

Trabajo de Revisión

Toxicología Clínica

Consideraciones farmacológicas y toxicológicas sobre los principales antivirales utilizados en el tratamiento de la COVID-19.

Myloenis Favier Poll¹, André Pedro Neto², Jurek Guirola Fuentes³, Lázaro Robert Companioni⁴, Henry Mastrapa Ochoa⁵, Yacelis D. Cisneros Nápoles⁶.

1. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Asistente.
2. Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Decano de la Facultad de Medicina de Malanje y Director del Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Toxicología de Malanje, Angola. Profesor Titular.
3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer en Grado Toxicología. Máster en Prevención del uso indebido de drogas. Profesor Auxiliar.
4. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. Profesor Auxiliar.
5. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Toxicología. Profesor Asistente.
6. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Farmacología. Máster en Educación Médica Superior. Profesora Auxiliar e Investigadora Agregada.

Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Toxicología de Malanje, Angola.

Autor para la correspondencia: yurigf82@gmail.com

Resumen

Introducción: En Diciembre de 2019 surge en Wuhan, China; la epidemia del coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad denominada COVID-19. La comunidad científica mundial realiza esfuerzos para descubrir una vacuna efectiva contra esta pandemia. Mientras, se están utilizando medicamentos administrados a los enfermos en brotes anteriores de coronavirus (SARS-CoV-1, MERS), VIH e Influenza y otros destinados a contrarrestar los diversos síntomas provocados por la misma. **Objetivo:** Describir aspectos farmacológicos y toxicológicos de los principales antivirales utilizados en el tratamiento de la COVID-19. **Diseño metodológico:** Se realizó una revisión bibliográfica sobre la farmacología y toxicología de los principales antivirales utilizados durante la COVID-19, teniendo en cuenta su farmacodinamia, farmacocinética, reacciones adversas y toxicidad. **Conclusiones:** Los Antivirales más utilizados para el tratamiento de la COVID-19 fueron Lopinavir-Ritonavir, Remdesivir y Oseltamivir: De acuerdo con los ensayos Solidaridad estos fármacos no reducen la mortalidad en los enfermos de COVID-19 hospitalizados; no obstante, la comunidad científica continúa las investigaciones al respecto. Las reacciones adversas más frecuentes son las hepato-biliares y gastrointestinales; en la bibliografía consultada se evidenció la toxicidad de estos fármacos en otras enfermedades, no se constató suficiente evidencia sobre su toxicidad durante su administración a los pacientes con COVID-19.

Palabras Clave: Lopinavir, Ritonavir, Remdesivir, Oseltamivir, COVID-19.

Abstract

Pharmacological and toxicological considerations on the main antivirals used in the treatment of COVID-19.

Introduction: In December 2019 it arises in Wuhan, China; the SARS-CoV-2 coronavirus epidemic, which causes the disease called COVID-19. The global scientific community is making efforts to discover an effective vaccine against this pandemic. Meanwhile, drugs administered to patients in previous outbreaks of coronavirus (SARS-CoV-1, MERS), HIV and Influenza and others are being used to counteract the various symptoms caused by it.

Objective: Describe pharmacological and toxicological aspects of the main antivirals used in the treatment of COVID-19. **Methodological design:** A bibliographic review was carried out on the pharmacology and toxicology of the main antivirals used during COVID-19, taking into account their pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse reactions and toxicity. **Conclusions:** The antivirals most used for the treatment of COVID-19 were Lopinavir-Ritonavir, Remdesivir and Oseltamivir; These have not been shown to be highly effective in treating the virus. However, the scientific community continues research in this regard. The most frequent adverse reactions are hepato-biliary and gastrointestinal and in the bibliography consulted, insufficient evidence was found on its toxicity during the pandemic.

Key Words: Lopinavir, Ritonavir, Remdesivir, Oseltamivir, COVID-19.

