



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



REVISIÓN

Fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de la COVID-19 en Atención Primaria



L. García-Matarín^a, S. Velilla-Zancada^b, E. Trillo-Calvo^c, F. Molina-Escribano^d y A. Serrano-Cumplido^{e,*}

^a Médico de familia, Centro de Salud Aguadulce Sur, Almería, Servicio Andaluz de Salud, España

^b Médico de familia, Centro de Salud Joaquín Elizalde, Logroño, Servicio Riojano de Salud, España

^c Médico de familia, Centro de Salud Campo de Belchite, Zaragoza, Servicio Aragonés de Salud, España

^d Médico de familia, Centro de Salud de Sisante, Cuenca, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, España

^e Médico jubilado, Getxo, Bizkaia, España

Recibido el 14 de mayo de 2021; aceptado el 22 de junio de 2021

Disponible en Internet el 28 de julio de 2021

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Leve-moderado;
Tratamiento;
Fármacos anti-COVID

Resumen Las consecuencias de la pandemia por el SARS-CoV-2 han desbordado cualquier previsión realizada. Hoy sabemos que el nivel de gravedad de la infección en sus fases iniciales se va a corresponder con la evolución y la presencia de secuelas en el futuro. No existen tratamientos específicos que hayan demostrado evidencia suficiente que permita su recomendación, especialmente en las fases leves-moderadas de la enfermedad. La vacunación anti-COVID está demostrando claros beneficios, tanto en la prevención de la enfermedad como en la evolución de la misma, con la consiguiente mejoría en las cifras de afectados por la pandemia. A pesar de ello, el número de nuevos contagios persiste en cifras inaceptables. Se ha propuesto el uso de distintos fármacos utilizados en otras indicaciones como posibles tratamientos beneficiosos para la COVID-19 que, en caso de utilizarse, se prescribirán de forma individualizada atendiendo a las características y la situación del paciente, a la fase evolutiva de la enfermedad, así como a las limitaciones propias de la falta de evidencia en su administración. © 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
Mild-moderate;
Treatment;
Anti-COVID drugs

Potentially useful drugs in the treatment of COVID-19 in Primary Care

Abstract The consequences of the SARS-CoV-2 pandemic have exceeded any forecast made. Today we know that the level of severity of the infection in its initial stages will correspond to the evolution and the presence of sequelae in the future. There are no specific treatments

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adal1953@hotmail.com (A. Serrano-Cumplido).

that have shown sufficient evidence to allow their recommendation, especially in the mild-moderate stages of the disease. The anti-Covid vaccination is showing clear benefits, both in the prevention of the disease and in its evolution, with the consequent improvement in the numbers of those affected by the pandemic. The use of different drugs used in other indications has been proposed as possible beneficial treatments for COVID-19 that, if used, will be prescribed individually taking into account the characteristics and situation of the patient, the evolutionary phase of the disease as well as well as the limitations of the lack of evidence in its administration.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección por el SARS-CoV-2 a nivel comunitario ha desbordado cualquier previsión que se pudiera haber realizado, adquiriendo el grado de pandemia y afectando, por ahora, a 160.558.815 personas (a 13 de mayo del 2021) a nivel mundial¹. Este proceso de expansión se ha venido desarrollando de manera continua, salpicado por diferentes oleadas que han sido responsables de incrementos bruscos de nuevos casos y, por lo tanto, del número de hospitalizaciones y muertes. Estas oleadas se han relacionado con la relajación, por parte de la población, de las medidas de protección que habían demostrado su eficacia frente a los contagios (uso de mascarilla, distancia social de > 2 m, lavado frecuente de manos, minimizar las aglomeraciones y facilitar la ventilación de los espacios cerrados) y con la presencia de nuevas variantes del virus que muestran mayor contagiosidad, virulencia y cierta resistencia frente a la inmunidad celular o a los anticuerpos empleados en el tratamiento de la COVID-19².

La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es la prueba de elección para detectar la presencia del SARS-CoV-2, debido a su alta sensibilidad y especificidad, por lo que es preciso realizarla tanto en el sujeto con sospecha de infección como, en el caso de resultar positiva, en sus contactos. La respuesta inmunitaria generada por la infección varía en función de la severidad de la enfermedad, persistiendo los títulos de IgG anti-RBD al menos durante los 12 meses siguientes a la infección^{3,4}.

Las formas más frecuentes de presentación de la COVID-19 son las asintomáticas o leves-moderadas (81%), sin que suelen precisar de ingreso hospitalario. Sin embargo, el 19% restante evolucionara a formas graves-críticas (14% graves y 5% críticos)⁵. Puesto que la enfermedad puede sufrir un abrupto agravamiento durante su evolución, es preciso realizar una vigilancia estricta de los pacientes, especialmente en la fase moderada de la misma.

Aunque se disponen de pocos registros sobre las manifestaciones iniciales de las formas sintomáticas de la COVID-19, su inicio suele presentarse con síntomas inespecíficos de escasa intensidad y, por lo tanto, poco útiles en predecir la futura evolución de la enfermedad. Sí disponemos de

registros sobre los síntomas que con mayor frecuencia presentan los pacientes que acuden a las urgencias hospitalarias, entre los que destacamos: fiebre (85,2% de los pacientes), tos (76,5%), disnea (57,6%) o astenia (47,5%)⁶, pudiendo variar la aparición de anosmia entre el 5 y el 85% de los pacientes y las alteraciones del gusto hasta en el 88%⁷. Todos estos síntomas pueden reflejar los motivos por los que el paciente decidió acudir al hospital y no tanto la constelación de síntomas que pudieran estar presentes en la primera fase de la enfermedad.

