

**Tabla 1.** Principales medicamentos en investigación para COVID-19

Droga	Mecanismo de acción	Fundamento	Comentarios
Cloroquina: Antimalárico e inmunomodulador	<p>Bloquea la infección viral al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus/membrana celular<sup>13</sup>.</p> <p>Bloquea la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6, interrumpiendo así la aceleración inmunológica que eventualmente conduce al SDRA<sup>14</sup>.</p>	<p>Se ha reportado actividad <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 en células Vero E6 infectadas; así como alguna evidencia de que puede bloquear la entrada a las células Vero E6, al ser estas expuestas al SARS-CoV-2<sup>21</sup>.</p>	<p>La eficacia y seguridad de la cloroquina para el tratamiento o la prevención de COVID-19 no se han establecido<sup>15,16</sup>.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH<sup>53</sup>, establecen que los datos clínicos son insuficientes al momento para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de la cloroquina como tratamiento para COVID-19.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA<sup>54</sup>, recomiendan que se use cloroquina para el tratamiento de COVID-19, solo en el contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH<sup>53</sup>, no recomiendan el uso de ningún agente, incluida la cloroquina, para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) o la profilaxis posterior a la exposición (PEP), para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 fuera del contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Debido a que la cloroquina está asociada con la prolongación del intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT o que estén recibiendo otros medicamentos asociados con arritmias; se recomiendan pruebas de diagnóstico y monitoreo para minimizar el riesgo de efectos adversos, incluidos los efectos cardíacos inducidos por fármacos<sup>15,16</sup>.</p>
Hidroxicloroquina: Fármaco antirreumático	<p>Incrementa el pH intracelular e inhibe la actividad lisosómica en las células presentadoras de antígenos, incluidas las células dendríticas plasmacitoides y las células B, lo que evita el procesamiento de antígenos y la presentación de autoantígenos a las células T, esta última mediada por el complejo de histocompatibilidad clase II<sup>45</sup>.</p>	<p>Se ha reportado actividad <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 en células Vero E6 infectadas; puede ser más potente que la cloroquina <i>in vitro</i>, pero algunos datos son contradictorios y se necesitan estudios adicionales<sup>46,47</sup>.</p>	<p>La eficacia y la seguridad de la hidroxicloroquina, en el tratamiento o prevención de COVID-19, no se han establecido<sup>15-16</sup>.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH<sup>53</sup>, establecen que los datos clínicos son insuficientes para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de la hidroxicloroquina como tratamiento para COVID-19.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA<sup>54</sup>, recomiendan que la hidroxicloroquina se use para el tratamiento de COVID-19 solo en el contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH<sup>53</sup>, recomiendan no usar un régimen combinado de hidroxicloroquina y azitromicina para el tratamiento de COVID-19, excepto en el contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA<sup>54</sup>, recomiendan que, de utilizarse un régimen combinado de hidroxicloroquina y azitromicina para el tratamiento de COVID-19, sea solo en el contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH<sup>53</sup>, no recomiendan el uso de ningún agente, incluido la hidroxicloroquina, para la PrEP o la PEP, para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 fuera del contexto de un ensayo clínico.</p> <p>Aplican las mismas precauciones sobre la prolongación del intervalo QT descritas en el apartado de cloroquina.</p>