Introducción:

La enfermedad respiratoria aguda COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, es la causante de la pandemia que actualmente amenaza la salud de los seres humanos; originada en diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, China. La misma ha ocasionado en el mundo según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), millones de contagios y fallecidos. El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los coronavirus, una gran familia de virus. Algunos causan enfermedades leves, como el resfriado común, y otros pueden llegar a causar enfermedades más graves como el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS).^(1,2,3)

La Universidad de Wuhan, reporta en la guía rápida de tratamiento para los pacientes con COVID-19, que no existen estudios clínicos que apoyen el uso de un tratamiento farmacológico específico para esta enfermedad. La evidencia respecto al uso de ciertos medicamentos (antivirales, inmuno-moduladores, analgésicos, entre otros) es escasa y dinámica, por lo tanto, no se tienen las bases científicas para recomendar un tratamiento u otro. La mayoría de los laboratorios de investigación buscan un tratamiento paliativo para tratar los síntomas, ya sea con medicamentos de la industria farmacéutica empleados para otras enfermedades, o bien buscando nuevas alternativas que puedan actuar sobre el virus, pues no se dispone hoy en día de un tratamiento específico, ni vacunas, aunque hay algunos en fase de desarrollo.^(1,4)

En este momento hay múltiples ensayos clínicos aleatorizados en marcha y en la práctica clínica se están administrando fármacos muy diversos con el fin de abordar adecuadamente las dos fases clínicas de la enfermedad en su manifestación más grave: una primera fase con predominio de la infección viral y una segunda fase con predominio de una respuesta inflamatoria que puede producir un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo del Adulto. Para tratar a los pacientes en la primera fase se han utilizado algunos antivirales; de los que se ha publicado sobre sus posibles efectos beneficiosos en la

enfermedad, pero muy poco sobre los riesgos que estos pueden producir. De ahí la necesidad de brindar información relacionada con la farmacodinamia, farmacocinética, posibles reacciones adversas y toxicología de estos fármacos. ^(5,6,7)

Antivirales utilizados en el tratamiento de la COVID-19:

Los **antivirales** son compuestos capaces de **inhibir** una o varias etapas del ciclo de multiplicación viral dentro de la célula huésped. En la práctica, su aplicación debe hacerse a concentraciones no tóxicas para el huésped. Sin embargo, el desarrollo de este tipo de drogas se encuentra muy obstaculizado por la dificultad que presenta el virus al utilizar toda la maquinaria de la célula hospedera para su replicación y expresión. La clave entonces para una quimioterapia exitosa con un determinado antiviral, es lograr la inhibición de una o más de las etapas de expresión del virus, sin afectar el funcionamiento de la célula huésped y así minimizar la aparición de efectos adversos. ^(5,9)

El uso de un tratamiento antiviral en una fase temprana del virus puede reducir la incidencia de casos graves y críticos. Aunque no existan evidencias clínicas de fármacos antivirales que sean realmente efectivos, se están adoptando actualmente estrategias antivirales acordes con las características del SAR-CoV-2 siguiendo los Protocolos de diagnóstico y tratamiento de la COVID-19 de varios países, entre ellos China, Cuba y España. ^(5,9)

Se ha propuesto en la COVID-19, que mientras más temprano se empleen los antivirales, será mejor, ya que en el inicio de la enfermedad la acción patogénica se debe solo al microorganismo, y en los días siguientes esta acción estaría basada en una respuesta inflamatoria que debería ser controlada por otros medicamentos. Por ello, no se puede apreciar el beneficio de la administración de los antivirales en estadios avanzados de la enfermedad. El efecto positivo de una administración temprana también se aprecia en otras condiciones clínicas; por ejemplo, el efecto del Oseltamivir en la influenza es importante si se inicia la terapia hasta dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas, luego su efecto es discutido. ^(5,9,10)

Se han utilizado algunos antivirales que tradicionalmente forman parte del tratamiento de enfermedades tales como: VIH , Ébola e Influenza, aunque es necesario aclarar, que no existen estudios suficientes que avalen su eficacia y efectividad en la COVID-19. ⁽¹¹⁾

Lopinavir/ritonavir(LPV/r) Kaletra:

Es un inhibidor de la proteasa, indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento del VIH. Ha sido el tratamiento recomendado por las autoridades sanitarias chinas durante la crisis. El Lopinavir es un inhibidor de la proteasa del VIH que está disponible como co-formulación de dosis fijas con un segundo inhibidor de la proteasa Ritonavir, que también es un potente refuerzo farmacocinético. Esta combinación, Lopinavir-Ritonavir, se ha utilizado durante más de una década para tratar a las personas con VIH. El interés en este medicamento como terapia para la infección por COVID-19 se basó en la actividad in vitro de Lopinavir contra el coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), ambos estrechamente relacionados con el SARS-CoV-2. Además, se demostró que el Lopinavir se une ávidamente al sitio activo de la proteasa principal SARS-CoV-2 (M^{Pro}). ^(9,12,13,14)