La lucha contra la pandemia se centra en alcanzar la suficiente cobertura de población vacunada contra la COVID-19. Disponemos de datos que muestran claros beneficios tanto en los sujetos vacunados como en sus conciudadanos aún pendientes de vacunar, a pesar de lo cual, la incidencia de nuevos casos persiste en niveles inaceptables. A pesar de ello, es necesario seguir incidiendo sobre la contagiosidad comunitaria de la infección y abordar precozmente a los pacientes infectados de forma individualizada para disminuir los ingresos hospitalarios, minimizar las complicaciones y sus secuelas, evitar los contagios y la perpetuación de la pandemia.

Sin embargo, tras un año de pandemia, no existen tratamientos específicos que hayan sido suficientemente contrastados en el abordaje adecuado de estos pacientes. Se han ido proponiendo y reutilizando fármacos o combinaciones de fármacos utilizados para otras indicaciones, algunos de los cuales han demostrado ciertos beneficios (caso del tocilizumab y de la dexametasona), mientras que otros no han demostrado eficacia alguna (caso de la hidroxiquina o del lopinavir-ritonavir). Además, la mayoría de los ensayos con fármacos se han realizado en pacientes en situaciones graves o críticas que habían sido hospitalizados por COVID-19, generalmente iniciando el tratamiento a los 3-10,4 días tras el inicio de los síntomas. En consecuencia, aún no se han resuelto las dudas sobre el tratamiento adecuado, si es que existe, en las fases leves/moderadas de la COVID-19 ni, por lo tanto, si lograremos disminuir los ingresos hospitalarios, ralentizar o frenar la progresión a fases avanzadas de la enfermedad o si el tratamiento precoz disminuirá el periodo de contagiosidad de los pacientes.

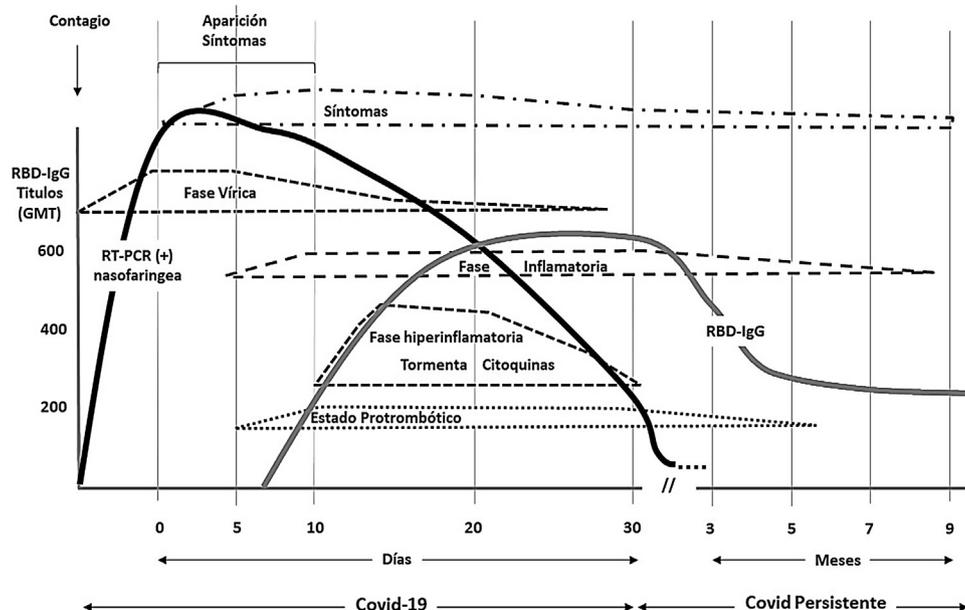


Figura 1 Representación temporal de las fases fisiopatológicas de la COVID-19. Representación temporal de las diferentes fases identificadas en la fisiopatología de la COVID-19: fase vírica, inflamatoria e hiperinflamatoria, junto a la tormenta de citocinas y un estado protrombótico que se imbrica con un estado de hiperactividad plaquetaria. La fase inflamatoria y el estado protrombótico pueden prolongarse durante la COVID persistente, pudiendo persistir los síntomas durante más de 8 meses. Se representan el comportamiento de las positividades en la RT-PCR y de la IgG anti-RBD, representándose los títulos (GMT) de la IgG anti-RBD en el eje vertical.

Confeccionada a partir de Chang et al.⁸, Hojyo et al.⁹, Townsend et al.¹⁰, Chioh et al.¹¹, Havervall et al.¹² y Nugent et al.¹³.

Fases evolutivas de la infección por SARS-CoV-2

La COVID-19 puede ir concatenando diferentes fases evolutivas que, superponiéndose entre ellas, pueden agravar la situación clínica del paciente (fig. 1). Tras un periodo de incubación (mediana) de unos 5,1 días (IC del 95%, 4,5-5,8) puede originarse una primera fase de manifestaciones clínicas de origen viral que suele durar unos 5 días y que puede agravar la situación del paciente cuando la persistencia del virus se prolonga durante más de 16 días⁸. Tras esta fase, o superpuesta a la misma, puede surgir una segunda fase con manifestaciones de base inflamatoria que alcanzaría aproximadamente hasta el día 10 desde el inicio de los síntomas y que, si no se modula de forma adecuada o no alcanza sus objetivos, puede ir seguida de una tercera fase de hiperinflamación complementada por la denominada «tormenta de citocinas»⁹, con el consiguiente deterioro multiorgánico y el peor pronóstico en la evolución del paciente. A todo ello habrá que añadir que hasta el 20-30% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan fenómenos trombóticos en relación con los estados inflamatorios, lo que oscurece aún más el pronóstico. La aparición de estos fenómenos trombóticos puede persistir durante más de 4 meses tras el alta hospitalaria como consecuencia del estado inflamatorio persistente¹⁰, de la disfunción endotelial mantenida que se refleja por el aumento de las células endoteliales circulantes, de la persistencia de la liberación de citocinas y de la prolongación de la hiperactividad del sistema inmunitario¹¹. Este estado, cuando se prolonga durante más de 4 semanas, puede concretarse en una cuarta fase que se ha denominado

