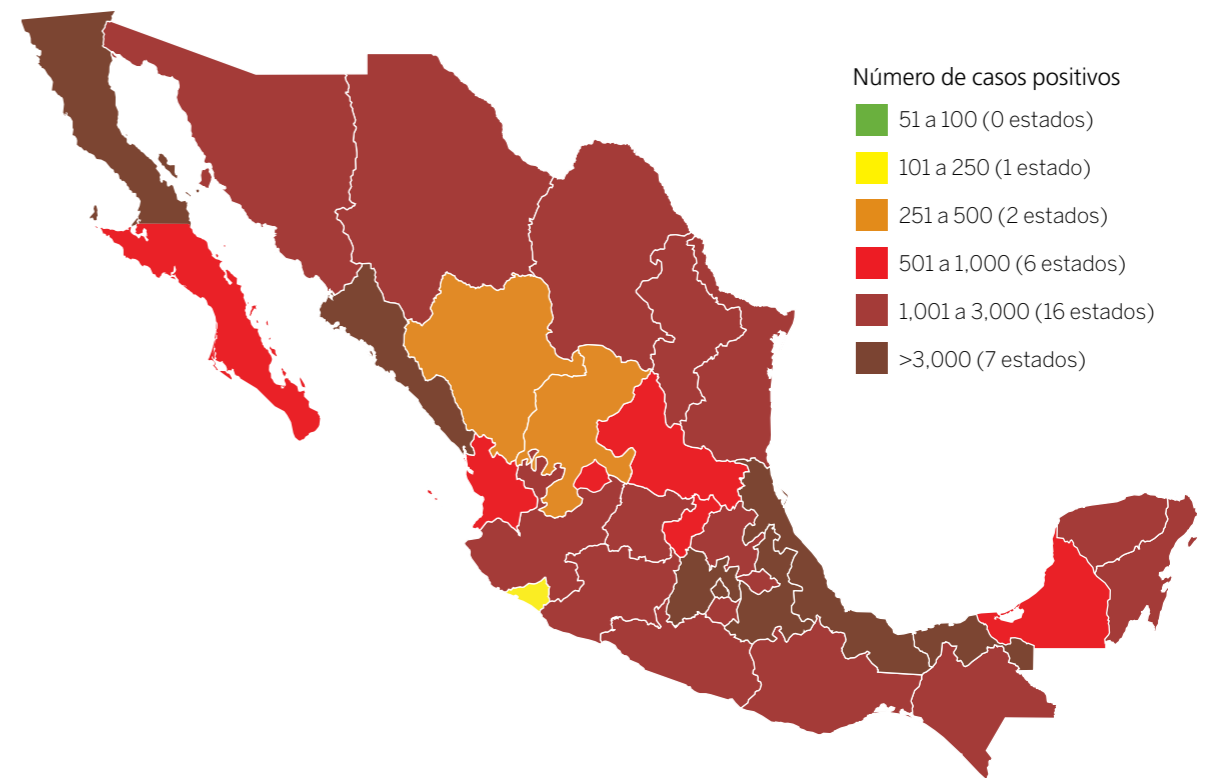
El R_0 es diferente para cada nación en las distintas fases de la epidemia, ya que está determinado por el contexto especificado en cada región. Para Londres y China, de acuerdo a varios estudios, se estableció que el R_0 para COVID-19 puede estar entre dos y tres.^{4,7,8} Para México, hasta la fecha, no se ha publicado ningún estudio que especifique cuál es el R_0 .⁷ Hay que ser muy cuidadosos en la interpretación del R_0 ya que sólo se trata de un valor promedio, debido a que hay personas in-

fectadas que no transmitirán la enfermedad a nadie, así como existirán personas que infectan muchas más que las estimadas por el R_0 . Es por esto que los diferentes países han tomado diversas medidas de distanciamiento social, acordes a las necesidades de cada uno.⁹

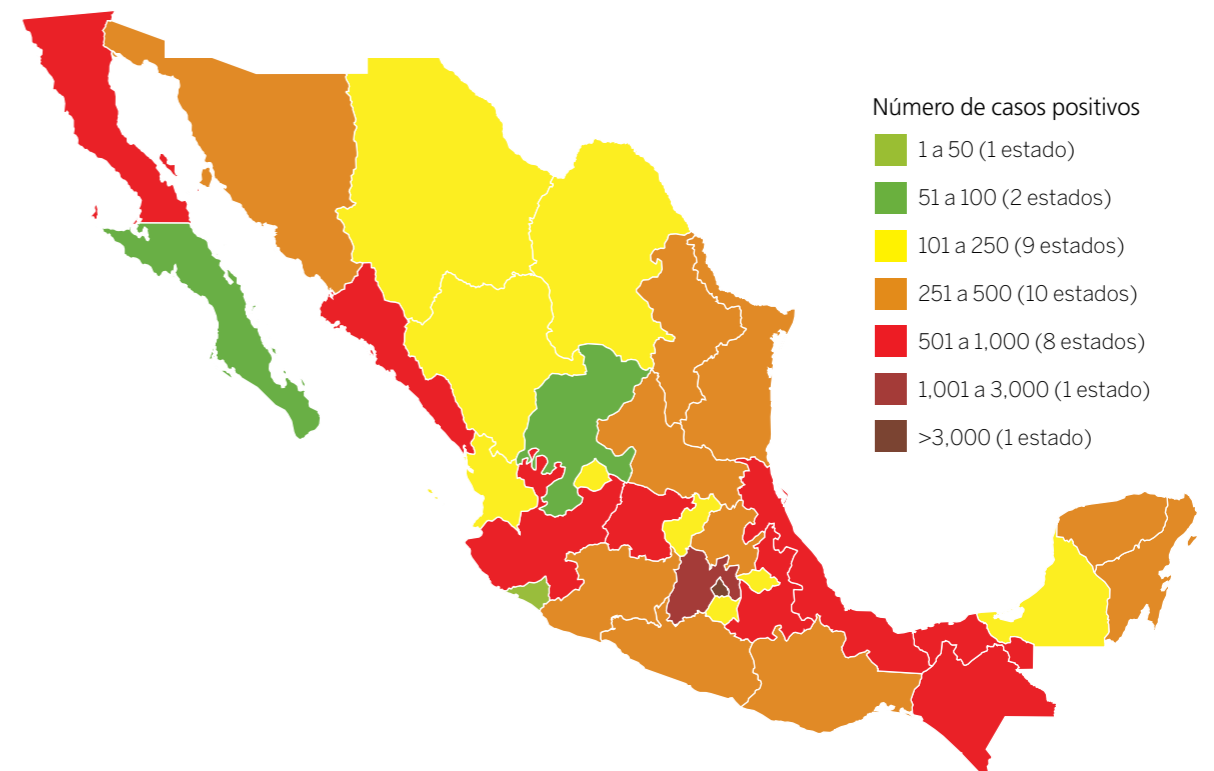
El avance epidemiológico no ha sido muy diferente para nuestro territorio. El 28 de febrero se declaran los tres primeros casos de COVID-19 en México, todos con antecedente de viaje a Lombardía, Italia.¹⁰ En el corte realizado a las 13:00 horas del 31 de mayo de 2020 se habían confirmado 90,664 casos de COVID-19 con 9,930 defunciones, 64,326 casos recuperados y, hasta ese momento, 16,962 casos activos. En nuestro país afecta a 56.5% de hombres y 43.50% de mujeres. Las principales comorbilidades reportadas son hipertensión 20.87%, obesidad 20.44%, diabetes 17.46% y tabaquismo 8.27%.¹¹ A continuación, la gráfica de casos acumulados por entidad federativa (**Cuadro 4**), así como los mapas de casos acumulados (**Cuadro 5**) y casos activos (**Cuadro 6**) a la fecha de corte.¹²



Cuadro 4. Gráfica de caos acumulados por entidad federativa. Corte al 31 de mayo de 2020. Fuente: Plataforma SISVER, SINAVE, DGE, SSa.



Cuadro 5. Mapa de casos acumulados por entidad federativa de Residencia COVID-19. Fuente: Plataforma SISVER, SINAVE, DGE, SSa.



Cuadro 6. Mapa de casos confirmados activos por entidad federativa de Residencia COVID-19. Fuente: Plataforma SISVER, SINAVE, DGE, SSa.

El Centro para Control y Prevención de Enfermedades Chino reporta hasta el 11 de febrero que los niños de entre cero y 19 años eran 1.2% de los casos confirmados; mientras, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos para el 16 de marzo reporta una afección de 5% en las mismas edades. En México se sigue este mismo patrón pues hasta el 16 de abril Ramírez *et al.* reportan que 1.7% de los pacientes confirmados se encuentran entre los cero y 17 años, del total de estos casos sólo 15.7% requirieron hospitalización.¹³

El periodo de incubación tiene algunas variaciones de acuerdo a la publicación Ge, *et al.* que reporta un periodo estimado de tres a cuatro días con un máximo de 24 días. Para Calvo, *et al.* está estimado entre cinco a seis días con un máximo de 14 días. Para Trillas, *et al.* menciona un aproximado de cinco días (intervalo cuatro a siete días) con un máximo de 12-13 días. La gran mayoría de la bibliografía coincide en un periodo de incubación promedio de tres a cinco días.^{1,8,9}

Se logró identificar la transmisión persona-persona a través de las gotas respiratorias (≥ 5 micras) cuando los pacientes hablan, tosen o estornudan a distancias menores de 1.5 metros, también por fómites contaminados con aerosoles. Se ha estimado que a mayor tiempo de contacto mayor es el riesgo de contagio.¹⁹

CONCLUSIÓN

El virus SARS-CoV-2 tiene una alta capacidad de transmisión, pues aun después del tiempo transcurrido desde el brote, se encuentra en crecimiento; la batalla todavía no termina.

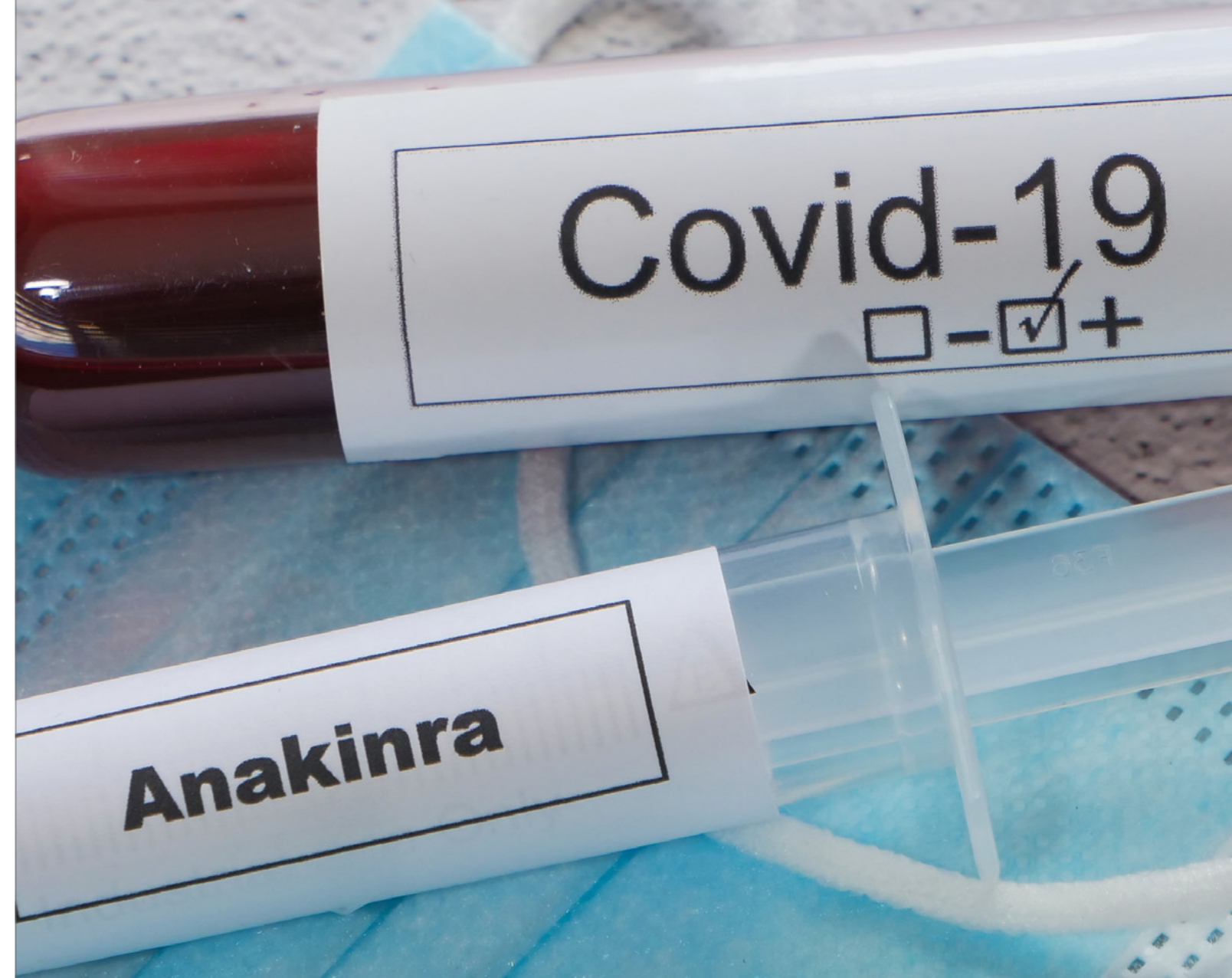
Como médicos tenemos el firme compromiso de atender a todos los pacientes en esta pandemia, pero además el mantener un aprendizaje continuo de las diferentes estrategias de epidemiología, diagnóstico y tratamiento de COVID-19.