Dada la disponibilidad de Lopinavir-Ritonavir y la significativa experiencia en su uso en personas con VIH, se utilizó muy temprano en la pandemia de la COVID-19 para tratar a pacientes infectados con SARS-CoV-2⁽⁶⁾. Los investigadores en China han realizado un estudio aleatorizado de etiqueta abierta de Lopinavir-Ritonavir 400-100 mg dos veces al día durante 14 días frente a placebo para el tratamiento de 199 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. La variable principal en este estudio fue el tiempo de mejoría clínica; las variables secundarias incluyeron la mortalidad de 28 días y los niveles de ARN detectables durante el tratamiento. No hubo diferencias significativas en los resultados primarios o secundarios. ^(9,12,13,14)

Mecanismo de acción:

El Lopinavir-Ritonavir es un inhibidor de la proteasa del virus en dosis fijas que tiene actividad contra la proteasa principal SARS-CoV-2 (M^{Pro}). El sitio activo para SARS-CoV-

2M^{Pro} se encuentra en una hendidura de unión a sustratos entre los dominios I y II y la mayoría de los inhibidores de esta enzima se unen a esta región, incluyendo la Kaletra. Aunque el Ritonavir se desarrolló inicialmente como un inhibidor de la proteasa del VIH, ahora se utiliza casi exclusivamente a una dosis baja, funcionando como un refuerzo farmacocinético para aumentar los niveles de otros inhibidores de la proteasa del virus.⁽¹⁵⁾

Farmacocinética:

La biodisponibilidad oral del Lopinavir es del 70% y disminuye hasta el 30-40% en ayunas, por lo que se aconseja administrarlo con alimentos. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 98%. Se metaboliza mediante CYP3A4 y en menor grado por CYP2D6. El Ritonavir induce su propio metabolismo, por lo que el estado de equilibrio solo se alcanza tras 2 semanas de tratamiento. Su tiempo de vida media de 5-6 h permite su administración cada 12 h. Un 20% del fármaco se elimina de forma inalterada por las heces y menos del 3% por la orina. Posee mejor biodisponibilidad oral (60-70 %) y se une en proporción elevada a proteínas (98 %). Se distribuye bien al tejido linfóide, pero atraviesa mal la barrera hematoencefálica.⁽¹⁶⁾

Reacciones adversas:

Los eventos adversos más comunes informados con la co-formulación de Lopinavir/Ritonavir son especialmente al principio del tratamiento. Se han descrito molestias gastrointestinales, diarreas, náuseas, vómitos, cefalea, alteraciones del gusto y parestesias periorales. También se han observado elevaciones de las transaminasas y de los triglicéridos. En pacientes hemofílicos se han descrito episodios hemorrágicos espontáneos, alteraciones de la glucosa, ansiedad, aumento de la tensión arterial, hepatitis, erupciones cutáneas, pancreatitis, infección del tracto respiratorio superior y discrasias. No está claro si estos efectos secundarios se deben al Ritonavir, Lopinavir o a ambos.^(15,16,17,18)

Toxicidad:

La solución oral contiene un 42,4% de alcohol (v/v) y 15,5% de propilenglicol (p/v) como excipiente. Se deberá tener especial precaución si se realiza el tratamiento con esta,

debido a la posible toxicidad por propilenglicol. En esos casos se indicaría tratamiento sintomático y de sostén (Hidratación parenteral).⁽¹⁶⁾

Remdesivir:

El Remdesivir es un medicamento antiviral desarrollado por Gilead Sciences (Compañía Biotecnológica Estadounidense) en 2014 como un posible tratamiento para el virus hemorrágico del Ébola (EBV) y la infección por el virus de Marburg. Es un análogo de nucleótidos, específicamente un análogo de adenosina, evidenciado para tener actividad de amplio espectro contra los virus de ARN de una sola cadena. Según un artículo de investigación publicado el 13 de abril de 2020, por la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Alberta, los científicos han demostrado que el Remdesivir es altamente eficaz para detener el mecanismo de replicación del coronavirus que causa la COVID-19. El hallazgo sigue de cerca en la investigación que demuestra cómo el fármaco funcionó contra el virus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), un coronavirus relacionado.^(15,19,20)