COVID persistente o síndrome post-COVID y que será preciso diferenciar de la simple presencia de síntomas que de forma autolimitada persisten tras la hospitalización (secuelas tras la fase aguda, diferente del concepto COVID persistente). Esta fase post-COVID puede mantenerse durante más de 8 meses, se acompaña de secuelas que asientan en diferentes órganos y se puede manifestar por diferentes síntomas que pueden complicar la evolución del paciente y conducir al reingreso hospitalario por complicaciones de la COVID-19, al fallecimiento por agravamiento de comorbilidades previas o, incluso, al deterioro del filtrado glomerular independiente de la existencia o no de daño renal previo^{12,13}.

Puesto que el comportamiento de la enfermedad en su fase aguda influye en la persistencia de secuelas, parece lógico pensar que la introducción temprana y diligente del tratamiento adecuado, en función de la fase evolutiva de la enfermedad, pudiera mejorar la eficacia del tratamiento.

Tratamientos testados que pudieran tener cierto valor en pacientes diagnosticados de COVID-19 leve/moderada

Tras más de un año de pandemia, las recomendaciones para el abordaje de los pacientes con sintomatología leve/moderada se limitan al aislamiento del caso y al empleo de tratamiento sintomático (antipiréticos), además de detectar los signos y síntomas que indican el agravamiento y la necesidad de ingreso hospitalario. Ello origina cierto grado de inseguridad en el paciente y de incertidumbre en el personal sanitario.

La problemática desencadenada durante la pandemia, el desconocimiento de la enfermedad y la saturación hospitalaria provocada han ido sugiriendo el empleo de fármacos que, sin la suficiente evidencia contrastada en el tratamiento de la COVID-19 en sus fases iniciales, pudieran tener algún beneficio fundamentado en sus mecanismos de acción.

Existen fármacos en desarrollo, como el PF-07321332, un inhibidor de la proteasa, que administrado por vía oral pudiera emplearse en fases pre-hospitalarias (Study of PF-07327332 in healthy participants. ClinicalTrials.gov Identifier NCT04756531. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04756531>), aunque sus beneficios clínicos están aún por demostrar.

A continuación describimos aquellos fármacos ya disponibles en atención primaria (AP) junto a alguno en fase avanzada de investigación, de los que quizás lleguemos a conocer su posible utilidad en las fases iniciales de la COVID-19 (tabla 1).

Antivirales

Al inicio de la pandemia en Wuhan, se incluyeron fármacos antivirales en el tratamiento de los pacientes ingresados por COVID-19. Estos fármacos habían demostrado beneficio en otras indicaciones y, de forma empírica o por su eficacia demostrada *in vitro* contra el SARS-CoV-2, se incluyeron en el tratamiento ante la esperanza de un posible beneficio, aunque no se disponía de la suficiente evidencia en el tratamiento de la COVID-19.

Hidroxicloroquina: efecto inhibitor frente a ciertos virus mediante la modificación del pH endosomal, además de un efecto antiinflamatorio¹⁴ e inhibidor del SARS-CoV-2 *in vitro*¹⁵. Las primeras descripciones de series de casos mostraron resultados dispares^{16,17}. Un estudio aleatorizado, como el RECOVERY, que analizaba los posibles beneficios del uso de ciertos fármacos en pacientes hospitalizados por COVID-19, no encontró beneficio con el uso de hidroxicloroquina en la mortalidad a 28 días (RR 1,09; IC del 95%, 0,97-1,23; $p=0,15$)¹⁸. Este beneficio tampoco se encontró en pacientes hospitalizados que precisaban oxígeno. En cambio, un análisis realizado en Brasil que incluyó a 717 pacientes diagnosticados de COVID-19 mostró que su empleo en las primeras fases de la enfermedad disminuía el riesgo de ingreso hospitalario tanto en tratamiento único (OR 0,45 [0,25-0,80]) como asociada a prednisona (OR 0,40 [0,21-0,75])¹⁹. Sin embargo, metaanálisis recientemente publicados sobre el uso profiláctico de hidroxicloroquina, en pre o postexposición al SARS-CoV-2, no apoyaría su uso²⁰.

Oseltamivir: inhibidor competitivo de la neuraminidasa. Se empleó ampliamente en el inicio de la pandemia prescribiéndolos, junto a antibióticos y corticoides, hasta en el 89,9% de los pacientes ingresados por COVID-19 en algunos hospitales de China, sin que de estos datos podamos extraer conclusiones sobre su eficacia. Un estudio realizado en Brasil no observó descensos de las hospitalizaciones cuando se empleó en fases tempranas de la enfermedad¹⁹. Posteriormente, se concluyó que el oseltamivir no era apropiado para el tratamiento de la COVID-19 al no haberse encontrado puntos similares a la neuraminidasa en la proteína S del SARS-CoV-2, ni haber conseguido uniones en simulaciones moleculares, ni haber encontrado datos

de eficacia al revisar series publicadas de pacientes con COVID-19²¹.