REFERENCIAS

1. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos-Vicente JC, Vázquez-Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, *et al.* Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP) An Pediatría 2020; 92(4): 241.e1-241.e11.
2. Lai C C, Liu YH, Wang C Y, Wang Y H, Hsueh S C, Yen M Y, *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. J Microbiol Immunol Infect 2020.
3. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. Vacunas 2020.
4. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T. *et al.* The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020; 39(6):1011-9.
5. Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. 2020 [citado el 22 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
6. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. WHO. 2020 [citado el 31 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
7. Bravo GE, Ortiz PH. ¿Qué significa el R_0 ? y su aplicación en la epidemia de COVID-19. Boletín sobre COVID-19 Salud Pub Epidem 2020;1(2):7-8.
8. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. Pediatr Infect Dis J. 2020; 39(5): 355-68.
9. Trilla A. Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. Med Clin (Barc) 2020; 154(5): 175-7.
10. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica Nuevo Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Washington; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-02/2020-feb-28-phe-actualizacion-epi-covid19.pdf>
11. Dirección General de Epidemiología, Gobierno de México. COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab [Internet]. 2020 [citado el 31 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
12. Gobierno de México, Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Mapa Interactivo COVID-19 en México [Internet]. 2020 [citado el 31 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://covid19.sinave.gob.mx/>
13. Ramírez FJ, Angulo E, Gutierrez JA, Luévanos A. Epidemiology of pediatric COVID-19 in Mexico: a first sight. Rev Med (Puebla) 2020; 11(04): 132-5.

Antivirales

ANAKINRA

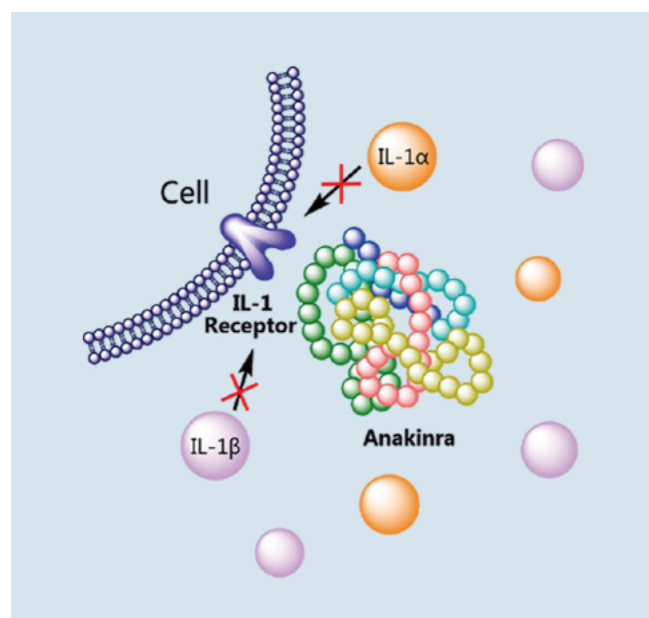


Anakinra

Dr. Carlos Echeverría Mayrén¹
Acad. Ulises Reyes Gómez²
Dra. Nancy Graciela García Zurita³

HISTORIA

El inhibidor IL-1 fue purificado (Hannum), secuenciado y llamado bajo el término "antagonista del receptor IL-1" en 1990. Se hallaba en ratas IL-1Ra en pequeñas cantidades en sujetos experimentales sanos (menos de 200 rpg/mL), más los niveles que se elevaron después de la administración de endotoxina (6,400 pg/mL).¹



ESTRUCTURA

Anakinra es una forma no glicosilada de la conformación del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1 Ra). Difiere del receptor nativo humano en la adición de un solo residuo de metionina en

su terminal amino. Este biofarmacéutico consiste en 153 aminoácidos con un peso molecular de 17.3 kDa producido por la tecnología de ADN recombinante usando el sistema de expresión bacteriana bacteria E. Coli.²

DOSIS

Adultos

Autorizado para el tratamiento de Artritis Reumatoide (AR) refractaria a uno o más tratamientos convencionales, dosis sugerida de 100 mg al día en una inyección subcutánea. Dosis superiores no han demostrado mayores efectos benéficos.²

Pediátricos

Autorizado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil a dosis de 1 mg/kg. Dosis máxima 100 mg/día.²

EFECTOS ADVERSOS

Infecciones en el sitio de inyección del fármaco, infecciones (neumonía, celulitis, articular, osteomielitis), neoclásicas, hipersensibilidad (rash, urticaria, prurito y angioedema), elevación de los niveles de colesterol, otros (empeoramiento de AR, cefalea, náusea, infecciones respiratorias superiores).³

PROPUESTAS TERAPÉUTICAS EN SARS-CoV-2

Además de los bloqueadores del receptor de IL-6, el bloqueador del receptor de IL-1 parece una alternativa segura para evitar la intubación endotraqueal en pacientes con neumonía moderada y severa por COVID-19 hospitalizados en una

unidad de cuidados intermedios. A un grupo de pacientes con edad mayor o igual a 18 años, infección confirmada por proteína C reactiva (PCR) por COVID-19 en muestras de exudado nasofaríngeo con evidencia tomográfica de neumonía por SARS-CoV-19, hospitalizados en unidades de cuidados no intensivos, flujos de oxígenos menores o iguales a 6 lts/min, niveles de PCR menor o igual a 50 mg/mL; se le administró anakinra a 100 mg cada 12 hrs. en el día 1º al 3º, 100 mg cada 24 hrs. en los días 4º al 10º, demostró disminución de la tormenta de citosinas.

En un modelo murino de infección por SARS-CoV, demostró ser una herramienta terapéutica adicional dada su eficacia probada en escenarios de sepsis y activación macrófaga. Un estudio multicéntrico controlado está analizando la eficacia terapéutica de anakinra junto a epalimumab para reducir la hiperinflamación causada por COVID-19.

Anakinra ha sido utilizado tanto intravenosa como intramuscularmente en pediátricos contra el síndrome de activación de macrófagos como primera línea de tratamiento y se sugiere en esta publicación como estrategia potencialmente útil contra la inflamación masiva en el escenario de SARS-CoV-19, tanto en adultos como en niños.⁴

Anakinra es un antagonista modificado del receptor de IL-1 humano aprobado en 2001 en Estados Unidos y en

2002 en Europa para su uso en AR en pacientes. La familia de receptores de IL-1 dispara la respuesta inmunitaria nativa asociada a daño por inflamación. Se encuentra dentro de los protocolos en estudio para su uso en pacientes afectados por el COVID-19.⁵

Existe un estudio examinando la combinación de anakinra y emapalumab para la reducción de la hiperinflamación y distrés respiratorios causados por el COVID-19, más estudios que se requieren para demostrar la efectividad de la combinación antes mostrada.⁶

Anakinra bloquea IL-1 alfa y beta al competir con el receptor con una biodisponibilidad para adultos de 95% después de un bolo subcutáneo de 70 mg, es un fármaco de vida media corta y con más posibilidades de funcionar en un contexto clínico de urgencia en SARS-CoV-19.⁷

Anakinra exhibe una vida media de cuatro a seis horas con inyección subcutánea diaria. El virus se une a los receptores tipo TOLL que a su vez activan la liberación de IL-1 produciendo IL-1 beta desregulada, la cual facilita la hiperinflamación de los pulmones, fiebre, causando fibrosis pulmonar en el hospedero.⁸

Estudios revelan que las células infectadas por el COVID-19 liberan cantidades grandes de IL-1 beta, la cual contribuye al



¹ Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.
² Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería UABJO; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la American Academy of Pediatrics; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.
³ Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

daño inmunomediador hacia los pulmones y otros órganos, resultando en daño pulmonar agudo, y subsecuentemente daño multiorgánico, por lo tanto los antagonistas IL-1 beta potencialmente podrían reducir la severidad de la mortalidad por SARS-CoV-19.⁹

Datos de un estudio controlado aleatorizado fase tres revelaron incremento de la supervivencia de los pacientes con hiperinflamación, sin incremento de efectos adversos. Actualmente el laboratorio productor de anakinra se encuentra estudiando la combinación de anakinra con epalumimab al reducir la hiperinflamación del SARS-CoV-19 con un total de 400 mg en cuatro dosis.¹⁰

La evidencia sugiere que la inmunosupresión puede ser de utilidad, esto lleva a teorizar que los pacientes con enfermedades reumatológicas poseen cierta protección contra la hiperinflamación causada por el COVID-19.¹¹

Información reciente en el resultado del análisis de líquido bronquial de ocho pacientes afectados por SARS-CoV-19 poseen estigmas de activación de genes IFN proinflamatorios, anakinra tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras que permitirían la supresión de la respuesta inflamatoria en pacientes con manifestaciones severas, sin embargo, se requiere aún una terapia antiviral que permita protección contra la inmunosupresión.¹²

En la tormenta inflamatoria las tres citocinas inflamatorias más importantes involucradas son IL-1 beta, IL-18 e IL-88. Estudios enfocados en la investigación de la respuesta IL-1 beta indican que puede ser usada como herramienta que suprima la tormenta inflamatoria, la cual mejora la supervivencia a los 28 días en pacientes con sepsis severa. Aún no hay experiencia amplia en el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-19, necesitan ser verificados en estudios en vivo.¹³

En abril 2020 registraron un total de 40 estudios sobre fármacos modificadores de enfermedades reumáticas, entre los cuales se encuentra anakinra, por lo que la evidencia

de la utilidad todavía requiere más estudios y experiencia en ensayos clínicos.¹⁴

Anakinra podría reducir a corto plazo la respuesta inmunitaria desatada por el SARS-CoV-19, este y otros agentes terapéuticos sugeridos podrían aumentar el riesgo de superinfecciones haciendo cuestionable la aplicación de este tipo de fármacos, ya que su utilidad se enfoca en reducir el daño histológico a nivel pulmonar.¹⁵

Opciones terapéuticas incluyen esteroides, inmunoglobulinas, bloqueadores selectivos de IL, sin embargo, se requiere vigilancia estrecha e individualizada de los mecanismos inflamatorios de las inmunoterapias y a la fecha los estudios aún son no concluyentes.¹⁶

Los pacientes reumatológicos son sensibles a las infecciones virales, no obstante una de las consecuencias de la enfermedad por COVID-19 es la tormenta inflamatoria en pacientes críticos, de los cuales frecuentemente la muerte es el desenlace. Los fármacos antirreumáticos podrían contraatacar la tormenta inflamatoria. El COVID-19 se une a los receptores tipo TOLL provocando liberación de grandes cantidades de IL-1 por lo que los bloqueadores del receptor de IL-1 como anakinra podrían bloquear uno de los efectos letales del SARS-CoV-19.¹⁷

El perfil de citocinas en los pacientes afectados por COVID-19 es similar a los afectados por el síndrome hemofagocítico con implicaciones en bloqueo de interleucina.¹⁸

En un estudio retrospectivo, pacientes con sepsis severa demostraron que la administración de anakinra disminuyó la mortalidad a los 28 días en 30%. La dosis sugerida es 200 mg IV tres veces al día, los pacientes con disfunción renal se les administra 50% de la dosis.¹⁹

Anakinra ha demostrado ser más seguro que tocilizumab por su vida media corta que permite su suspensión ante efectos adversos potenciales.^{20, 21}

REFERENCIAS

1. Cavalli G. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. 2020, mayo 21. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01157/full>

2. Orphan S, Biovitrum AB (publ). Highlights of prescribing information. These highlights do not include all the information needed to use KINERET safely and effectively. 2015, septiembre. Recuperado: 19 de mayo de 2020, de

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103950s5175lbl.pdf

3. Aouba A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. 2020, mayo 5. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://ard.bmj.com/content/early/2020/05/05/annrheumdis-2020-217706.full>

4. Wampler MT. Intravenous Anakinra for Macrophage Activation Syndrome May Hold Lessons for Treatment of Cytokine Storm in the Setting of Coronavirus Disease 2019. 2020, abril 8. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr2.11140>

5. Prete M. SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. 2020, mayo 10. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3377/html>

6. Vitiello AV. Cytokine storm and colchicine potential role fighting SARS-CoV-2 pneumonia. 2020, abril 29. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://italjmed.org/index.php/ijm/article/view/itjm.2020.1284/1264>

7. Muñoz, JM. Propuesta de uso de Anakinra en el distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19. 2020, abril 10. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X20300863>

8. Recto MS. A review of immunomodulators as therapeutic interventions for moderate to severe COVID-19 infections. 2020, abril 20. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de <https://pps.org.ph/wp-content/uploads/2020/04/LOGO-PSAAI-COVID-19-Immunomodulator-Review-4-22-2020-DBA1.pdf>

9. Perricone CP. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. 2020, abril 20. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841120300846>

10. Cancio MC. Emerging Trends in COVID-19 Treatment: Learning from Inflammatory Conditions Associated with Cellular Therapies. 2020, abril 30. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de [https://www.celltherapyjournal.org/article/S1465-3249\(20\)30657-5/pdf](https://www.celltherapyjournal.org/article/S1465-3249(20)30657-5/pdf)

11. Res CR. Unity amidst uncertainty: COVID-19 pandemic fosters collaboration in rheumatology community. 2020, abril 16. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30082-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30082-5/fulltext)

12. Reddy BSR. Adjunct Immunotherapies for the Management of Severely Ill COVID-19 Patients. 2020, mayo 19. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379120300215>

13. Ye QY. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. 2020, abril 10. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194613/>

14. Duret P. Recovery from COVID-19 in a patient with spondyloarthritis treated with TNF-alpha inhibitor etanercept. 2020, abril 30. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de <https://ard.bmj.com/content/early/2020/04/30/annrheumdis-2020-217362.abstract>

15. Bataglini D. Emerging therapies for COVID-19 pneumonia. 2020, mayo 17. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2020.1771694>

16. Molloy EJ. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. 2020, abril 3. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de https://www.nature.com/articles/s41390-020-0881-y?error=cookies_not_supported&code=93850ecb-055c-41c7-a9f8-deb0c81e6ef2

17. Yu L. Management strategies for patients with autoimmune diseases during the COVID-19 pandemic: A perspective from China. 2020, abril 10. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de <https://eurjrheumatol.org/Content/files/sayilar/195/2056.pdf>

18. Manji, H. Neurology in the time of COVID-19. 2020, abril 20. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/91/6/568.full.pdf>

19. Duret, P. Recovery from COVID-19 in a patient with spondyloarthritis treated with TNF-alpha inhibitor etanercept. 2020, abril 30. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de <https://ard.bmj.com/content/early/2020/04/30/annrheumdis-2020-217362.abstract>

20. Lorenzo DG. Coronavirus Disease (COVID-19) in Italy: Analysis of Risk Factors and Proposed Remedial Measures. 2020, mayo 22. Recuperado: 18 de mayo de 2020, de https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00140/full?utm_campaign=ba-cov-sci-fmed-italy-risk-factors&utm_medium=cvlp&utm_source=fweb

21. Quartuccio, L. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. 2020, mayo 15. Recuperado: 18 de mayo de 2020

Azitromicina

Dra. Ofelia Pérez Pacheco¹
Acad. Gerardo López Cruz²
Acad. Ulises Reyes Gómez³

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por COVID-19 es la peor pandemia mundial en un siglo, con más de 500,000 casos y 25,000 muertes hasta ahora.