Droga	Mecanismo de acción	Fundamento	Comentarios
Azitromicina: Macrólido	Inhibe la síntesis de proteínas dependiente de ARN	A la fecha, no hay datos sobre actividad <i>in vitro</i> contra coronavirus, incluido el SARS-CoV-2.	Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH <sup>53</sup> , recomiendan no usar un régimen combinado de hidroxiquina y azitromicina para el tratamiento de COVID-19, excepto en el contexto de un ensayo clínico.
	Múltiples efectos inmunomoduladores <sup>48</sup> .	Antibacteriano con actividad <i>in vitro</i> contra algunos virus (p. ej., influenza A H1N1, zika) <sup>49,50</sup> .	Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA (2020) <sup>54</sup> , recomiendan que, de utilizarse un régimen combinado de hidroxiquina y azitromicina para el tratamiento de COVID-19, sea solo en el contexto de un ensayo clínico.
			Aplican las mismas precauciones sobre la prolongación del intervalo QT descritas en el apartado de cloroquina.
Remdesivir: Antiviral análogo nucleósido	Inhibidor de la ARN polimerasa viral <sup>20</sup> .	Evidencia de actividad <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 en células Vero E6 <sup>21</sup> ; así como en macacos Rhesus infectados <sup>22</sup> .	No disponible comercialmente; el antiviral de acción directa más prometedor actualmente en investigación para COVID-19.
			Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH <sup>53</sup> , establecen que los datos clínicos son insuficientes para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de remdesivir como tratamiento para COVID-19.
			Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA <sup>54</sup> , refieren que debido a que los ensayos controlados aleatorizados para remdesivir aún no se han completado, se harán recomendaciones formales una vez esté disponible toda la evidencia.
			La FDA emitió una autorización de uso de emergencia <sup>24</sup> el 1 de mayo de 2020 con base a los resultados preliminares del Adaptive COVID-19 Treatment Trial del NIAID.
			Esta autorización de emergencia <sup>24</sup> establece lo siguiente:
			1. Permite el uso de la droga para tratamiento de COVID-19 solo en adultos y niños hospitalizados, con sospecha o enfermedad confirmada por laboratorio, que presentan enfermedad grave (definida como saturación de oxígeno < 94 % al aire ambiente o requerimiento de oxígeno suplementario o ventilación mecánica o ECMO).
			2. Requiere que la droga sea administrada por personal de salud dentro de un hospital, por vía intravenosa, a las dosis recomendadas en los Estados Unidos de América.
Lopinavir/ritonavir: Antirretrovirales	Inhibidores de proteasa del virus de inmunodeficiencia humana <sup>18</sup> .	Lopinavir (LPV): se ha reportado actividad <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 en células Vero E6 <sup>34</sup> .	Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH <sup>53</sup> , recomiendan no usar LPV/RTV u otros inhibidores de la proteasa del VIH para el tratamiento de COVID-19, excepto en el contexto de un ensayo clínico.
			Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA <sup>54</sup> , recomiendan que, de utilizar LPV/RTV para el tratamiento de COVID-19, se haga solo en el contexto de un ensayo clínico.

Droga	Mecanismo de acción	Fundamento	Comentarios
Metilprednisolona: Corticosteroide	Supresión de exuberante de la inflamación sistémica disfuncional <sup>30-31</sup> .	Potentes propiedades antiinflamatorias y antifibróticas. El uso de corticosteroides puede prevenir una respuesta extensa de citocinas y puede acelerar la resolución de la inflamación pulmonar y sistémica, en pacientes que desarrollan neumonía <sup>5</sup> .	<p>Hallazgos de estudios observacionales sugieren que para pacientes con COVID-19 y neumonía que progresa a SDRA, el tratamiento con metilprednisolona puede ser beneficioso. Sin embargo, los resultados deben ser interpretados con precaución debido al sesgo potencial (fármaco utilizado en pacientes más enfermos) y al tamaño pequeño de las muestras. Es necesaria la confirmación mediante estudios controlados aleatorizados<sup>5,6</sup>.</p> <p>Para pacientes críticos, las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH<sup>53</sup>, establecen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No recomiendan el uso rutinario de corticosteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes COVID-19 en ventilación mecánica, si estos no han desarrollado síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).</li> <li>2. Para pacientes en ventilación mecánica que han desarrollado SDRA, no hay pruebas suficientes para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de corticosteroides sistémicos.</li> <li>3. Para los adultos con COVID-19 y shock refractario, recomiendan el uso de dosis bajas de corticosteroides.</li> </ol> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA<sup>54</sup>, no recomiendan el uso de corticosteroides en pacientes ingresados por neumonía por COVID-19.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA<sup>54</sup>, recomiendan el uso de corticosteroides para aquellos pacientes ingresados por COVID-19 que han desarrollado SDRA, si se efectúa en el contexto de un ensayo clínico.</p>
Tocilizumab: Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, específico para el receptor de la interleucina-6 (IL-6)	Inhibe la IL-6 y la tormenta inflamatoria de citocinas <sup>32</sup> .	Puede interrumpir, potencialmente, el síndrome de liberación de citocinas (SRC), en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos <sup>7</sup> .	<p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH<sup>53</sup>, afirman que no hay datos clínicos suficientes para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de tocilizumab como tratamiento para COVID-19.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA<sup>54</sup>, recomiendan, para los pacientes ingresados por COVID-19, el uso de tocilizumab solo en el contexto de un ensayo clínico.</p>
Plasma de paciente convaleciente de COVID-19	Inmunidad pasiva al contener IgG específica contra SARS-CoV-2, producida por el donador durante su enfermedad <sup>10,11</sup> .	En teoría, el plasma obtenido de pacientes que se han recuperado de COVID-19, contiene anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2, pudiendo proporcionar inmunidad pasiva a corto plazo que podría prevenir la infección; o bien, ser beneficioso como tratamiento en pacientes que están adoleciendo la enfermedad <sup>10,11</sup> .	<p>La eficacia y seguridad del plasma convaleciente COVID-19, para el tratamiento de COVID-19, no se han establecido<sup>55</sup>.</p> <p>Las guías de tratamiento para COVID-19 de los NIH<sup>53</sup>, indican que no hay datos clínicos suficientes para recomendar, a favor o en contra, sobre el uso de plasma convaleciente COVID-19 o la inmunoglobulina humana, como tratamientos para COVID-19.</p> <p>Las guías de tratamiento y manejo para pacientes con COVID-19 IDSA<sup>54</sup>, recomiendan, para los pacientes ingresados por COVID-19, el uso de plasma convaleciente COVID-19 solo en el contexto de un ensayo clínico.</p>