Faripavir: inhibidor selectivo de la ARN polimerasa, aprobado en Japón para el tratamiento de la influenza. Un reciente metaanálisis, con 827 pacientes incluidos, mostró que el uso de faripavir disminuía la mortalidad (RR=0,70 [0,26-1,28]; $p=0,664$), mejoraba el aclaramiento viral (RR=1,11 [0,98-1,25]; $p=0,094$), disminuía la necesidad de oxígeno suplementario (RR 0,93 [0,67-1,28]; $p=0,664$) y mayor número de pacientes no tratados con faripavir precisaron traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (RR 1,13 [0,49-2,59]; $p=0,759$), aunque ninguno de estos resultados presentó significación estadística²². Faripavir acortó significativamente el tiempo transcurrido hasta la disminución de la fiebre y la supresión de la tos, pero sin diferencias en la mejoría clínica a los 7 días al compararlo con Arbidol® (Pharmstandard, Moscú, Rusia). Recientemente, se ha desarrollado un derivado del faripavir, el avifavir, que aprobado en Rusia y exportado a diferentes países, no se han publicado suficientes datos y han sido muy criticados.

Arbidol® (umifenovir): impide la trimerización de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 inhibiendo su adhesión a la célula del huésped. En un estudio se aleatorizó a 100 pacientes hospitalizados por COVID-19, a 2 grupos: 1) hidroxicloroquina 400 mg el primer día seguido de 400 mg de lopinavir/ritonavir 2 veces al día, o 2) hidroxicloroquina 400 mg 2 veces el primer día seguido de Arbidol® 200 mg (cápsulas de 100 mg) 3 veces al día, prolongándose los tratamientos entre 7 y 14 días según la severidad de la enfermedad. El empleo de Arbidol® disminuyó los días de estancia en el hospital (7,2 vs. 9,6 días; $p=0,02$) y mejoró la saturación periférica de oxígeno (SpO₂) a los 7 días (94% vs. 92%; $p=0,02$)²³. Comercializado en Rusia y China, su eficacia en la COVID-19 ha sido puesta en duda.

Molnuparivir: potente análogo del ribonucleótido que inhibe la replicación de virus ARN. Estudios realizados en hurones demostraron disminuciones de la carga viral y la transmisibilidad del SARS-CoV-2²⁴, siendo eficaz en la profilaxis, el tratamiento y la expansión de la infección. Aún está en desarrollo el estudio MOVE-OUT que analizará los beneficios del empleo de molnuparivir en fases tempranas de la COVID-19 en pacientes no hospitalizados. Se han notificado, en rueda de prensa, algunos de los datos preliminares sobre 182 pacientes. El 72% de los pacientes presentaban virus viable en muestras nasofaríngeas al inicio del estudio, reduciéndose al 0% (0/47) en los tratados con molnuparivir frente al 24% (6/25) en el grupo placebo cuando se intentó cultivar el virus en muestras nasofaríngeas al 5.º día posttratamiento. Una nueva nota de prensa recientemente publicada pone de manifiesto la falta de beneficio mostrado por el molnuparivir en el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 (estudio MOVE-IN), probablemente en relación con la tardanza del inicio del tratamiento, mientras que se reafirman los beneficios de su uso en el estudio MOVE-OUT, mostrando disminuciones en mortalidad y hospitalizaciones, aunque estos datos aún no se han analizado. Los mejores resultados se obtienen con dosis de 800 mg (administrados oralmente cada 12 h durante 5 días) frente a los 200 o 400 mg, y cuando el tratamiento se inicia en los primeros 5 días tras el inicio de la enfermedad, mostrando similar seguridad que el placebo (efectos adversos del 6,2% [14/225] en el grupo

Tabla 1 Fármacos de posible uso en AP y aún no desechados en el tratamiento de la COVID-19^a

Fármaco	Dosis empleadas en estudios ^b	Mecanismos sugeridos frente al SARS-CoV-2	Evidencia ^c	Uso esperado futuro ^d
Cotrimoxazol	Trimetoprima 160 mg + sulfametoxazol 800 mg Vía oral/8 h durante 7-10 días	Reduce la inflamación, la tormenta de citocinas, la movilidad de los neutrófilos, la formación de las trampas de neutrófilos extracelulares	2	↔
Molnuparivir	800 mg/12 h por vía oral durante 5 días	Análogo del ribonucleótido; inhibe la replicación de virus ARN	¿?	↑
Montelukast	10 mg/día, por vía oral, durante 28 días	Antagoniza los receptores de leucotrienos, la cascada inflamatoria y la inflamación vascular; propiedades antioxidantes y antifibróticas; limita la tormenta de citocinas	3	↑
Melatonina	10 mg/8 h durante 14 días	Pudiera prevenir la fibrosis	3	↔
Colchicina	0,5 mg/12 h durante 3 días seguidos de una dosis de 0,5 mg/día durante 27 días	Reduce secreción de citocinas; actúa sobre monocitos y macrófagos; disminuye el rodamiento y la adhesión de los neutrófilos al endotelio y su trans migración extravascular; inhibe leucotrieno B4; efecto antitrombótico y antifibrótico; inhibe agregación plaquetaria. Inhibe la entrada de calcio a las células	1	↑
Antihistamínicos	Durante 1 mes: cetiricina/loratadina o ebastina 10 mg/12 h o 2 mg/12 h Dexclorfeniramina	Modula la inflamación; reduce la liberación de citocinas. Bloquea la entrada del virus mediante su unión a los receptores ACE2 y Sigma-1	3	↑