La azitromicina es un antibiótico macrólido de amplio espectro con una vida media larga y un gran volumen de distribución. Se utiliza principalmente para el tratamiento de infecciones bacterianas respiratorias, entéricas y genitourinarias. El mecanismo de acción antibacteriano de la azitromicina es la unión al ARN r 23 S de la subunidad ribosómica 50 S de microorganismos, inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas e impidiendo el ensamblaje de la subunidad ribosómica 50 S.¹

La azitromicina no está oficialmente aprobada para el tratamiento de infecciones virales, sin embargo, hay algunos estudios que muestran su evidencia clínica aleatorizada, prospectiva y bien controlada para respaldar la terapia con azitromicina en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).² Sin embargo, hay informes anecdóticos de que algunos hospitales han empezado a incluir la azitromicina con hidroxicloroquina o cloroquina para el tratamiento de COVID-19.

Es esencial que las características de farmacología clínica de la azitromicina se consideren al planificar y realizar ensayos clínicos de la azitromicina sola o en combinación con otros agentes, para garantizar una conducta de estudio segura y aumentar la probabilidad de lograr respuestas definitivas con respecto a la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de COVID-19. El perfil de seguridad de la azitromicina utilizado como agente antibacteriano está bien establecido.¹

Se han propuesto dos receptores del huésped para COVID-19. Uno es el CD26 (6) y el otro es el ECA 2 (enzima convertidora de

angiotensina 2).³ La terapia propuesta para el tratamiento de la infección por COVID-19 se encuentra en la azitromicina, droga con actividad senolítica significativa y un antibiótico de uso común que inhibe la replicación viral y la producción de IL-6. Podemos considerar que esta clase de antibióticos inhibe funcionalmente la síntesis de proteínas celulares como un efecto secundario para el tratamiento y la prevención de la enfermedad por COVID-19.

Se ha informado también de una actividad inmunomoduladora. Los primeros estudios sobre antibióticos macrólidos y defensa del huésped revelaron efectos inhibidores sobre los neutrófilos in vitro, sobre la inflamación experimental y particularmente acciones sobre la liberación de citocinas. Si bien a fines de la década de 1980 se demostró que la azitromicina inhibía la inflamación y liberación de enzimas lisosomales en ratas artríticas, los estudios posteriores se llevaron a cabo predominantemente con eritromicina, claritromicina y roxitromicina. Todos los antibióticos macrólidos mostraron la inhibición de varios modelos estándar de inflamación y más reciente los estudios han buscado aclarar los mecanismos inmunomoduladores in vivo.

Se ha observado que la administración de azitromicina a las 72 h inhibe la infiltración de leucocitos y también mejoró la relación de macrófagos. A diferencia de otros antiinflamatorios, la azitromicina no disminuyó la modulación de citosinas e IL-10. Estos datos refuerzan la propuesta de que aparte de los efectos antiinflamatorios agudos sobre los neutrófilos, presenta efectos inmunomoduladores en los fagocitos.⁴

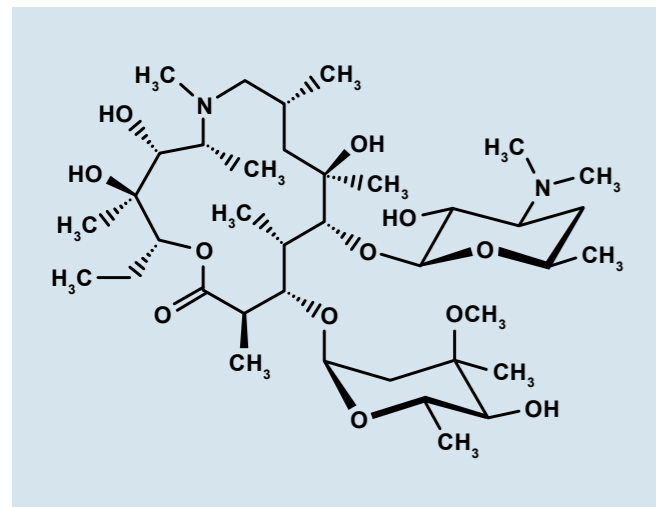
La azitromicina es un derivado sintético de la eritromicina, siendo ésta el fármaco original de la clase descubierto en 1952 por McGuire, aislado por primera vez de la bacteria *Streptomyces erythraeus*.

¹ Pediatra Intensivista, Egresada del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"; Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Clínica San Rafael, Oaxaca.

² Urologo Pediatra, Maestro en Ciencias Médicas y Biológicas UABJO; Titular de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

³ Médico Pediatra, Investigador honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería UABJO; Miembro fundador de la Asociación Mexicana de Profesores de Pediatría; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP), de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) y de la American Academy of Pediatrics.

Los antibióticos macrólidos tienen un anillo de lactona multi-miembro (anillos de 14 miembros para la eritromicina y la claritromicina, y un anillo de 15 miembros para la azitromicina). La azitromicina difiere de la eritromicina por la adición de un átomo de nitrógeno que sustituye a un metilo en el anillo lactónico. Estas modificaciones estructurales mejoran la estabilidad del ácido y su penetración en tejidos y amplían su espectro de actividad.



La azitromicina mostró que tenía actividad *in vitro* contra el virus Ébola.⁵ Además, tiene potencial para prevenir infecciones del tracto respiratorio severo en pacientes preescolares cuando se administra a personas que sufren infección viral. Estudios recientes demostraron que la azitromicina (500 mgs en el primer día, seguidos de 250 por día en el día dos al cinco) reforzó su eficacia con hidroxiclороquina (200 mgs tres veces por día durante 10 días) en un tratamiento de 20 pacientes con severo COVID-19.

El promedio de concentración sérica fue de 0.46 +/- 0.20 microgramos/ml. La buena evolución clínica de estos pacientes COVID-19 se debió a la excelente eficacia en la eliminación del virus después de la administración de esta terapia combinada.⁵

MECANISMO DE ACCIÓN ANTIVIRAL

El mecanismo preciso es desconocido; sin embargo, se han propuesto múltiples procesos para las supuestas propiedades antivirales observadas con la azitromicina. La maduración y función de endosoma requieren un ambiente ácido. La azitromicina es una base débil y preferentemente se acumula intracelularmente en vesículas endosómicas y lisosomas, lo que podría aumentar los niveles de PH y potencialmente bloquear la endocitosis y/o la eliminación genética viral de los lisosomas,

limitando la replicación viral. También se requiere un ambiente ácido para el recubrimiento de virus envueltos como la gripe y el VIH, y un mecanismo similar es plausible para los coronavirus, también virus envueltos.

Estos mecanismos también se han propuesto para el efecto antiviral observado con hidroxiclороquina y cloroquina, de hecho, la evidencia sugiere que la azitromicina causa un deterioro más grave de la acidificación que la cloroquina.

Los supuestos efectos antivirales de la azitromicina pueden deberse igualmente a una amplificación global de las respuestas antivirales mediadas por la vía del interferón del huésped. Los datos sugieren que la azitromicina tiene la capacidad de inducir receptores de reconocimiento de patrones, interferón (IFN) y genes estimulados por IFN, lo que conduce a una reducción de la replicación viral. Además actúa directamente sobre las células epiteliales bronquiales para mantener su función y reducir la secreción de moco para facilitar la función pulmonar.¹

Específico para el SARS-CoV-2, el modelo mecánico cuántico reciente sugiere un papel potencial de la azitromicina en interferir con la entrada viral a través de la interacción de unión entre la proteína espiga del SARS-Cov-2 y la proteína del receptor del huésped ACE2 (enzima convertidora de angiotensina -2).

Bartold describe varias funciones inmunomoduladora de la azitromicina, como: 1) Atenuación de la función de biopelícula; 2) supresión de la detección de quórum bacteriano; 3) disminución de la adherencia; 4) pérdida de movilidad flagelar; 5) producción reducida de toxinas bacterianas; 6) consolidación de uniones epiteliales estrechas; 7) inhibición de citosinas pro-inflamatorias producidas por bacterias, neutrófilos, eosinófilos y células epiteliales; 8) reducción de la quimiotaxis de neutrófilos; 9) estimulación de la desgranulación de neutrófilos; 10) acelerada apoptosis de neutrófilos; 11) regulación de moléculas de baja adhesión; 12) estimulación de la fagocitosis por macrófagos; 13) reducción del número células T y migración de células T; 14) modulación de la función de las células dendríticas.⁶

FARMACOLOGÍA

La azitromicina se absorbe rápidamente después de la administración oral, tiene una vida media en suero larga (68 horas) y un gran volumen de distribución (31 L/kg). Los leucocitos absorben la azitromicina a concentraciones que son aproximadamente 300 veces más altas que el plasma. En los tejidos infectados, las concentraciones de azitromicina son más altas que el plasma, debido al reclutamiento de leucocitos en el sitio de la infec-

ción. Numerosos estudios han demostrado una excelente penetración de azitromicina en una variedad de tejidos infectados.¹

La excelente penetración en el tejido pulmonar permite el tratamiento de infecciones respiratorias para los patógenos bacterianos indicados para los cuales el objetivo farmacocinético-farmacodinámico está vinculado al área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima. Se desconocen los objetivos farmacocinéticos-farmacodinámicos para la posible actividad antiviral de la azitromicina.¹

Los homogeneizados de tejido pulmonar y los macrófagos alveolares tienen concentraciones de azitromicina muy superiores a 50% de concentración efectiva, para SAR-CoV-2, así como para otros virus respiratorios, después de dosis aprobadas de azitromicina. Una limitación de estos datos es que las concentraciones en los homogeneizados pulmonares pueden no representar concentraciones en las células infectadas. Una vez en el pulmón, las concentraciones de azitromicina persisten durante varios días después de que las concentraciones plasmáticas se vuelven indetectables. La vida media terminal estimada en tejido pulmonar y lavados bronquiales fue de 133 y 74 horas, respectivamente. Es plausible que, debido a esta propiedad farmacocinética única de azitromicina, junto con concentraciones de tejido diana en exceso de EC50 (50% de concentración efectiva) *in vitro* contra varios virus, la azitromicina pueda desempeñar un papel terapéutico potencial en infecciones virales respiratorias incluido el SARS-CoV-2. Se debe tener precaución al administrar azitromicina en pacientes con función renal alterada.¹

La azitromicina es bien tolerada y segura para administrarse en diferentes grupos de edad de 18 a más de 75 años, población pediátrica de seis meses a 12 años y mujeres embarazadas.

Los efectos adversos se manifiestan con vómitos, mareos, dolor de cabeza y astenia, y sucedieron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento de azitromicina-cloroquina. La repolarización cardíaca prolongada y el intervalo QT que pueden impartir un riesgo de Torsades de pointes, se han observado en el tratamiento con macrólidos, incluida la azitromicina.¹

Consecuentemente, el régimen de hidroxiclороquina en combinación con azitromicina puede ser una prometedora alternativa al remdesivir en el tratamiento de pacientes con infección SARS-CoV-2 en el futuro. Su mecanismo de acción es la inhibición de la acidificación endosomal (vía endosomal temprana) y exhiben *in vitro* una actividad antiviral no específica a una alta concentración micromolar contra una amplia gama de virus emergentes (VIH, dengue, hepatitis C, chikungunya, influenza, ébola, SARS y MERS virus y más recientemente COVID-19).⁷

Un grupo de 80 pacientes hospitalizados con infección relativamente leve fueron sometidos a un estudio observacional no controlado, no comparativo, para ser tratados con una combinación de hidroxiclороquina y azitromicina durante un periodo de al menos tres días, con tres medidas principales: resultado clínico, contagio según lo evaluado por PCR y cultivos, y duración de la estancia en la unidad de enfermedades infecciosas. Los resultados fueron que todos mejoraron clínicamente, excepto uno de 86 años, que falleció, y otro de 74 que aún se encuentra en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se observó una rápida caída de la carga viral nasofaríngea con 83% negativo en el día siete y 93% en el día ocho. Los cultivos de virus de las muestras respiratorias de los pacientes fueron negativos en 97.5% en el día cinco. En consecuencia, los enfermos pudieron ser dados de alta rápidamente con una duración media de la estancia de cinco días.

CONCLUSIÓN

Creemos que es urgente evaluar la efectividad de esta estrategia terapéutica que puede salvar vidas a gran escala, tanto para tratar y curar a los pacientes en una etapa temprana antes de que se produzcan complicaciones respiratorias graves irreversibles y para disminuir la duración del transporte y evitar la propagación de la enfermedad.⁸

En su estudio, Gautret *et al.* informó una eliminación viral de 100% en hisopos nasofaríngeos en seis pacientes después de cinco y seis días de la combinación de hidroxiclороquina sola (57.1%) y fue sólo 12.5% en los que no recibieron hidroxiclороquina (P menor de 0.001).

Tal eliminación viral rápida y completa fue bastante inesperada y deseamos evaluar en un estudio prospectivo los resultados virológicos y clínicos de 11 enfermos consecutivos hospitalizados en nuestro departamento que recibieron hidroxiclороquina (600 mg/día durante 10 días) y azitromicina (500 mgs, día uno y 250 mgs, días dos a cinco) usando el mismo régimen de dosificación informado por Gautret *et al.*⁸

Hubo siete hombres y cuatro mujeres con una edad media de 58.7 años (rango: 20-77); ocho tenían comorbilidades significativas asociadas con malos resultados (obesidad: dos, cáncer sólido: tres; cáncer hematológico: dos e infección por VIH: uno).

En el momento del inicio del tratamiento, el 10/11 tenía fiebre y recibió oxigenoterapia nasal. En cinco días un paciente falleció, dos fueron transferidos a UCI. En otro, la hidroxiclороquina y la azitromicina se suspendieron después de cuatro días debido a

una prolongación del intervalo QT de 405 ms antes del tratamiento a 460 y 470 ms bajo la combinación. Los hisopos nasofaríngeos repetidos en 10 pacientes (no realizados en el que falleció) usando un ensayo de PCR cualitativo (extracción de ácido nucleico usando Nuclisens Easy Mag, Biomerieux y ampliación con RealStar SARS CoV-2, Altona 9, todavía fueron positivos para SARS-CoV 2 ARN en 8/10 pacientes (80%, intervalo de confianza de 95%: 49-94) en los días cinco al seis después del inicio de tratamiento.