Droga	Mecanismo de acción	Fundamento	Comentarios
Anticoagulantes: (heparina de bajo peso molecular [HBPM], heparina no fraccionada [UFH])	Inhibición de la vía del factor tisular <sup>43</sup> .	<p>Un hallazgo constante en pacientes con COVID-19 grave es un estado de hipercoagulabilidad, que puede contribuir a un mayor riesgo de complicaciones<sup>51,52</sup>.</p> <p>Las anomalías de la coagulación observadas en estos pacientes incluyen la coagulación intravascular diseminada protrombótica (CID), una alta incidencia de tromboembolismo venoso, niveles elevados de dímero D, niveles altos de fibrinógeno y trombosis microvascular y/o macrovascular<sup>51,52</sup>.</p> <p>Los datos sugieren que los pacientes con infección grave por COVID-19, o niveles notablemente elevados de dímero D (&gt; 6 x ULN), tienen una mortalidad disminuida cuando se les administran dosis profilácticas de HBPM o UFH<sup>51</sup>.</p>	<p>La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y la Sociedad Estadounidense de Hematología, recomiendan que todos los pacientes hospitalizados con COVID19, incluidos los pacientes no UCI, reciban dosis profilácticas de HBPM a menos que estén contraindicadas<sup>51,52</sup>.</p> <p>La UFH también puede considerarse para la tromboprofilaxis.</p>

Tomado de: Pharmacists Advancing Healthcare. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments. 2020. Disponible en: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>. Se efectuaron modificaciones. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## Conclusiones

En todo el mundo, el pilar del tratamiento de COVID-19 es la terapia de soporte. A la fecha, no hay un medicamento específico que reduzca la mortalidad provocada por la neumonía, la respuesta inflamatoria excesiva y/o la hipercoagulabilidad, que produce el SARS-CoV-2.

Desde el inicio de la pandemia los profesionales de la salud han utilizado medicamentos como la cloroquina, hidroxiclo- roquina, azitromicina, remdesivir, lopinavir/ ritonavir, esteroides e inhibidores de interleu- cina-6, como uso compasivo de drogas.

Lo anterior, con base en la extrapolación de estudios *in vitro* que demostraron las propiedades antivirales y antiinflamatorias de estos fármacos. Propiedades que no han sido demostradas de manera robusta en el ámbito clínico, a través de ensayos controlados aleatorizados.

El enfoque de “¿qué tienes que perder?”, una posición común de individuos o familias desesperadas, debe ser equilibrado con el dictamen del juramento hipocrático: primero, no hacer daño; tomando en cuenta los efectos adversos que podrían develarse al utilizar fármacos *off label* durante una pandemia, los cuales no fueron detectados previamente debido al pequeño número de pacientes expuestos.