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Dosis empleadas en estudios ^b	Mecanismos sugeridos frente al SARS-CoV-2	Evidencia ^c	Uso esperado futuro ^d
Corticoides	Dexametasona 6 mg/día durante un máximo de 10 días Budesonida nasal: 2 inhalaciones (400 µg cada una)/12 h hasta la resolución de los síntomas	Reducen citocinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión celular; el reclutamiento de monocitos y macrófagos pero no de neutrófilos. Inhiben la liberación de histamina; la producción de prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas; inmunosuprime la proliferación de linfocitos B y T e inhibe la función de linfocitos; a dosis altas, reduce los niveles del complemento		
Tiotropio	10 µg/24 h	Reduce las expresiones de IL-1β, IL-6, IL-8, RELA, NFKβ-1 y TNF		
Heparina	No diferencias entre dosis terapéuticas y las profilácticas	Debilita la inflamación a nivel vascular y en vías aéreas; previene la adhesión/influjo celular en áreas afectadas; impide/dificulta la entrada del SARS-CoV-2 en el alvéolo		
Ácido acetilsalicílico	81 mg/día durante 6 días (3-12)	Efectos antivirales, antiinflamatorios y antitrombóticos		
Vitamina D ₃	Calcifediol 0,532 mg el primer día; 0,266 mg los días 3 y 7 seguidos de 0,266 mg semanales hasta recibir el alta	Disminuye la tormenta de citocinas y quimiocinas; regula el sistema renina angiotensina; modula la actividad de los neutrófilos; mantiene la integridad del epitelio pulmonar; efecto antitrombótico y modulador del sistema inmune		

^a Se han incluido aquellos fármacos de los que existen datos publicados o estudios en desarrollo.

^b Las dosis son las que se han empleado en los estudios publicados o en desarrollo.

^c La evidencia disponible es escasa y pobre. 1: ensayo clínico; 2: estudio de cohortes o caso-control; 3: estudios no analíticos (informes de casos y series de casos).

^d El uso esperado en el futuro es la simple opinión de los autores.

Confeccionada a partir de Choudhari et al.²⁶, Barré et al.³⁰, Shneider et al.³², Reyes et al.³⁵, Eldanatory et al.⁴³, Reznikov et al.⁴⁴, Ge et al.⁴⁵, Solinas et al.⁴⁹, Kang et al.⁵⁴, Boixeda et al.⁵⁵, Hippensteel et al.⁵⁶, Tandon et al.⁵⁷, Bianconi et al.⁶⁰, Quesada-Gomez et al.⁶³, Martens et al.⁶⁴ y Gila et al.⁶⁵.

molnuparivir vs. 6,8% [5/74] en el grupo placebo). Es preciso esperar a la publicación de los resultados definitivos.

Clofazimina: fármaco utilizado en el tratamiento de ciertos tipos de lepra y en infecciones por micobacterias atípicas en el contexto del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Experimentalmente, en cultivos celulares y en estudios en hámster, ha mostrado su capacidad para inhibir la fusión del virus (SARS-CoV-2 y MERS-CoV) a la célula del huésped mediada por la proteína de la espícula del virus y la actividad de la helicasa. Utilizada tanto en forma profiláctica como terapéutica en hámster, su administración reducía significativamente la carga viral en el pulmón y la siembra del virus en heces, minimizaba la afectación pulmonar (reduciendo las placas de neutrófilos y las lesiones pulmonares), mitigaba la inflamación asociada con la infección (reduciendo los niveles de IL-6), sin que provocase una respuesta indebida de la inmunidad del huésped²⁵. Es preciso investigar su verdadera utilidad clínica frente al SARS-CoV-2, aunque sin duda será preciso utilizarla de manera precoz.

Cotrimoxazol

Además de su efecto bactericida, antifúngico y antiprotozoario, dispone de efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, reduciendo los niveles de la proteína C reactiva (PCR) y de la IL-6²⁶. Reduce la movilidad de los neutrófilos (bloquea los receptores de formilo) disminuyendo la formación de las trampas de neutrófilos extracelulares, a la vez que el sulfametoxazol inhibe la activación de los neutrófilos. Un estudio retrospectivo realizado en India incluyó a 151 pacientes diagnosticados de COVID-19 en situación crítica, a los que añadieron cotrimoxazol al tratamiento estándar (160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol, por vía oral/8 h, durante 7-10 días). El cotrimoxazol mostró beneficios a los 7 días de iniciar el tratamiento, disminuyendo el porcentaje de fallecimientos (13% vs. 40%), de ventilación mecánica (15% vs. 42%), estancia en la UCI (6 ± 4 vs. 11 ± 7 días), estancia hospitalaria (11 ± 4 vs. 15 ± 5 días) y clara mejoría de la inflamación reflejada en los niveles de la PCR (38 ± 42 vs. 62 ± 46 mg/l)²⁷. Hay que considerar que en el grupo tratado con cotrimoxazol eran menos frecuente los antecedentes de diabetes (39% vs. 60%) y de enfermedad renal crónica (2,7% vs. 18%) en comparación con el grupo control. Otra publicación refiere el tratamiento de 14 pacientes diagnosticados de COVID-19 (con fiebre, más de 30 respiraciones/minuto, distrés respiratorio severo o $SpO_2 \leq 93\%$), que fueron supervisados telemáticamente desde su domicilio y tratados con cotrimoxazol (160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol por vía oral/12 h durante 7-10 días) y azitromicina (500 mg/24 h). Solo uno de los pacientes precisó ingreso hospitalario (estancia de 2 días); 8 pacientes precisaron oxigenoterapia durante < 5 días, mientras que un paciente la precisó durante 6 días y 2 durante 8 días. Todos los pacientes se recuperaron, presentando mejoría significativa en las imágenes radiológicas entre la primera y segunda semanas²⁸. Todos estos datos hay que tomarlos con precaución a la espera de obtener la evidencia necesaria generada en ensayos bien diseñados.