Estos resultados virológicos contrastan con los reportados por Gautret *et al.* y arrojan dudas sobre la fuerte eficacia antiviral de esta combinación. Además, en su informe Gautret *et al.*, también informó una muerte y tres transferencias a la UCI entre los 26 enfermos que recibieron hidroxiquina, lo que también subraya el mal resultado clínico con esta combinación. En resumen, no encontramos evidencia de una fuerte actividad antiviral o beneficio clínico de la combinación de hidroxiquina

y azitromicina para el tratamiento de nuestros pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.^{9,10,11,12}

Se probará la combinación de nitazoxanida más azitromicina para determinar su actividad potencial contra el SARS CoV-2, lo antes posible. El autor también recomienda probar su administración combinada durante el curso clínico de COVID-19. Cuando se administró nitazoxanida 600 mgs dos veces al día durante cinco días se demostró que reduce la duración de los síntomas en pacientes con influenza aguda no complicada con efectos adversos menores y este régimen de dosis podría considerarse razonablemente combinado con azitromicina en un nuevo protocolo sugerido de COVID 19 con el objetivo de probar su potencial integrado para disminuir la morbilidad y mortalidad por COV-2 del SARS.^{9,10,11,12}

A la espera de la disponibilidad de una vacuna, existe una necesidad crítica de identificar tratamientos efectivos y se han implementado varios ensayos clínicos en todo el mundo.

REFERENCIAS

1. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan. B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 12:10.1002/cpt.1857
2. Gautret P, Lartigat J, Parola P, Hoang TV, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* (2020 Mar 17).
3. Vankadari N, Wilce JA. Emerging Wuhan (COVID -19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:601-04.10.1080/22221751.2020.1739565-DOI-PMC-Pubmed.
4. Parnham MJ, Erakovic HV, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Therap* 2014; 143: 225-245
5. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, Zhou Y, Du L. Characterization of the receptor-binding domain RBD of 2019 novel coronavirus implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol. Immunol.* 2020. (Epub ahead of print). 10.1038/s41423-020-0400-4-DOI-PMC-PubMed.
6. Bartold PM, du Bois AH, Gannon S, Haynes DR, Hirsch RS. Antibacterial and immunomodulatory properties of azithromycin
7. Bacharier LB, Guilbert WT, Mauger TD, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick MA, et al. Early administration of azytromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA*, 314 (2015), pp.2034-2044.
8. Mina T, Kelleni. Combinación de nitazoxanida/azitromicina para COVID-19 un nuevo protocolo sugerido para el tratamiento temprano. *Investigación farmacológica.* Volumen 157, Julio 2020 104874.
9. Shio-Shin J, Ping-Ing L, Po-Ren H. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* Volumen 53, Issue 3, June 2020, Pages 436-43.
10. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima BM, Ponscarne, D, Goldwirt L, de Castro N. (2020). No hay evidencia de eliminación antiviral rápida o beneficio clínico con la combinación hidroxiquina y azitromicina en pacientes con infección grave por COVID-19 *Medecine et maladies infectieuses.* 50 (4),384. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
11. Madrid BP, Panchal GR, Warren KT, Shurtleff CA, Endsley AN, Green EC, et al. Evaluation of Ebola virus inhibitors for drug repurposing. *ACS Infect Dis.* 2015; 1: pp.317-26.
12. Sargia CC, Sotgia F, Lisanti PM. Covid-19 and Chronological Aging: Senolytics and other Anti-Aging Drugs for Treatment or Prevention of Corona Virus Infection? *Aging (Albany NY).* 2020 Mar 30;12 (8):6511-6517. doi:10.18632/aging.103001. Epub 2020 Mar 30. PMID:3222970

BALOXAVIR



Baloxavir Marboxil

Dra. Nancy Carmencita Alonso Pérez¹
Dr. Luis Jorge Matos Alviso²
Acad. Ulises Reyes Gómez³

INTRODUCCIÓN

De nombre original S-033188, el baloxavir es un fármaco antiviral desarrollado para el tratamiento de la influenza. Su uso médico fue aprobado en Japón y en Estados Unidos en el año de 2018, sin embargo, la solicitud de licencia para la producción y comercialización data de febrero de 2016.¹

Baloxavir marboxil es el único inhibidor de endonucleasa dependiente de la cápside, desarrollado para el tratamiento de la influenza A y B; el cual tiene un mecanismo de acción diferente al del inhibidor de la neuraminidasa, ya que inhibe la liberación de virus de la célula infectada a la célula huésped, bloqueando la replicación de los virus al inhibir la iniciación de la síntesis del ARNm.^{2,3}

El fármaco fue puesto a consideración del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón el 25 de octubre de 2017 y aprobado el 23 febrero de 2018, según un comunicado del presidente de Shionogi, Isao Teshirogi.¹

MECANISMO DE ACCIÓN Y ESTRUCTURA

El genoma de los virus de influenza está formado por ocho segmentos de ARN monofilar negativo de unos 12,000 pares de bases en total. Cada uno de los segmentos genéticos se replica de forma sincrónica a través del denominado complejo transcripcional. Este complejo está constituido por una ARN-polimerasa heterotrímica formada por las subunidades proteicas PA (polimerasa), PB1 (proteína básica 1) y PB2 (proteína básica 2) que son esenciales para la replicación viral.⁴

La transcripción de los ARN mensajeros virales depende de un mecanismo único denominado "cap-snatching" (de arrebatarse).

La proteína PB2 se une al extremo cap del ARN premensajero de la célula huésped para ser posteriormente escindida por una endonucleasa dependiente de la cápside, en la proteína PA que se encarga de producir un fragmento de 9-13 bases del extremo 3'-cap que actúa como iniciador de la ARN-polimerasa viral. Este proceso es esencial para el inicio de la replicación viral y por ello una posible diana farmacológica.^{4,5}

De los diferentes inhibidores químicos de la endonucleasa dependiente de la cápside, tales como el ácido 4-2, 4-dioxobutanoico, las catequinas derivadas del té verde, los análogos del fenetilfeniltalimida o los catecoles, sólo el ácido 5-hidroxi-4-piridona-3-carboxilo (baloxavir marboxil) ha mostrado eficacia *in vitro* frente a los virus de influenza A y B.^{16,7} Los estudios *in vitro* realizados por Noshi y colaboradores han confirmado la capacidad del baloxavir para bloquear la endonucleasa dependiente de la cápside sobre la proteína PA en el proceso de transcripción viral; este fármaco es el primer representante de los denominados inhibidores de la PB2 gripal. Esta actividad se presenta tanto en los virus de influenza A como B; así como con virus de otras especies animales. Este amplio espectro de acción puede explicarse con la elevada conservación de los aminoácidos en el centro activo de la endonucleasa dependiente de la cápside.⁸

Sin embargo, algunos estudios habían observado que a pesar de que la posición 38 de la PA está formada mayoritariamente por isoleucina (99.9%), se han descrito sustituciones por valina (0.04%) o treonina (0.02%).^{2,5} Baloxavir es capaz de actuar sobre estos polimorfismos y variedades PA/V38 (mutantes de escape) siendo las escasas cepas estudiadas moderadamente sensibles a este nuevo fármaco. La incidencia de la mutación PA/T38 en el virus A (H1N1) pdm09 es apenas 0.02%, sugiriendo que sólo se produciría en presencia del baloxavir.^{8,9} La aparición de estas cepas de baja sensibilidad es únicamente el resultado del tratamiento con este fármaco, es decir, todavía no se han descrito resistencias primarias. En estos momentos se considera que las cepas mutantes con el marcador

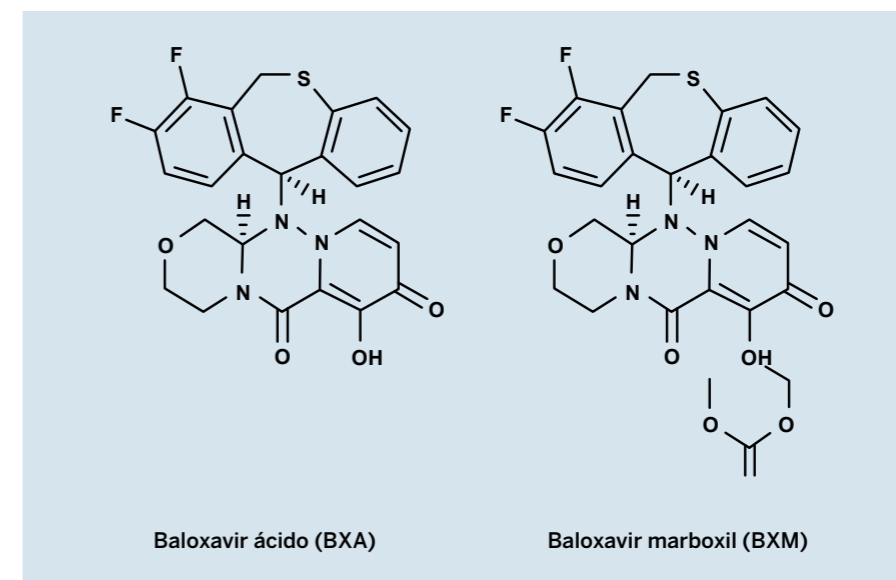


Figura 1. Estructura química de baloxavir (BXA, forma activa) y baloxavir marboxil (prodroga).

PA/I38T son las que pueden presentar sensibilidades reducidas y ya fueron descritas por Omoto, *et al.*¹⁰ y Hayden, *et al.*¹¹ en 2018. Los mutantes de escape presentan una disminución de la sensibilidad frente a baloxavir de 30-50 veces en los virus influenza A y de unas siete veces en el virus de influenza B.^{4,12} Hayden, *et al.*¹¹ en sus ensayos clínicos en fases II y III han detectado 2.2% de cepas de influenza A (H1N1)pdm09 y 9.7% en influenza A (H3N2) con sensibilidad disminuida frente a baloxavir y con la presencia de las mutaciones PA/I/MF. Estas mutaciones podrían asociarse con repuntes en el título y la carga viral y quizás en la prolongación de los síntomas gripales y la transmisibilidad; aunque estudios en cultivos celulares parecen indicar que estas cepas mutantes presentan una menor capacidad de diseminación, pero no de intensidad replicativa; en los pacientes con cepas mutantes el virus A (H3N2) podía detectarse en 91% de ellos a los cinco días del tratamiento.¹ Omoto, *et al.*¹⁰, al analizar las estructuras cocrystalinas de las cepas salvajes y de las mutantes en PA/I38, observaron cómo el dominio terminal de esta proteína tenía una menor afinidad por baloxavir, de modo que esta mutación reduce las interacciones entre la proteína y el fármaco. Una sola dosis por vía oral de baloxavir es capaz de reducir la carga viral en dos logaritmos, disminuyendo la mortalidad de los ratones en más de 80% en comparación con el oseltamivir.^{4,6}

Tanto baloxavir como favipiravir muestran una pendiente de inhibición más acentuada en un amplio rango dinámico comparado con los inhibidores de la neuraminidasa. De este modo baloxavir reduce de forma drástica la síntesis del ARN mensajero, ARN viral y la síntesis del ARN-complementario; mientras que favipiravir sólo disminuye el ARN viral completo. Por todo ello debe considerarse que ambos fármacos actúan en dianas distintas y que podrían ser complementarios.⁸

INDICACIONES

El baloxavir marboxil oral está aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para el tratamiento de la influenza grave, pero sin complicaciones dentro de los dos días de la aparición de la enfermedad en personas de 12 años de edad en adelante que están sanas o tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la influenza. Se ha establecido la seguridad y eficacia del baloxavir para el tratamiento de la influenza en pacientes pediátricos de 12 años en adelante y con un peso mínimo de 40 kg. No se ha determinado la seguridad y eficacia en pacientes menores de 12 años o que pesan menos de 40 kg.^{1,3}

No hay datos disponibles sobre el tratamiento de la influenza con baloxavir en mujeres embarazadas, madres lactantes, personas inmunodeprimidas o personas con influenza grave. No hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el tratamiento con baloxavir de pacientes hospitalizados con influenza.³

La eficacia del baloxavir para la aprobación inicial de la FDA en octubre de 2018 se determinó según ensayos clínicos en pacientes ambulatorios de 12 a 64 años que anteriormente estaban sanos.¹¹ El tratamiento con baloxavir de dosis única fue superior al de placebo y tuvo una eficacia clínica similar en el tiempo del alivio de los síntomas que un tratamiento de cinco días con oseltamivir. En octubre de 2019, la FDA aprobó una indicación para el tratamiento con baloxavir de casos de influenza graves pero sin complicaciones dentro de los dos días de la aparición de la enfermedad en personas de 12 años de edad en adelante con alto riesgo de tener complicaciones relacionadas con la influenza con base en los resultados de un ensayo clínico.¹³ En este ensayo clínico de

¹ Infectóloga Pediatra, Jefa de la sección de Infectología Pediátrica y Líder del estándar de Prevención y Control de Infecciones del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología.

² Pediatra Neonatólogo, Jefe de Pediatría del Hospital General del ISSSTE de Acapulco, Guerrero; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

³ Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería UABJO; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la American Academy of Pediatrics; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

la iniciación temprana del tratamiento antiviral de la influenza sin complicaciones en pacientes con alto riesgo, el baloxavir fue superior al placebo y tuvo una eficacia similar al oseltamivir en cuanto al tiempo transcurrido para el alivio de los síntomas. En el caso de los pacientes con infección por virus de influenza B, el baloxavir redujo considerablemente el tiempo promedio para mejorar los síntomas en comparación con el oseltamivir por más de 24 horas.^{6,11,12}

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

En estudios *in vitro* se ha evidenciado que principalmente la arilacetamida-desacetilasa de la luz gastrointestinal, el epitelio intestinal y el hígado contribuyen a la conversión del baloxavir marboxil en baloxavir que, a su vez, es metabolizado principalmente por la UGT1A3 con escasa contribución del CYP3A4.^{7,8} Baloxavir es eliminado por excreción biliar. En sujetos sanos después de administrar una dosis única de baloxavir radiomarcada (40 mg), 80% de la dosis fue recuperada en las heces y 15% se rescató de la orina. La vida media de eliminación de S-033447 fue de 96 horas.¹

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

• Dosis pediátrica.