Gilead comenzó las pruebas de laboratorio para el tratamiento de la COVID-19, utilizando el Remdesivir en enero de 2020. El 21 de enero de 2020, el Instituto Wuhan de Virología solicitó una patente de uso chino sobre el Remdesivir para el uso novedoso del tratamiento de la COVID-19. A finales de enero, se utilizó en un paciente estadounidense que había confirmado que tenía SARS-CoV-2 en Washington después de que progresara a neumonía. La condición del paciente mejoró y fue dado de alta, sin embargo no se pudo confirmar que el medicamento típicamente curó al paciente. ^(15,21)

El 20 de marzo de 2020, los Hospitales Universitarios con sede en Cleveland, Ohio, declararon que realizarían dos ensayos clínicos para probar la eficacia del Remdesivir contra la COVID-19. Los primeros resultados de los ensayos de fase III en Chicago indicaron que el Remdesivir puede ser beneficioso. Se observó mejoría clínica en 36 de los 53 pacientes tratados con el medicamento de uso compasivo. Se ha autorizado para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes (con edad por encima de 12 años y con un peso superior a los 40 kg) con neumonía y que requieran oxígeno

suplementario, aunque los estudios realizados de manera general no ofrecen resultados significativos sobre su eficacia. (15,21)

Mecanismo de acción:

El Remdesivir es semejante a un bloque de construcción de ARN y se convierte en una parte de la nueva cadena de ARN. Se observó que después de agregar este medicamento, la enzima polimerasa deja de agregar más subunidades de ARN, deteniendo la replicación del genoma. Estos mecanismos están vinculados a la capacidad del Remdesivir para metabolizar en una forma activa conocida como GS-441524, que es un análogo de nucleótido de adenosina que interfiere con la acción de la ARN polimerasa dependiente del ARN viral y evade la corrección por exoribonucleasa viral (ExoN). Esto disminuye la producción de ARN viral. (15,19)

Farmacocinética:

La farmacocinética de este medicamento solo se ha evaluado en adultos en varios ensayos de fase I hasta el momento. No se obtienen resultados de las diferencias farmacocinéticas basadas en el sexo, la raza y la edad, ni en pacientes con la COVID- 19. (15)

Reacciones adversas:

Es un medicamento con un perfil no bien caracterizado aún. La principal reacción adversa es la hipotensión infusional. Otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal). Se han reportado varios eventos adversos gastrointestinales y elevación de transaminasas. (12,15,19,20,22)

Toxicidad:

Se debe tener en cuenta el aclaramiento de creatinina $< 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (debido a que se formula con ciclodextrina como potenciador, que podría acumularse dando lugar a toxicidad. La mayoría de los estudios han excluido el uso del Remdesivir en energías al medicamento, Alanina Amino Transferasa (ALT) y/o Aspartato Amino Transferasa (AST) superior a 5 veces el límite, tasa estimada de filtración glomerular (eGFR) inferior a 30

ml/min o querequierediálisis y en el embarazo o lactancia. No existen evidencias de toxicidad de este medicamento durante la pandemia. En esos casos se indicaría tratamiento sintomático y de sostén (Hidratación parenteral).^(12,15)

Oseltamivir (Tamiflu):

Oseltamivir(Tamiflu) es un medicamento antiviral que pertenece al grupo antiviral llamado inhibidores de la neuraminidasa. Se utiliza junto con otros medicamentos en una serie de ensayos clínicos para pacientes con la COVID-19.Los ensayos están probando si el tratamiento a corto plazo con Tamiflu reducirá la duración de la enfermedad, las complicaciones y la tasa de muerte en estos pacientes. Se ha utilizado para tratar los virus de la gripe A y B y no está indicado para la prevención o tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, pero actualmente se encuentra en ensayos clínicos junto con otros tratamientos, para investigar si puede reducir la duración de la enfermedad, las complicaciones y la tasa de muerte en pacientes con la COVID-19. Los estudios también buscan efectos secundarios o cualquier problema inesperado que el medicamento pueda causar en pacientes con la enfermedad.^(19,23,24)

Mecanismo de acción:

Inhibe la liberación desde la célula huésped de los virus recién sintetizados, mediante la inhibición de la enzima (neuraminidasa), causando un cambio conformacional dentro del sitio activo de la enzima e inhibiendo su actividad. Conduce a la agregación viral en la superficie celular y reduce la propagación del virus dentro del tracto respiratorio.^(19,23,24)

Farmacocinética:

El Fosfato de Oseltamivir oral se absorbe rápidamente y se divide por las esterasas en el tracto gastrointestinal y en el hígado hasta la forma de carboxilato activo. Los alimentos no disminuyen la biodisponibilidad pero reducen el riesgo de intolerancia gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es superior al 80%. Tiene un [volumen de distribución](#) de 23-26 litros. Su [vida media](#) es de aproximadamente 1-3 horas y su metabolito de carboxilato activo tiene una vida media de 6-10 horas. Más del 90% de la dosis oral se elimina en la orina como metabolito activo. ^(15,16)

Reacciones adversas:

Se asocia con náuseas, molestias abdominales y con menos frecuencia vómitos. El evento adverso más común (>2%) es la diarrea. Se han producido reacciones de hipersensibilidad (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson y Eritema Multiforme). Se debe evitar el alcohol mientras se toma Tamiflu porque debilita el sistema inmunitario y puede exacerbar sus efectos secundarios. ^(16,22)

Toxicidad:

Hasta el momento, no se registraron casos de sobredosis. Se prevé que la sintomatología consistiría en náuseas o vómitos. En esos casos se indicaría tratamiento sintomático y de sostén (Hidratación parenteral). ^(16,19)

Conclusiones:

Los Antivirales más utilizados para el tratamiento de la COVID-19 fueron Lopinavir-Ritonavir, Remdesivir y Oseltamivir: De acuerdo con los ensayos Solidaridad estos fármacos no reducen la mortalidad en los enfermos de COVID-19 hospitalizados; no obstante, la comunidad científica continúa las investigaciones al respecto. Las reacciones adversas más frecuentes son las hepato-biliares y gastrointestinales; en la bibliografía consultada se evidenció la toxicidad de estos fármacos en otras enfermedades, no se constató suficiente evidencia sobre su toxicidad durante su administración a los pacientes con COVID-19.

Recomendaciones: Los autores del artículo le sugieren a los los médicos de asistencia, al personal de enfermería y a otros profesionales de salud reportar situaciones relacionadas con reacciones adversas, así como síntomas afines con la toxicidad de los antivirales. A la población no automedicarse, cumplir con todas las medidas preventivas y los protocolos establecidos para enfrentar la COVID-19.

Referencias Bibliográficas

1. Allendes M, Alvarez O, Arias M, Darlic M, Muñoz D, Flores N, QF Rubén Hernández, QF Paula Impellizzeri. Recomendaciones para el uso de terapias contra COVID-19. División de Farmacia Clínica. Sociedad chilena de Medicina Intensiva. Disponible en: https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/recomendaciones_terapias.pdf
2. Coronavirus, una historia en desarrollo. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 Feb [citado 2020 Nov 30]; 148(2): 143-144. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000200143&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000200143>.
3. Alves Cunha Ana Luisa, Quispe Cornejo Armin A, Ávila Hilari Adrián, Valdivia Cayoja Adolfo, Chino Mendoza Juan Manuel, Vera Carrasco Oscar. Breve historia y fisiopatología del covid-19. Cuad. - Hosp. Clín. [Internet]. 2020 Jul [citado 2020 Nov 30]; 61(1) : 130-143. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011&lng=es.
4. Palacios Cruz M, et al. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clin Esp. [Internet]. 2020. [citado 2020 Nov 30] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/340067958_COVID-19_una_emergencia_de_salud_publica_mundial
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32362390; PMCID: PMC7118652.
6. Huaroto F et al. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). *An. Fac. med.* [online]. 2020 [citado 2020 Nov 30]; 81(1): 71-79. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832020000100071&script=sci_arttext