Vitamina B6

Son varios los mecanismos relacionados con la suplementación de vitamina B6 y su posible capacidad de contrarrestar las alteraciones provocadas por la infección del SARS-CoV-2 y la evolución de la COVID-19²⁹. Entre ellos se encuentran: supresión de la IL-6 e incremento del recuento de leucocitos

en pacientes con enfermedades crónicas; actividad antioxidante y antiinflamatoria; regula la entrada de calcio a las células mejorando la hipertensión y la disfuncionalidad cardiaca; atenúa la agregación plaquetaria; reduce la incidencia de diabetes y sus complicaciones (su deficiencia se asocia con la disfunción de insulina-glucagón, la tolerancia a la glucosa y la degeneración de las células β); previene las infecciones virales; mejora la respuesta inmunitaria; reduce la producción de IL-1 β y las especies de oxígeno reactivo, reduciendo, por tanto, la hiperinflamación; tiene efecto antioxidante y antiinflamatorio de bajo nivel, como también inhibe de la formación de los productos finales de glicación avanzada. En la actualidad, no existen ensayos publicados que refrenden su utilidad en el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

Montelukast

El montelukast se comporta como un antagonista de los receptores de leucotrienos capaz de bloquear el efecto de los cisteinil leucotrienos en las vías aéreas. Este fármaco se usa típicamente para el asma, contando con la indicación para el tratamiento del asma persistente leve a moderada y de la rinitis alérgica, y se ha propuesto como tratamiento adyuvante de la COVID-19 por su buen perfil de seguridad.

Se han revisado los posibles mecanismos de acción que pudieran beneficiar al paciente en cualquiera de las fases de la COVID-19³⁰. Entre ellos se encuentran: 1) efecto antiviral, ya que se ha observado que inhibe la replicación viral del virus de la hepatitis C, la expresión del genoma viral del virus influenza A o también actúa mediante la inactivación irreversible y precoz del virus zika; 2) antagoniza la cascada inflamatoria inducida por angiotensina II en las células musculares lisas; 3) previene alteraciones neurológicas; 4) mejora la inflamación vascular aterogénica en presencia de placas de aterosclerosis; 5) limita los fenómenos de isquemia/reperfusión en paciente con enfermedad ateromatosa severa; 6) mejora los síntomas respiratorios; 7) limita la tormenta de citosinas; 8) mitiga el síndrome de distrés respiratorio agudo; 9) presenta propiedades antioxidantes, y 10) tiene propiedades antifibróticas.

En la actualidad hay pocos datos disponibles del beneficio de este tratamiento en los pacientes con COVID-19. Se ha analizado en pacientes que tomaban previamente este fármaco por asma severa y, también, en sujetos que sin indicación previa se les prescribió durante 3 días tras el ingreso por COVID-19. En ambos casos se ha afirmado que estos pacientes evolucionan mejor tras la infección por el SARS-CoV-2 y que tienen menor probabilidad de infectarse³¹. La principal limitación de los estudios es el pequeño tamaño muestral.

Se están llevando a cabo estudios que nos permitirán valorar la utilidad del montelukast tanto en la fase aguda, valorando su eficacia en reducir la severidad de los síntomas, como en la fase crónica en la mejoría de las secuelas post-COVID. Los resultados parecen ser esperanzadores, aunque aún no publicados.

Melatonina

Conocida como la hormona del sueño, una de sus misiones principales es regular los ritmos circadianos. Sin embargo, esta molécula arroja beneficios mucho más amplios, cumpliendo infinidad de funciones, tanto a nivel sistémico como a nivel celular. Las infecciones virales, como es el caso de la COVID-19, aumentan el estrés oxidativo y desencadenan

una cascada inflamatoria peligrosa³², conduciendo a lesiones pulmonares agudas y síndrome de dificultad respiratoria aguda. De hecho, la fibrosis puede ser la complicación más peligrosa tras la infección por la COVID-19 y en este sentido varios estudios arrojan datos esperanzadores de que la melatonina pudiese prevenir esta fibrosis. Por tanto, la melatonina se está evaluando como parte de la terapia contra el COVID-19³³, dado su accesibilidad, bajo coste y alto perfil de seguridad³⁴.

Colchicina

La colchicina se ha erigido como un posible fármaco en el tratamiento de la COVID-19 debido a sus mecanismos de acción ampliamente conocidos. Entre ellos se encuentran la capacidad de actuar sobre los monocitos y los macrófagos, siendo los monocitos más sensibles a su acción. Disminuye la movilidad de las moléculas de adhesión en las superficies celulares, así como el rodamiento y la adhesión de los neutrófilos en el endotelio, disminuyendo la transmigración extravascular de los mismos. Estos efectos son parcialmente debidos a la inhibición de quimioatrayentes como el leucotrieno B4 y al inhibir la entrada de calcio a las células. También interviene en el complejo inflamatorio NLRP-3 reduciendo la secreción de citocinas como la IL-1 β y la IL-18, lo que disminuye la severidad del daño miocárdico en los infartos de miocardio, además de inhibir la IL-6. La colchicina inhibe la agregación plaquetaria, tanto entre ellas como con los neutrófilos, tiene un efecto antitrombótico y, por otro lado, presenta un efecto antifibrótico a través de sus acciones sobre la IL-17 y las vías relacionadas con la renina³⁵.