Baloxavir debe administrarse idealmente dentro de las primeras 48 horas de iniciados los síntomas.

NIÑOS ≥ 12 AÑOS Y ADOLESCENTES.
40 a < 80 kg: 40 mg dosis única.
≥ 80 kg: 80 mg dosis única.

Los estudios farmacocinéticos muestran que una depuración de creatinina ≥ 50 ml/min no tiene un efecto clínico importante sobre el baloxavir por lo que no se requiere un ajuste en la dosis, pero se necesitan estudios en pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min.

En pacientes con afección hepática leve a moderada los estudios farmacocinéticos no muestran un efecto clínico importante, por lo que no requieren ajuste en la dosis; en daño hepático severo no está indicado por el fabricante el ajuste de dosis, pero son necesarios más estudios.

• Dosis en adultos.

TRATAMIENTO EN INFLUENZA ESTACIONAL: TRATAMIENTO ORAL.
40 a < 80 kg: 40 mg dosis única dentro las primeras 48 horas de iniciados los síntomas de influenza.
≥ 80 kg: 80 mg dosis única.

Pacientes adultos con una depuración de creatinina ≥ 50 ml/min no requieren ajuste en la dosis.

Pacientes con daño hepático escala Child-Pugh-Turcotte clase A y B no requieren ajuste en la dosis, en la clase C el fabricante no recomienda ajuste en la dosis, pero se requieren más estudios.^{3,4}

PRESENTACIÓN

Tabletas de 40 y 20 mg.

(40 mg/dosis)	2 tabletas 20 mg
(80 mg/dosis)	2 tabletas 40 mg

ADMINISTRACIÓN PEDIÁTRICA

Oral: Puede administrarse con o sin alimentos. Debe administrarse con lácteos, bebidas fortificadas con calcio, laxantes que contengan cationes polivalentes, antiácidos o suplementos orales que contengan calcio, magnesio, hierro, selenio o zinc.³

ADMINISTRACIÓN EN ADULTOS

Oral: Comenzar dentro de las 48 horas de iniciados los síntomas de influenza. Debe administrarse con lácteos, bebidas fortificadas con calcio, laxantes que contengan cationes polivalentes, antiácidos o suplementos orales que contengan calcio, magnesio, hierro, selenio o zinc.^{4,14,15}

REACCIONES ADVERSAS

- Dermatológicas: eritema multiforme, enrojecimiento facial, rash y urticaria.
- Gastrointestinales: diarrea sanguinolenta, colitis, diarrea, melena, glositis, vomito.¹¹

- Hipersensibilidad: choque anafiláctico, anafilaxia, angioedema e hipersensibilidad.
- Sistema nervioso central: comportamiento anormal, delirio, alucinaciones y disfonía.¹⁶⁻¹⁷

PRECAUCIONES

- Infecciones bacterianas. No existe evidencia de la eficacia de baloxavir marboxil en infecciones debidas a patógenos diferentes a los virus de influenza. Las infecciones bacterianas inician con síntomas similares a los de influenza, pueden coexistir o aparecer como una complicación de la influenza. Baloxavir no ha demostrado que logre prevenir estas complicaciones, por lo que los

pacientes deben vigilarse y tratarse adecuadamente en caso de presentar una infección bacteriana.

- Hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria y eritema multiforme se han reportado, por lo que deben ser identificadas y tratadas oportunamente.¹⁷

INTERACCIONES

Vacuna contra la influenza. Deben evitarse antivirales (influenza A y B) ya que estos pueden disminuir el efecto protector de la vacuna contra influenza (virus vivos o atenuados), por lo que no deben administrarse 48 horas previas a la aplicación de la vacuna ni durante dos semanas después.^{3,11,17}

REFERENCIAS

1. Young AH. Baloxavir: first Global Approval. *Drugs* 2018;78: 693-7
2. Zachary K. Treatment of seasonal influenza in adults. En Bloom A, ed. UpToDate. Waltham, Mass.: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-seasonal-influenza-in-adultos>. Consultado el 9 enero 2020
3. Munoz F. Seasonal influenza in children: Prevention and treatment with antiviral drugs. En Torchia M, ed. UpToDate. Waltham, Mass.: <https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-children-prevention-and-treatment-with-antiviral-drugs>. Consultado el 6 de abril 2020
4. Reina J, Reina N. Baloxavir marboxil: un potente inhibidor de la endonucleasa cap-dependiente de los virus gripales. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(1): 1-5
5. Stevaert A, Dallochio R, Dessi A, et al. Mutational analysis of the binding pockets of the diketo acid inhibitor L-742.001 in the influenza virus PA endonuclease. *J Virol* 2013; 87:10524-38.
6. Miyagawa M, Akiyama T, Mikamiyama-Iwata M, et al. Discovery of novel 5-hydroxy-4-pyridone-3-carboxy acids as potent inhibitors of influenza Cap-dependent endonuclease. *Bioorg Med Chem Lett* 2016; 26: 4739-42
7. Koszalka P, Tilmaris D, Hurt AC. Influenza antivirals currently in late-phase clinical trials. *Influenza Other Respir Viruses* 2017; 11: 240-6
8. Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res* 2018. doi:10.1016/j.antiviral.2018.10.008.
9. Takashita E, Ichikawa M, Morita H. Human-to-Human Transmission of Influenza A(H3N2) Virus with Reduced Susceptibility to Baloxavir. *Japan*, February 2019. *Emerg Infect Dis.* 2019; 25(11): 2108-11.
10. Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Sci Rep* 2018; 8: 9633.
11. Hayden F, Sugaya N, Hirotsu N. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med.* 2018; 379(10): 913-923.
12. Uyeki TM. A step forward in the treatment of influenza. *N Engl J Med* 2018; 379: 975-6.
13. Uehara T, Hayden F, Kawaguchi K. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza. *J Infect Dis* 2020; 221(3): 346-55
14. Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C. Baloxavir marboxil in Japanese pediatric patients with influenza: safety and clinical and virologic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2019 Sep 20; ciz908. doi: 10.1093/cid/ciz908. Online ahead of print. PMID: 31538644
15. Shibagaki Y, Ikuta N, Iguchi S, Takaki K, Watanabe S, Mizumoto K, et al. An efficient screening system for influenza virus cap-dependent endonucleases inhibitors. *J Virol Meth* 2014; 202:8-14.
16. Zachary K, Hirsch M. Pharmacology of antiviral drugs for influenza. En Bloom A, ed. UpToDate. Waltham, Mass.: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiviral-drugs-for-influenza>. Consultado el 18 de octubre 2019
17. Baloxavir: Pediatric drug information. ed. UpToDate. Waltham, Mass.: <https://www.uptodate.com/contents/baloxavir-pediatric-drug-information>.

Colchicina

Dra. Edith Candelas Delgado¹
Dr. Francisco Matías Soria Saavedra²
Acad. Ulises Reyes Gómez³

INTRODUCCIÓN

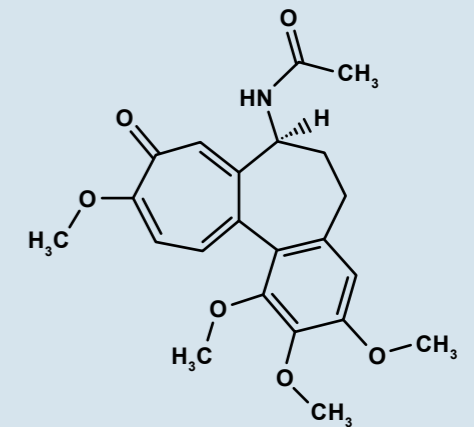
La colchicina es un remedio “antiguo y natural” que fue menospreciado y olvidado por mucho tiempo, y actualmente se encuentra recitando hechizos mágicos en la farmacopea moderna. Históricamente ha sido utilizado para el tratamiento de la gota y que junto con la digoxina es uno de los fármacos más antiguos que continúan teniendo vigencia en la terapéutica actual.^{1,2}

Su historia se remonta hasta el Papiro Ebers, el texto médico más antiguo que se conoce en el mundo y que fuera realizado por los egipcios alrededor del año 1550 a.C., donde se consideraba veneno o purgante.

Desde que comenzó a usarse como tratamiento para la gota en el siglo VI por el médico bizantino Alexander de Tralles (525.605 d.C.), fue utilizado para el manejo de “la artritis de los ricos”.^{1,2} El compuesto alcaloide activo fue aislado por los químicos franceses Pelletier y Caventou en 1820, mientras que sus efectos antimitóticos fueron descubiertos por el patólogo siciliano Biaggio Pernice hasta 1899.³

Hoy en día, después de casi 35 siglos de estudio médico, la colchicina se encuentra emergiendo como una droga importante para un gran número de afecciones inflamatorias y reumáticas. Los beneficios potenciales de la colchicina en un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares se están haciendo cada vez más evidentes en los últimos años.⁴

La colchicina es un alcaloide aislado del azafrán de otoño, *Colchicum autumnale*, una planta perenne de la familia de los lirios. Tiene un núcleo tropológico, un color amarillo pálido y un aspecto pulverulento. Su estructura química se representa como se muestra a continuación^{3,4,5}: $C_{22}H_{25}NO_6$



FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La colchicina es un fármaco liposoluble; posterior a su administración oral, se absorbe principalmente en el yeyuno e íleon, y tiene una biodisponibilidad oral de 25 a 50%. Llega a su concentración plasmática máxima en dos horas con una vida media de eliminación de 20 a 40 horas.

En plasma, la colchicina se une débilmente a la albúmina (30-50%) y se elimina rápidamente del plasma y se distribuye a varios tejidos como el hígado, los riñones y el bazo, además ingresa y se acumula rápidamente en los leucocitos periféricos con concentraciones hasta 16 veces superiores a las del plasma.

Se metaboliza en el hígado por desacetilación vía citocromo p450 a través de su isoforma CYP3A4 y es un sustrato para el transportador de eflujo Glicoproteína-P (P-gp), la cual es una fosfoglicoproteína localizada en la membrana celular encargada del transporte del fármaco al interior de la célula.

¹ Infectóloga Pediatra, Especialista en Atención Integral de Pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual diferentes a VIH.

² Infectólogo Pediatra, Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

³ Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería UABJO; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la American Academy of Pediatrics; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

Se elimina principalmente por excreción hepatobiliar a través de las heces, mientras que 10-20% se excreta en orina.^{1,2,5} Aunque la mayor de las concentraciones plasmáticas se alcanza en promedio en dos horas de ser administrada, los efectos antiinflamatorios máximos se desarrollan de 24 a 48 horas basados en la acumulación intra-leucocitos al alcanzar concentraciones más altas en leucocitos que en plasma, persiste en estos por varios días después de la administración oral, algunas publicaciones documentan que hasta por 10 días.^{1,3,6}

MECANISMO DE ACCIÓN

El principal mecanismo de acción de la colchicina se basa en la inhibición de la polimerización de los microtúbulos del citoesqueleto celular. Es la disrupción de la tubulina, que posteriormente afecta a varios procesos y vías celulares que modulan la respuesta inflamatoria, entre los que destacan la formación del huso mitótico.

La colchicina ejerce una amplia gama de efectos inhibitorios sobre el sistema inmunitario innato, incluida la fagocitosis, la activación del inflammasoma, el reclutamiento y la función de neutrófilos, la liberación de citocinas y la presentación de antígenos. La vía del efector RhoA/Rho cinasa y la vía del factor nuclear kB (NF-kB) inducido por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), atenuando así la respuesta inflamatoria.

En particular la colchicina inhibe el ensamblaje del inflammasoma NLRP3, resultando en la inhibición de la liberación de la IL-1 β y la expresión de otras citosinas e interleucinas proinflamatorias importantes como la IL-6 (figura 1).^{1,3,5,6,7}

Los inflammasomas son complejos citosólicos que regulan la cascada inflamatoria y recientemente se han correlacionado con la aterosclerosis coronaria, la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica. La colchicina puede desempeñar un papel en impedir la activación del inflammasoma al interrumpir la disposición espacial

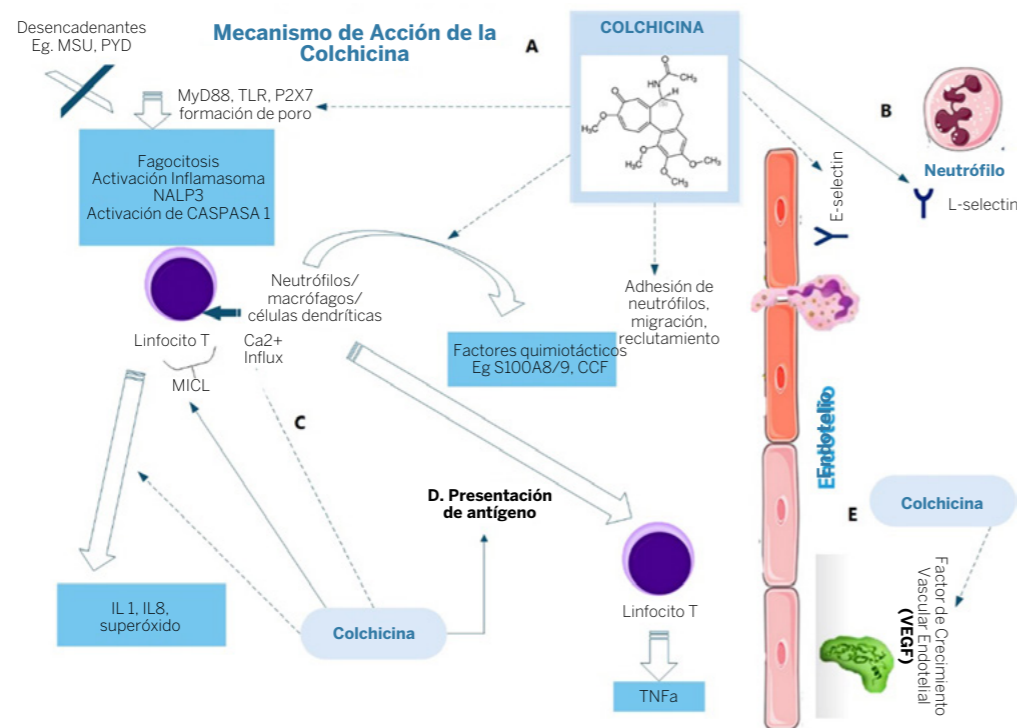


Figura 1. Resumen de los principales mecanismos de acción antiinflamatorios de la colchicina. Las líneas discontinuas se refieren a actividades inhibitorias y las líneas continuas a actividades estimuladoras de la colchicina. Los principales mecanismos de acción incluyen los siguientes: (A) la colchicina inhibe la activación de la inmunidad innata, la activación del inflammasoma NALP3, la activación de proteasas dirigidas por aspartato dependiente de cisteína (CASPASA-1); inhibe la liberación del factor quimiotáctico de neutrófilos y luego reclutamiento de neutrófilos. (B) A bajas concentraciones, la colchicina inhibe la expresión de E-selectina en las células endoteliales y evita la adhesión de neutrófilos. A altas concentraciones, la colchicina promueve la eliminación de L-selectina de los neutrófilos y evita un mayor reclutamiento. (C) La colchicina inhibe la activación de neutrófilos y la liberación de interleucina (IL) 1, IL8 y superóxido. (D) La colchicina promueve la maduración de las células dendríticas para que actúen como células presentadoras de antígeno. (E) La colchicina inhibe el factor de crecimiento vascular (VEGF) y la proliferación endotelial. Modificado de Leung *et al.*⁷ CCF, factor quimiotáctico derivado de cristales; MICL, receptor de tipo lectina inhibidor mieloide de tipo C; MSU, cristales de urato monosódico (gota); MyD88, gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88; TNF, factor de necrosis tumoral; TLR, receptores tipo toll; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

mediada por microtúbulos de las mitocondrias, lo que reduce la producción de agua abajo de las citocinas inflamatorias.