- 7.** Gómez Tejeda Jairo Jesús, Dieguez Guach Ronny Alejandro, Pérez Abreu Manuel Ramón. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 2020 Nov 30] ; 19(Suppl 1): e3328. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400004&lng=es. Epub 10-Jun-2020.
- 8.** Moneriz Carlos, Castro-Salguedo Cristian. Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2020 Jun [citado 2020 Nov 30] ; 37(3): 205-215. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300205&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300205>.
- 9.** Ticona E, Saavedra C, Ticona C, Hidalgo A. COVID-19: En este momento podría ser útil el tratamiento antiviral en casos leves. An Fac med. 2020;81(1):87-91. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17685>.
- 10.** FDA [Internet]. Tamiflu (Oseltamivir phosphate) FDA label 2016 [Fecha de acceso: 26 de Agosto 2020]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- 11.** Ministerio de Salud Pública. Protocolo Nacional MINSAP vs COVID-19. La Habana: Ministerio de Salud Cuba; 2020 p. 103. Disponible en: Disponible en: <https://files.sld.cu/sars/files/2020/04/Protocolo-provisional-de-Cuba-vs-COVID-4abril2020.pdf>
- 12.** Universidad de Antioquia. Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos. Actualización 6 /abril 2020. Disponible en [:https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID1906abril2020.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID1906abril2020.pdf)
- 13.** Campos D. M. O., Oliveira C. B. S., Andrade J. M. A., Oliveira J. I. N.. Fighting COVID-19. Braz. J. Biol. [Internet]. 2020 Sep [cited 2020 Nov 30] ; 80(3): 698-701. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-

69842020000300698&Ing=en. Epub June 10, 2020. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.238155>.

- 14.**Huaroto F, Reyes N, Huamán K, Bonilla C, Curisinche-Rojas M, Carmona G, et al. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). An Facmed. 2020; 81(1):71-9. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17686>.
- 15.**Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. 9/07/ 2020. Disponible en: <https://www./tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
- 16.**Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica. 13ª ed. PDF. 1114p,1149-50p. Disponible en: <https://booksmedicos.org/goodman-gilman-las-bases-farmacologicas-de-la-terapeutica-13a-edicion/>
- 17.**Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. 28/03/2020. Disponible en: <https://www.tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>.
- 18.**Batista E. Lo Esencial en Farmacología. 4ª ed, 2013. 176-179p Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-lo-esencial-enfarmacologia>
- 19.**FDA. Remdesivir Fact Sheet Health Care Providers. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137566/download>
- 20.**Rang y Dale. Farmacología.8va Edición. Pdf. 647-651p. Disponible en: <https://qfuatlantico.blogspot.com/2015/02/farmacologia-6-edicion-rang-dale-pdf.html>
- 21.**Azevedo Thomás Cavalcanti Pires de, Azevedo Pedro Cavalcanti Pires de, Silveira Filho Robson Natario, Carvalho Arthur Ricardo Vilar Scavuzzi de, Cezarotti Filho Murilo Lobo, Barbosa Fabiano Timbó et al . Use of remdesivir for patients with Covid-19: a review article. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2020 June [cited 2020 Nov 30] ; 66(6): 838-841. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-

42302020000600838&lng=en. Epub July 20, 2020. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.838>.

22.Herrera-Lasso Regás V, Dordal Culla MT, Leonart Bellfill R. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Jul 9]. *Med Clin (Barc)*. 2020;S0025-7753(20)30442-5. doi:10.1016/j.medcli.2020.06.019

23.Falavigna Maicon, Colpani Verônica, Stein Cinara, Azevedo Luciano Cesar Pontes, Bagattini Angela Maria, Brito Gabriela Vilela de et al . Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Rev. bras. ter. intensiva* [Internet]. 2020 Jun [citado 2020 Nov 30] ; 32(2): 166-196. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2020000200166&lng=pt. Epub 13-Jul-2020. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200039>.

24.Benavides-Cordoba Vicente. Reposicionamiento de medicamentos para COVID-19. *Colomb. Med.* [Internet]. 2020 June [cited 2020 Nov 30]; 51(2): e4279. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342020000200002&lng=en. Epub May 07, 2020. <http://dx.doi.org/10.25100/cm.v51i2.4279>.

Recibido: 30/11/2020

Aceptado: 03/12/2020

Disponible en Retel / nº63 [Diciembre 20 -]

URL: <https://www.sertox.com.ar/es/consideraciones-farmacologicas-y-toxicologicas-sobre-los-principales-antivirales-utilizados-en-el-tratamiento-de-la-covid-19/>