En un hospital de la Lombardía italiana, y diseñado para probar el concepto de la utilidad de la colchicina en pacientes hospitalizados con COVID-19, se añadió colchicina al tratamiento estándar en 122 pacientes ingresados consecutivamente por COVID-19, utilizando la dosis de 1 mg/día (que hubo que disminuir a 0,5 mg/día en 9 pacientes por la intensidad de la diarrea provocada). Los resultados se compararon con un grupo de 140 pacientes ingresados por COVID-19 previamente al inicio del estudio y que no fueron tratados con colchicina. La tasa de supervivencia a los 21 días de seguimiento fue del 84,2% (SE = 3,3%) entre los tratados con colchicina y del 63,6% (SR = 4,1%) entre los sometidos exclusivamente al tratamiento estándar, sin que la toma o no de dexametasona mostrara diferencias entre los tratados con colchicina. El análisis de regresión mostró un claro beneficio del empleo de colchicina en estos pacientes (HR 0,151; IC del 95%, 0,062-0,368; $p < 0,0001$)³⁶. Posteriormente, se ha publicado un estudio aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 4.488 pacientes (2.235 al grupo colchicina y 2.253 al grupo placebo) diagnosticados de COVID-19 que no habían sido hospitalizados (Estudio COLCORONA). La colchicina se prescribió a una dosis de 0,5 mg/12 h durante 3 días seguidos de una dosis de 0,5 mg/día durante 27 días comparándola a placebo durante 30 días. El objetivo primario (muerte u hospitalización) en los 4.159 pacientes con RT-PCR positiva se vio disminuido en los pacientes tratados con colchicina (OR 0,75 [0,57-0,99]; $p = 0,04$), mostrando beneficios al analizar las hospitalizaciones (OR 0,75 [0,57-0,99]) pero sin diferencias estadísticamente significativas cuando analizaron las muertes (OR 0,56 [0,19-1,66]) o la necesidad de ventilación

mecánica (OR 0,50 [0,23-1,07])³⁷. En este último estudio, la aparición de efectos secundarios fue menor en los tratados con colchicina respecto al grupo placebo (4,9% vs. 6,3%; $p = 0,05$), siendo la diarrea el más frecuente entre los que tomaron colchicina (13,7% vs. 7,3% en el grupo placebo; $p < 0,0001$), mientras que la presencia de neumonía fue menos frecuente en el grupo colchicina que en el placebo (2,9% vs. 4,1%; $p = 0,02$).

Azitromicina

Es un antibiótico del grupo de los macrólidos con conocidas propiedades antibacterianas, antivirales y antiinflamatorias. Es un fármaco ampliamente utilizado debido a su gran disponibilidad, buen perfil de seguridad, buena tolerancia y bajo coste. Se utilizó previamente en el tratamiento del SARS-CoV y el MERS-CoV graves, por lo que actualmente se ha estudiado como posible opción terapéutica para la COVID-19, tanto en una fase inicial (propiedades antivirales) como en una fase más tardía (infecciones bacterianas secundarias). Pero además sus propiedades antiinflamatorias (supresión de citosinas proinflamatorias, IL-6 entre otras) podrían resultar beneficiosas para evitar o reducir la progresión de la enfermedad a un estadio más grave³⁸. En esta línea, el uso precoz de la asociación azitromicina con antihistamínicos³⁹ o con otros fármacos en AP podría reducir la progresión y la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, numerosos estudios han hecho una llamada de atención sobre su uso inadecuado (en ausencia de indicación antimicrobiana), ya que conduce a una mayor resistencia a antibióticos^{40,41}, ni en monoterapia ni en asociación con hidroxiquina, que además puede asociarse a un aumento significativo de la toxicidad⁴², por lo que no se recomienda su uso en el tratamiento de pacientes con COVID-19 en AP en ausencia de infección bacteriana concomitante.

Antihistamínicos

La histamina desempeña un papel fundamental en la modulación de la inflamación, produciendo liberación de citocinas entre otras acciones. Por lo tanto, el uso de medicamentos antihistamínicos podría resultar útil para la prevención de la «tormenta de citocinas»⁴³, añadiendo además cierto efecto antiviral, probablemente por su unión a la enzima convertidora de angiotensina-2 y al receptor sigma-1, lo que bloquearía la entrada del virus a las células^{44,45}. Así, varios estudios tanto in vitro como in vivo, han demostrado los efectos beneficiosos en el tratamiento y en la progresión de la enfermedad y una menor incidencia de positividad para el SARS-CoV-2, tanto para los anti-H1 como los anti-H2, y en combinación^{46,47}. Incluso la administración tópica de un anti-H1 tópico nasal podría prevenir y tratar la colonización nasal con SARS-CoV-2, dificultando la propagación viral tanto en la persona afectada como a otras personas⁴⁸. Serán necesarios nuevos estudios que posicionen el papel de este grupo terapéutico en fases iniciales de paciente con COVID-19 en AP, incluso como posible medida preventiva de contagio en la comunidad.

Corticoides

Corticoides sistémicos: la mayoría de sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores se gestionan a través del receptor de glucocorticoides (RGC). Sus mecanismos pueden ser:

- Vía genómica: a través del RGC citoplasmático. Reduce las citocinas proinflamatorias, las quimiocinas y moléculas de adhesión celular. Esto se manifiesta en la reducción del reclutamiento de los leucocitos (monocitos y macrófagos, pero no los neutrófilos) en las áreas afectadas, en la inhibición de la señalización quimiotáctica y la expresión de citocinas que regulan la función de los macrófagos, las células endoteliales, la actividad de los linfocitos y la proliferación de los fibroblastos. También son capaces de afectar la liberación de histamina.
- Vía no genómica: este mecanismo es más rápido al poder actuar tanto a través del RGC citoplasmático como el asentado en las membranas. Por esta vía se inhibe la fosfolipasa A2, se modula la liberación de ácido araquidónico disminuyendo la producción de prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de las plaquetas. Así mismo, se han observado efectos inmunosupresores sobre la proliferación de linfocitos B y T, inhibición de la función de los monocitos, pudiendo reducir a altas concentraciones los niveles del complemento⁴⁹. El estudio RECOVERY mostró que el empleo de dexametasona reducía la mortalidad en pacientes hospitalizados con ventilación mecánica o con oxigenoterapia, pero no en los que no las precisaban⁵⁰. Sin embargo, no disponemos de información sobre el empleo de corticoides en las fases iniciales de la COVID-19.