La colchicina ingresa fácilmente y se acumula en los leucocitos, puede permanecer dentro de estos durante varios días después de la administración debido a su larga vida media.

La colchicina inhibe la quimiotaxis, adhesión y reclutamiento de neutrófilos. Los estudios in vitro muestran que la colchicina a bajas concentraciones impide la adhesión de neutrófilos al alterar la adhesividad de la E-selectina entre las superficies de las células endoteliales, mientras que a altas concentraciones la colchicina dificulta el reclutamiento de neutrófilos al disminuir la expresión de moléculas de adhesión de L-selectina en los neutrófilos.^{1,6,7}

TOXICIDAD

Los efectos secundarios más comunes de la colchicina son gastrointestinales, con náuseas, vómitos y particularmente diarrea en 5-10% de los pacientes, incluso a las dosis recomendadas. La reducción de la dosis puede permitir la resolución de estos síntomas.

Las dosis de colchicina de 0.5 a 0.8 mg/kg son altamente tóxicas, y las dosis de más de 0.8 mg/kg son típicamente letales; para reducir el riesgo de sobredosis de bolo irreversible, la FDA retiró la aprobación de la colchicina intravenosa. La sobredosis aguda generalmente se manifiesta como síntomas gastrointestinales dentro de las 24 horas posteriores a la ingestión, disfunción generalizada del sistema de órganos (insuficiencia renal, colapso circulatorio, insuficiencia de la médula, debilidad muscular, rabdomiólisis e insuficiencia respiratoria) dentro de los siete días y, finalmente, resolución de los síntomas o empeoramiento del órgano, disfunción y muerte.

El tratamiento para la sobredosis aguda de colchicina es de apoyo. La sobredosis crónica de colchicina puede ocurrir cuando las dosis diarias de colchicina no se ajustan para la función renal reducida o los medicamentos que interactúan; la neuromiopatía por colchicina y las citopenias son características clásicas de una sobredosis de tipo crónico. Varios informes de casos y una revisión retrospectiva sugieren que la combinación de colchicina más una estatina, generalmente una estatina que interactúa con CYP3A4, puede aumentar ocasionalmente el riesgo de miopatía aguda.^{6,8}

INDICACIONES

La colchicina está indicada para la gota y también se usa entre ataques (el periodo intercrítico) para la profilaxis prolongada

(en dosis bajas). Esta previene los ataques de fiebre mediterránea aguda y puede tener un leve efecto beneficioso en la artritis sarcoida y en la cirrosis hepática. La colchicina también se usa para tratar y prevenir la pericarditis, la pleuritis y la enfermedad arterial coronaria, probablemente debido a su efecto antiinflamatorio. Aunque se ha administrado por vía intravenosa, esta ruta ya no está aprobada por la FDA en 2009^{1,5}. También se usa en la enfermedad de Behçet's, Vasculitis crónica cutánea, y síndrome de Sweet's.⁶

INDICACIONES EN COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 se convirtió en una pandemia durante el primer trimestre de 2020. Los primeros datos revelaron que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) produce una respuesta inflamatoria intensa que afecta predominantemente el sistema respiratorio, que conduce a lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda en ciertos casos.^{9,10}

Dentro de este marco fisiopatológico los candidatos de tratamiento potencialmente exitosos deben poseer una potente acción antiinflamatoria sin los efectos adversos de los esteroides y los agentes antiinflamatorios no esteroideos. La acción antiinflamatoria de la colchicina está mediada por rutas fisiopatológicas completamente diferentes a la de corticosteroides y los agentes antiinflamatorios no esteroideos. Además la colchicina inhibe la quimiotaxis y la actividad de los neutrófilos en respuesta a la lesión vascular, inhibe la señalización del inflammasoma y reduce la producción de interleucina-1 β activa, reduce la interacción y agregación de plaquetas y neutrófilos y tiene un inicio rápido de efectos antiinflamatorios cuando el régimen oral estándar de colchicina utilizada para los brotes de gota (1.2 mg iniciales seguidos de 0.6 mg cada hora durante seis horas o hasta que se presenten síntomas gastrointestinales graves).¹⁰

En un estudio griego sobre los efectos de la colchicina en la prevención de complicaciones de COVID-19 (GRECO-19) los investigadores asignaron al azar a 105 pacientes que tenían COVID-19 para recibir el estándar de atención o el estándar de atención más colchicina durante tres semanas. Encontraron que para los pacientes en el grupo de colchicina, el tiempo de deterioro clínico mejoró, aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos en biomarcadores cardiacos e inflamatorios.¹¹

Deftereos concluye que el tratamiento con colchicina es beneficioso para COVID-19, aun así se necesitan de más resultados generadores de hipótesis y realza que deben ser "interpretados

con precaución".^{10,11} Hace falta la conclusión de más estudios como el de COLCORONA (ensayo de colchicina coronavirus SARS-CoV-2) el cual es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase tres para evaluar la eficacia y seguridad de la colchicina en pacientes adultos diagnosticados por COVID-19 y que tienen al menos un criterio de alto riesgo.¹²

Así como el estudio COLHEART-19 (colchicina para reducir la lesión cardiaca en COVID-19) en el que los participantes serán asignados al azar en una proporción 1:1 para recibir atención actual por médicos tratantes de UCLA versus la atención actual se encuentra en fase dos.¹³ Ambos estudios actualmente se encuentran en desarrollo, por lo que hace falta más información

para poder asegurar que el de la colchicina es un tratamiento seguro y eficaz.

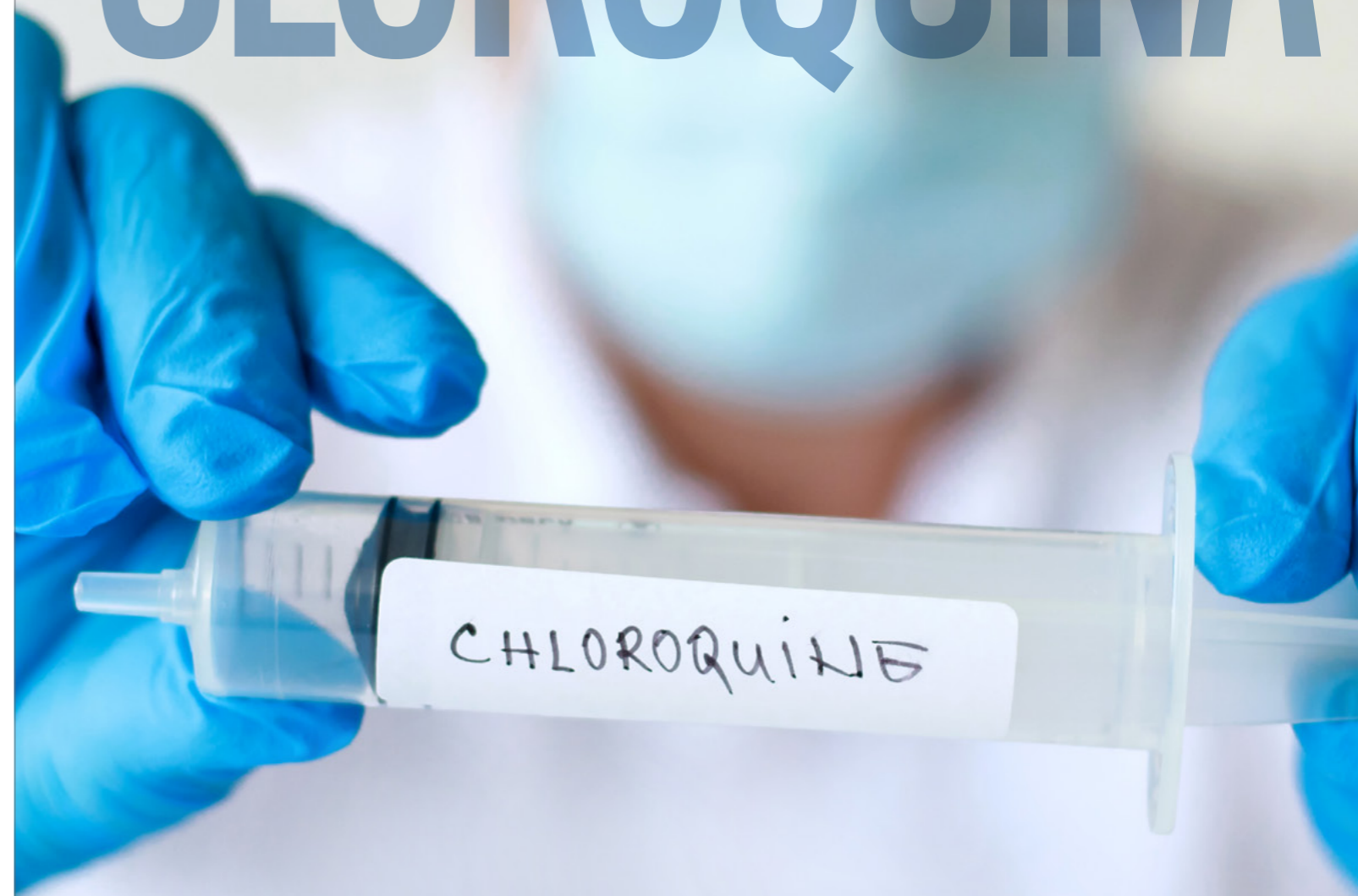
CONCLUSIÓN

La colchicina es un medicamento antiguo que ha tenido una gran trayectoria en la historia de la medicina, y que gracias a sus varios mecanismos de acción y sus propiedades antiinflamatorias promete ser un tratamiento coadyuvante para COVID-19 con criterios de alto riesgo. Hasta el momento sólo se cuenta con un estudio que apoya su eficacia y dos más en curso, los tres realizados en población adulta, por lo que para los pacientes pediátricos aún falta un largo camino por recorrer.

REFERENCIAS

1. Tong DC, Wilson AM, Layland J. Colchicine in cardiovascular disease: an ancient drug with modern tricks. *Heart* [Internet]. 2016; 102(13): 995–1002. Disponible en: <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2015-309211>
2. Villamañán E, Larrubia Y, Ruano M. Colchicina: ¿qué hay de nuevo, viejo? *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2012; 139(7): 295–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775312001625>
3. Martínez BP, Álvarez FC, Galán ML, López FLH, Chipi RY, González GO. Colchicina en la prevención secundaria de la enfermedad arterial coronaria, una potencial opción terapéutica. *Rev Cuba Cardiol Cirugía Cardiovasc*. 2019; 25(2): 1–17.
4. Katzung BG. *Farmacología Básica y Clínica*. 14th ed. McGraw-Hill, editor. 2019. 660–1
5. Velasco AJ. *Compendio de psiconeurofarmacología*. Díaz Santos S.A., editor. Madrid; 1988. 277 p.
6. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: Old and New. *Am J Med*. 2015; 128(5): 461–70.
7. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2015; 45(3):341–50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017215001791>
8. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: The dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol*. 2010; 48(5): 407–14.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Mar 13; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
10. Deffereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open* [Internet]. 2020;3(6):e2013136. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32579195>
11. Batya Swift Yasgur. Colchicine Promising in COVID-19 Treatment? [Internet]. *Medscape Pediatrics*. 2020 [Consultado el 4 de julio, 2020]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/933198?nlid=136176_5403&src=wnl_dne_200701_msc-pedit&uac=142824FJ&impID=2442179&faf=1
12. Colchicine Coronavirus SARS-CoV2 Trial (COLCORONA) *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Consultado el 5 de julio, 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322682>
13. Colchicine to Reduce Cardiac Injury in COVID-19 (COLHEART-19) - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cited 2020 Jul 5]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355143>

COLOROQUINA



Cloroquina

Dr. Luis Jorge Matos Alviso¹
Acad. Ulises Reyes Gómez²
Dra. Aranza Ávila Correa³
Acad. Gerardo López Cruz⁴

INTRODUCCIÓN

La cloroquina fue descubierta en 1934 por Hans Andersag en Alemania, y denominó a su compuesto como Resochin. Tras una serie de fallas y confusiones causadas durante la guerra, la cloroquina fue finalmente reconocida y establecida como un antipalúdico eficaz y seguro en 1946 por científicos británicos y estadounidenses.

ciparum sensible a cloroquina), *P. vivax* y *P. ovale*, por lo que debe asociarse con primaquina para la prevención de recidivas. También se ha utilizado como: Profilaxis, excepto cepas resistentes.

En combinación con derivados de la emetina, la cloroquina es eficaz también en la amebiasis extraintestinal.

OTRAS APLICACIONES

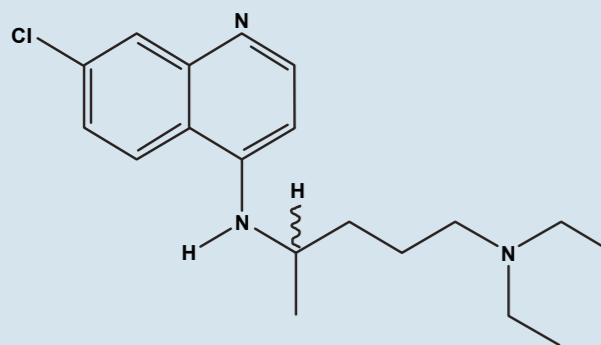
- En infecciones protozoarias o por helmintos: fasciola hepática, paragonimiasis y leishmaniasis mucosa americana.
- Artritis reumatoidea, incluyendo la forma juvenil y espondiloartritis.
- Conectivopatías y enfermedades del colágeno, tales como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, sarcoidosis, actinodermatosis, rosácea y dermatitis herpetiforme maligna.

TRATAMIENTO DE PALUDISMO

Dada la importancia que reviste las dosis empleadas, se debe tener la precaución de ser administrada después de los alimentos, para su mejor aceptación sobre todo para uso pediátrico.

Esquema 1: 25 mg/kg de cloroquina base, repartido. 10 mg/kg/día de cloroquina base en una toma. Seguido de 5 mg/kg/dosis de cloroquina base a las seis horas, 24 horas y 48 horas.

Esquema 2: 25 mg/kg de cloroquina base, repartido en tres días.



INDICACIONES

Tradicionalmente, la cloroquina es conocida en medicina por estar indicada principalmente como:

Antipalúdico. Ezquitocida hemático y gametocitocida (*P. vivax*, *P. ovale* y *P. malarie* y gametocitos inmaduros de *P. fal-*

¹ Pediatra Neonatólogo, Jefe de Pediatría del Hospital General del ISSSTE de Acapulco, Guerrero; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

² Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería UABJO; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la *American Academy of Pediatrics*; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

³ Médica Cirujana General, Pasante del Servicio Social en el Hospital del Niño de Morelia, Michoacán; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

⁴ Urólogo Pediatra, Maestro en Ciencias Médicas y Biológicas UABJO; Titular de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

Primer y segundo día 10m g/kg/día de cloroquina base en una toma (dosis máxima: 600 mg/dosis). Tercer día 5mg/kg/día de cloroquina base en una toma (dosis máxima: 300 mg/dosis).

TRATAMIENTO DE AMEBIASIS EXTRAINTESTINAL

Dosis: 10 mg/kg de base (en una toma) por dos días, seguido de 5mg/kg de base de dos a cuatro semanas.

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Artritis reumatoide, y Lupus Eritematoso Sistémico: 2.5 mg/kg de base cada 24 horas (dosis máxima: 150 mg/dosis).

USO PROFILÁCTICO EN PALUDISMO

Bajo la posibilidad de ser utilizada en coronavirus como profiláctico su uso en paludismo contempla dos esquemas

Esquema 1: 5 mg/kg de cloroquina base, una vez a la semana. Desde una semana antes de la exposición, hasta cuatro semanas después de abandonar la zona endémica de paludismo.

Esquema 2: 1.7 mg/kg de cloroquina base diario (una toma), desde 24 horas antes de la exposición, hasta cuatro semanas después de abandonar la zona endémica de paludismo.

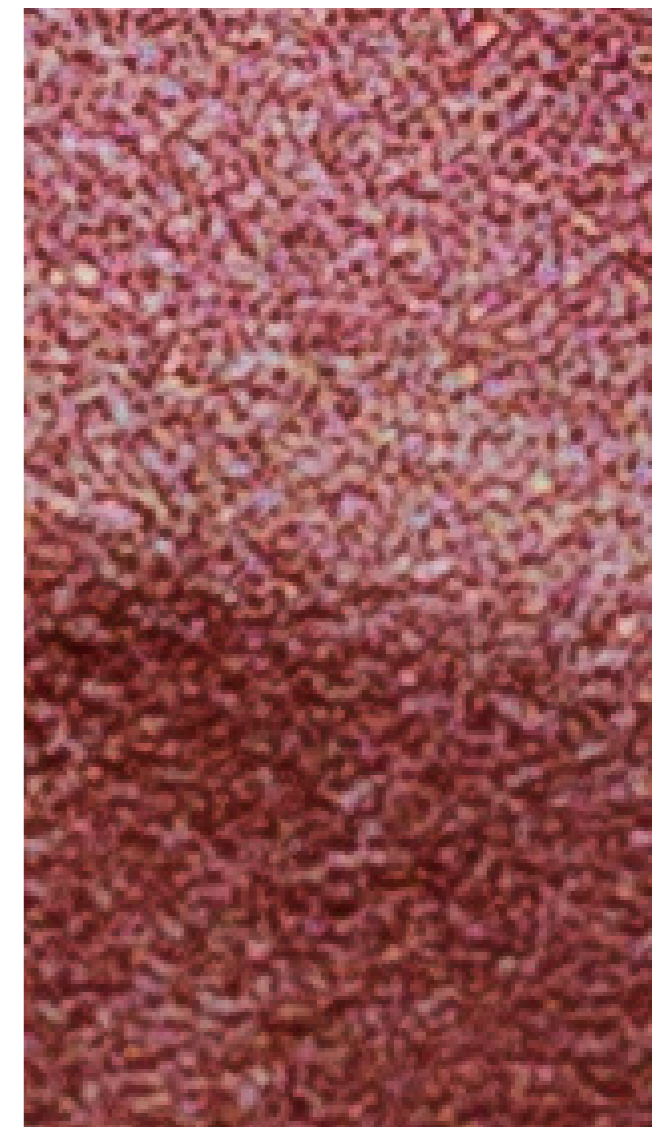
CONTRAINDICACIONES

Contempla hipersensibilidad a la cloroquina e hidroxiclороquina. retinopatía o deterioro del campo visual, trastornos del sistema hematopoyético, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por riesgo de hemólisis, miastenia gravis.

PRECAUCIONES

La administración IM o IV debe hacerse siempre en infusión lenta y con precaución debido a su toxicidad potencial.

Si el paciente vomita en los primeros 30 minutos tras administrar el fármaco, se debe administrar la misma dosis. Si vomita entre los 30 y 60 minutos tras tomar el fármaco, se debe administrar la mitad de la dosis.



Vigilar si existe enfermedad hepática, antecedentes de convulsiones. Puede empeorar psoriasis y precipitar porfiria. Valorar periódicamente fuerza muscular (posible desarrollo de debilidad). Exploración oftalmológica antes de iniciar tratamiento, y cada tres a seis meses, en caso de exposiciones prolongadas. Si aparecen signos de retinopatía (pérdida visión color rojo): suspender la administración de cloroquina. Realizar hemograma al inicio y cada dos meses.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No existen datos específicos en niños, sólo se describen los muy frecuentes o de relevancia clínica.

Trastornos gastrointestinales: Dolor epigástrico, vómitos, náuseas, anorexia, diarrea.

Alteraciones metabólicas: pérdida de peso, alteraciones oculares: visión borrosa, alteraciones de la acomodación, opacidades corneales (reversible tras la suspensión del fármaco), retinopatía (deterioro percepción colores). Más frecuentes en uso crónico, como profilaxis u otros, puede ser grave e irreversible.

Intoxicación: la dosis terapéutica está cercana a la dosis tóxica. Dosis tóxica: 20 mg/kg de cloroquina base en una toma, en niños. Puede producir hipokaliemia, hipotensión, arritmias cardiacas, hipotensión, convulsiones, paro cardiorrespiratorio. El tratamiento es sintomático. La cloroquina no es dializable.

Se deberá realizar lavado gástrico y administrar carbón activado (dosis de cinco a 10 veces superior a la dosis estimada de ingesta). Otras medidas deberán ser acidificación urinaria y diuresis forzada. La monitorización del potasio en plasma es obligada.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los antiácidos pueden disminuir la absorción de la cloroquina y, por tanto, diferir la administración concomitante (de a cuatro horas). El uso simultáneo de cloroquina puede reducir la respuesta de anticuerpos a la vacuna intradérmica de la rabia de células diploides humanas. Evitar el uso o la administración simultánea de corticoides también puede acentuar las miopatías y miocardiopatías. Es preferible evitar el uso concomitante con fármacos hepatotóxicos (como isoniazida, carbamacepina, fenitoína, etc.).

La cloroquina disminuye la absorción intestinal de ampicilina, esta se debe administrar al menos dos horas después de la cloroquina. Puede aumentar las concentraciones de digoxina con posible riesgo de toxicidad digitálica.

Entre los medicamentos contra el VIH, la cloroquina se clasifica como un inmunomodulador. Los inmunomoduladores son sustancias que ayudan a activar, reforzar o restaurar la función inmunitaria normal.

Los investigadores han analizado si la cloroquina puede reducir la hiperactividad del sistema inmunitario (también llamada activación inmunitaria) como parte de una estrategia para tratar o curar la infección por el VIH. La reducción de la activación inmunitaria puede ayudar a disminuir los reservorios de VIH latente y aumentar el recuento de linfocitos CD4.^{1,2,3,4,5}

RECOMENDACIONES

La cloroquina ha demostrado efectividad al ser capaz de inhibir la replicación in vitro de varios coronavirus.⁶ Sin embargo, la opción de usar cloroquina en el tratamiento de SARS-CoV-2 debe examinarse con atención a la luz de los recientes anuncios prometedores, pero también de la posibilidad que se presenten efectos secundarios del medicamento observado en intentos anteriores para el tratamiento enfermedades virales agudas. Por el momento no existen estudios que avalen con seguridad su uso en SARS-CoV-2.^{7,8}

REFERENCIAS

1. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/cloroquina>. Consultado el 29/03/2020.
2. Mensa J. Guía Terapéutica antimicrobiana. 20th edición. Molins del Rei, Barcelona, 2012.
3. Drugs@FDA, FDA approved drug products. Disponible en www.fda.gov
4. Guidelines for the treatment of malaria, 2th edition. World Health Organization, 2010. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf
5. Arguin P, Mali S. Malaria. Yellow Book 2012, Centers for

Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.htm>.

6. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects choloquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105938.
7. Touret F, Lamballerie X. Of Choloquine an COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;177:104762
8. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematica review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Car*. 2020;57:279-283.

FAVIPIRAVIR



Favipiravir

Acad. Ulises Reyes Gómez¹
Dr. Carlos Echeverría Mayrén²
Dra. Nancy Graciela García Zurita³

INTRODUCCIÓN

Inicialmente el favipiravir fue usado en el tratamiento de pacientes con SARS y MERS con resultados esencialmente satisfactorios, sin embargo su eficacia permanece sin dilucidar.^{1,2}

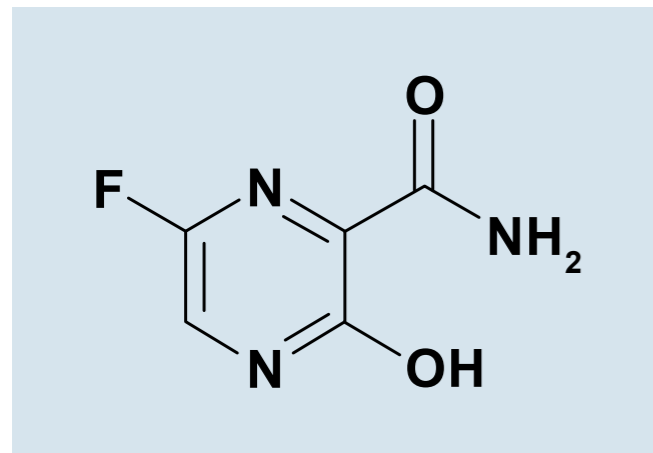


Figura 1. Estructura química del favipiravir (T-705).

El favipiravir (6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazincarboxamida) es un profármaco antiviral, inhibidor selectivo y potente de la actividad de la polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp) que reduce la replicación viral.^{1,2,3,4,5,6}

Se obtuvo mediante una modificación química de un análogo de pirazina por una compañía en Japón, incluido en los compuestos obtenidos durante la búsqueda de fármacos antiinfluenza, destacándose el favipiravir por una actividad única. Los primeros reportes provinieron de Furuta y Takahashi y co-

laboradores en 2002. En la actualidad, la mayoría de la información deriva de ensayos realizados sobre la influenza, por lo que los datos deben ser tomados con cautela.^{3,5,7}

Informes de estudios clínicos muestran que el favipiravir es bien tolerado en humanos. Se administra vía oral, siendo absorbido a nivel intestinal y convertido a su forma activa por las nucleosidasas celulares.

Aún no existe consenso sobre la dosis óptima, en influenza se han utilizado en el primer día dosis de 1,200 a 1,400 mg y 400 mg diarios en los próximos cinco a siete días en COVID-19, sin embargo se han sugerido dosis de carga de 600 mg en el primer y segundo día, y 400 mg hasta el décimo día, sin existir un protocolo adecuado para esta recomendación.

Otras consideraciones incluyen dosis menores en relación a una concentración plasmática, monitoreo regular de la actividad eléctrica cardíaca en cuya anomalía obligaría a la discontinuación del fármaco.^{3,4,5,8,9}

Posee unión a proteínas de 54% con biodisponibilidad de 97.6% y un volumen aparente de distribución de 15-20 L.¹⁰ El fármaco en voluntarios japoneses tuvo una concentración máxima plasmática dentro de las primeras dos horas luego de su administración, reduciéndose con rapidez debido a su metabolismo veloz, resultando en una vida media de dos a seis horas. En cambio, en sujetos americanos, se observó una concentración plasmática de 50% a diferencia de los japoneses. Posterior a la acción de la enzima aldehído oxidasa, se convierte a su metabolito inactivo que se elimina vía renal.^{10,11}

El fármaco sufre una fosforribosilación por enzimas intracelulares a su forma activa, el favipiravir-ribofuranosil-5'-trifosfa-

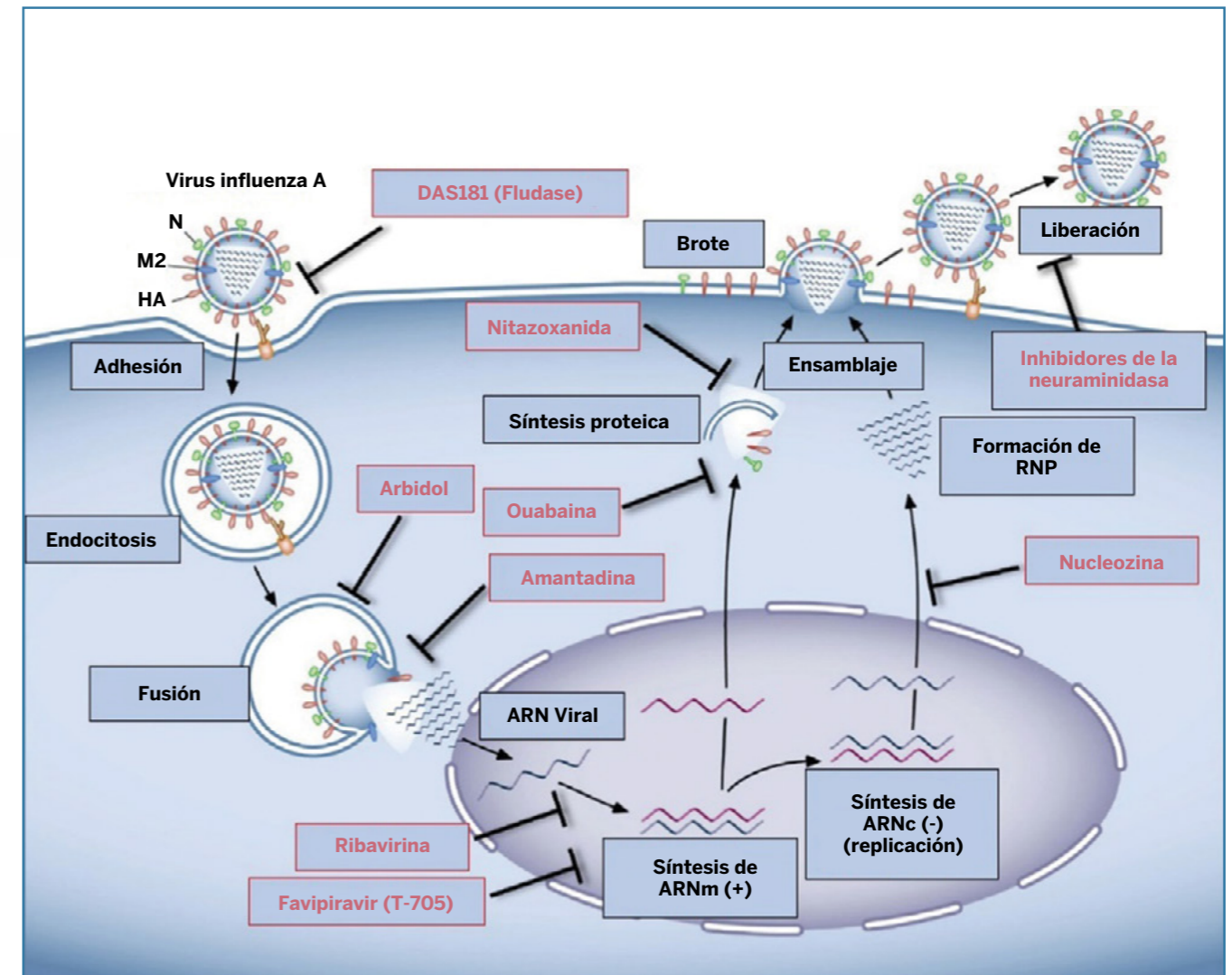


Figura 2. Esquema representativo del ciclo del virus de influenza A y sus sitios de acción para los antivirales actualmente utilizados y en estudio.

to (favipiravir-RTP), sustrato reconocido por la RdRp. Se une a modo de nucleósido de purina, (en lugar de la guanósina y adenosina) en dominios de la polimerasa; una proteína altamente conservada entre cepas de influenza, impidiendo la incorporación de nucleótidos de ARN viral para la replicación y transcripción, resultando en la terminación de la elongación de la cadena de ARN. Destaca que la actividad farmacológica se inhibe en presencia de nucleósidos de purina, demostrando la competitividad con estas.^{5,6,7,11,12,13}

En comparación a otros fármacos antivirales, que ejercen efecto en la salida y difusión de partículas víricas desde la célula infectada, el favipiravir interfiere en la génesis de partículas virales, disminuyendo así la capacidad infectiva del paciente. A diferencia de los virus, las células humanas poseen polimerasa de ARN de-

pendiente de ADN y polimerasa de ADN dependiente de ADN, que no se ven afectadas por el favipiravir. Y gracias a esto, sus efectos adversos y tóxicos son inferiores a medicamentos similares.^{3,4,5}

Debido a que el dominio del RdRp está presente en diversos virus ARN, la susceptibilidad al fármaco se extiende a un amplio grupo de ellos, incluyendo a la influenza resistente a inhibidores de neuraminidasa, bunyavirus, arenavirus, filovirus, flebovirus, hantavirus, flavivirus, enterovirus, alfavirus, paramixovirus, virus sincitial respiratorio, norovirus, arbovirus, fiebre de Lassa e incluso virus de ébola, este último presente en 2014.^{3,5,12,14,15,16}

Considerando lo que sucede con fármacos como el aciclovir, ácido fosfonoacético, foscarnet, penciclovir, vidarabina, ganciclovir, mizoribina en el tratamiento del virus de herpes simple,

¹ Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería UABJO; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la *American Academy of Pediatrics*; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

² Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

³ Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca, Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

varicela y citomegalovirus, en influenza se ha observado característicamente la nula mutación de cepas resistentes al favipiravir. Si bien se han apreciado mutaciones, ninguna de ellas resulta en resistencia al fármaco. Teóricamente y comprobado mediante ingeniería, se han creado cepas resistentes a favipiravir, pero estas no han sido observadas en la naturaleza.^{5,7}

La ausencia de cepas resistentes al favipiravir vislumbra una garantía para mantener la misma efectividad durante una pandemia como un tratamiento efectivo, siendo esta una meta primordial en cuanto a la terapia antiviral se refiere. Como antecedente, en la pandemia de 2009, se comprobó que hasta 5% de cepas de influenza tipo A(H1N1) pdm09 eran moderadamente resistentes a inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir), lo que redujo su espectro de acción y relativa obsolescencia. La combinación de favipiravir y oseltamivir resultó sinérgica pese al perfil de resistencia del oseltamivir.^{3,7}

Aún no comprobado en humanos, los riesgos del favipiravir incluyen teratogenicidad y embriotoxicidad. Toxicidad baja, la dosis letal se estima por encima de 1,000 mg/kg. Las reacciones adversas de reportes preliminares no son serias, los síntomas de sobredosis comprenden reducción de peso, vómito, decremento de la actividad locomotora, y en dosis repetidas disminuye la producción de eritrocitos, incrementa las enzimas hepáticas (aspartato, alanino aminotransferasas), bilirrubinas y vacuolización en hepatocitos. Estudios en influenza tratada con favipiravir con bajas y altas dosis no mostraron mortalidad ni mayor frecuencia de eventos adversos.^{5, 10, 11, 17, 18, 19}

Sin embargo, con la escasa evidencia publicada aún no es posible generar recomendaciones del favipiravir para el COVID-19. Las dudas sobre su perfil de eficacia y seguridad todavía persisten.^{16, 19}



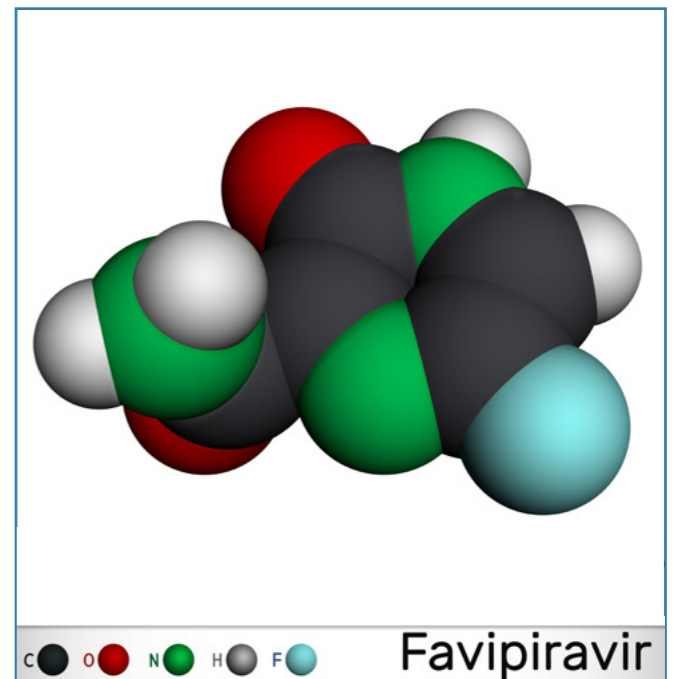
ENSAYOS CLÍNICOS

Específicamente en el COVID-19, se comparó el favipiravir contra lopinavir/ritonavir, objetivando que el grupo que utilizó favipiravir redujo en menor tiempo la carga viral (cuatro días contra 11 días en promedio), mayor porcentaje de resolución de imágenes de tórax por tomografía (91.43% contra 62.43%) y menos efectos adversos. Considerando que la carga viral y el mejoramiento de las imágenes sea un objetivo clínico para la resolución de la enfermedad. Los estudios no concluyen una relación entre la carga viral y el pronóstico del paciente.¹

Estudios en Wuhan tuvieron resultados favorecedores, reduciendo los síntomas de neumonía y la fiebre así como tornaron negativas las pruebas para la enfermedad después del uso del medicamento. En pruebas comparando al umifenovir, el favipiravir también mostró una superioridad con altos porcentajes de recuperación clínica incluso en pacientes con diabetes o hipertensión, empero no hubo diferencias en la necesidad de oxigenoterapia o ventilación mecánica no invasiva. Los efectos adversos reportados fueron anomalías de enzimas hepáticas, síntomas psiquiátricos, síntomas gastrointestinales, elevación de ácido úrico. Resultados similares han sido observados al compararse con el arbidol.^{16, 20, 21}

Los resultados en pacientes gravemente enfermos no han sido prometedores, sugiriendo la necesidad de la administración del fármaco previo al pico de carga viral.²¹ Algunos estudios sugieren alternativas como favipiravir en combinación con hidroxiclороquina y azitromicina.²²

Después de ensayos clínicos realizados en Japón y Estados Unidos se aprobó su uso en tratamiento para virus de influenza nuevos o reemergentes en 2014, siendo utilizado desde entonces sin un protocolo definido. Sin embargo, el favipiravir no está aprobado por la FDA ni la EMEA en uso de pacientes no asiáticos. Actualmente tiene indicaciones de



uso únicamente dentro de Japón y Francia y, más recientemente, en China desde marzo del presente año para tratamiento del COVID-19.

En España se considera insuficiente la información disponible para determinar una indicación para este fármaco. No se encuentra disponible en Estados Unidos.^{3, 7, 19, 20, 22, 23}

En el sitio web clinicaltrials.gov existen hasta 24 resultados que incluyen el uso de favipiravir. La OMS lleva a cabo un ensayo clínico para fármacos contra el COVID-19 a nivel global de nombre Solidaridad, no obstante el favipiravir no está incluido.^{19, 24, 25}

Hasta el momento no existen recomendaciones específicas para tratamiento del COVID-19 con favipiravir, pero los numerosos estudios dan un avistamiento prometedor como terapia.²⁰

REFERENCIAS

1. Cai WQ, Yang M, Liu YD, Chen J, Shu D, Xia J, Liao X, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study, *Engineering* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.0072>
2. Yavuz SS, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 611-9 doi:10.3906/sag-2004-145
3. Reina J, Reina N. Favipiravir, a new concept of antiviral

- drug against influenza viruses. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30(2): 79-83
4. McKee LD, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacological Research* 157 (2020) 104859 <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104859>
 5. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn. Acad., Ser. B* 93 (2017). doi: 10.2183/pjab.93.027
 6. Yung-Fang Tu, Chian-Shiu Chien, Aliksandr A. Yarmishyn, Yi-Ying Lin, Yung-Hung Luo, Yi-Tsung Lin, et. Al A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2657; doi:10.3390/ijms21072657
 7. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics* 209 (2020) 107512. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
 8. Philippine E, Solas C, Touret F, Mentré F, Malvy D, de Lamballerie X, Guedj J. Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 29. doi: 10.1002/cpt.1877.
 9. Yin-Xiao D, Xiao-Ping C. Response to "Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2". *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 30. doi: 10.1002/cpt.1878.
 10. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Favipiravir, CID=492405, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir> (Consultado el 9 de mayo, 2020)
 11. Delang, L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Research* (2018), doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
 12. Furuta, Y. et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015>
 13. Amarelle L, Lecuona E, Sznajder IJ. Tratamiento antigripal: fármacos actualmente utilizados y nuevos agentes en desarrollo. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(1): 19-26 <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.07.004>
 14. De la Calle PF, Martín QA, Trigo EE, Mora RM, Arsuaga M, Díaz MM, Ramón AJ. Manejo terapéutico de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018; 36(8): 517–522 <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.04.007>
 15. Arsuaga M, de la Calle PF, Negredo AA, Vázquez GA. Infecciones víricas emergentes y por virus hepatotropos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016; 34(8): 508–15 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.04.005>
 16. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? *British Pharmacological Society.* 24 april 2020 <https://doi.org/10.1111/bph.15072>
 17. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Pub.* 2020; 44: 40. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>
 18. Michele C, Rachele De GA, Nicola RG. SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Base don Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umfenovir, Hydroxychloroquine, Remdesavir, Favipiravir and Other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. *Current Medicinal Chemistry* 2020; 27: 10 DOI: 10.2174/0929867327666200416131117
 19. Kapil K, Deepak A. Potential repurposing of Favipiravir in COVID-19 outbreak based on current evidence. *Travel Medicine and Infectious Disease.* <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101710>
 20. Mehta MN, Mazer AN, Alkindi A. et al., Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. *American Journal of Emergency Medicine* 2020; 04: 035
 21. Waquar A, Shamama J, Mohammed Al B, Hassan AA, Asim N. Treatment of SARS-CoV-2: How far have we reached? *Drug Discoveries & Therapeutics.* 2020; 14(2): 67-72 DOI: 10.5582/ddt.2020.03008
 22. Jean SS. et al., Treatment options for COVID-19: The reality and challenges, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>
 23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Ministerio de Sanidad. Consultado el 12 de mayo de 2020 desde: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%99119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
 24. Ensayo clínico "Solidaridad" sobre tratamientos contra la COVID-19. Organización Mundial de la Salud. Consultado el 9 de mayo de 2020 desde: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
 25. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. "favipiravir". Consultado el día 12 de mayo de 2020 desde: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=favipiravir&cntry=&state=&city=&dist=>