Corticoides inhalados: algunos estudios parecen arrojar datos positivos a la hora de neutralizar el virus al administrar corticoides inhalados. Así, un estudio realizado en el Reino Unido observó que el tratamiento con budesónida intranasal (800 µg/12 h [2 puffs]) disminuía la frecuentación al Servicio de Urgencias en comparación con los pacientes tratados mediante los cuidados habituales (1% vs. 14% en el análisis por protocolo)⁵¹ y que, por ahora, se ha de considerar como una mera hipótesis de trabajo. El tratamiento con una combinación de 3 fármacos (glicopirronio, formoterol y budesonida) ejerció efectos inhibidores sobre los títulos virales y la producción de citocinas, modulando la inflamación inducida por la infección en las vías respiratorias⁵². Otros estudios, con números de casos limitados, han reportado datos parecidos con ciclesonida⁵³, aunque se necesitan estudios más amplios y de calidad para confirmar el resultado de estos casos.

Tiotropio: el tratamiento con tiotropio mejora la función pulmonar al aliviar la inflamación de las vías respiratorias. En este sentido, el tiotropio reduce las expresiones de IL-1β, IL-6, IL-8, RELA, NFκβ-1 y TNF in vitro o in vivo, muchas de ellas desreguladas en los pacientes con EPOC. Resultados sugieren que la COVID-19 es similar a un modo agudo de EPOC causado por la infección del SARS-CoV-2 y, por lo tanto, el tiotropio puede ser eficaz para los pacientes con COVID-19^{54,55}.

Heparina: además de sus efectos anticoagulantes ampliamente conocidos, la heparina ha demostrado efectos antiinflamatorios tanto a nivel vascular como en las vías aéreas. Este efecto lo consigue debilitando la inflamación tras interactuar con las proteínas proinflamatorias (IL-8, PGF-4, elastasa neutrófila, proteínas catiónicas eosinófilas, selectina P y L) y previniendo la adhesión y el flujo de las células en las áreas afectadas⁵⁶. Además, la heparina puede impedir, o al menos dificultar, la entrada del SARS-CoV-2 a nivel alveolar por su efecto sobre la capa de heparán

sulfato alveolar⁵⁷, sospechándose un posible efecto profiláctico. Todo ello permite indicar el posible beneficio del empleo de heparina, inyectada o nebulizada, en la prevención de la enfermedad⁵⁸. La mayoría de los datos disponibles son aportados por la experiencia en pacientes hospitalizados por COVID-19, habiéndose observado en los tratados con heparina la disminución de la mortalidad y de la necesidad de intubación. Ante la falta de evidencia sobre el uso de heparina en pacientes diagnosticados de COVID-19 no hospitalizados, las recomendaciones del NIH no aconsejan determinar marcadores de coagulación (dímero-D) ni utilizarlos como orientación en el uso del tratamiento anticoagulante en estos pacientes, salvo que otras circunstancias así lo indicaran⁵⁹.

Ácido acetilsalicílico: en los pacientes COVID-19 se ha descrito un estado de hiperactividad plaquetaria, añadido al efecto protrombótico, que incrementa la agregabilidad de las mismas. Además de sus efectos antiinflamatorios y antitrombóticos, la aspirina ha demostrado efectos antivirales, incluidos los virus ARN, mediante diferentes mecanismos dependientes de la dosis⁶⁰. Se ha publicado que los pacientes hospitalizados por COVID-19 que estaban tomando o tomaron aspirina al ser hospitalizados tenían un menor riesgo de ingreso en la UCI y disminuían la necesidad de ventilación mecánica y la mortalidad durante la estancia hospitalaria⁶¹. No se dispone de evidencia contrastada sobre la indicación de ácido acetilsalicílico en las fases iniciales de la COVID-19 por lo que, a pesar de los datos comentados, no existe una clara indicación para la misma.

Vitamina D₃: se han publicado datos que relacionan el déficit de vitamina D y el riesgo de infección por el SARS-CoV-2, marcando como punto de corte de la normalidad niveles de 25(OH)D ≥ 30 ng/ml por encima del cual los sujetos tendrían menor riesgo de infección por el SARS-CoV-2 o de desarrollar hipoxemia en caso de infectarse, menores incrementos en los niveles de PCR y cifras más elevadas en el recuento de leucocitos, junto a la menor mortalidad por COVID-19 en aquellos con más de 40 años de edad⁶². Los posibles mecanismos de la 25(OH)D involucrados en la protección frente a la infección por el SARS-CoV-2 y la COVID-19 serían debidos a que disminuye la tormenta de citocinas y quimiocinas, regula el sistema renina angiotensina, modula la actividad de los neutrófilos, mantiene la integridad del epitelio pulmonar, estimula la reparación epitelial, además de un efecto antitrombótico mediado, quizás por el tissue factor pathway inhibitor (TFPI)⁶³, y un efecto modulador del sistema inmunitario que mejora la respuesta innata e inhibe la respuesta adaptativa^{64,65}. Todo ello pudiera apoyar la suplementación con vitamina D en el contexto de la COVID-19. En este sentido, un estudio piloto comprobó que suplementar con calcifediol (0,532 mg el primer día seguido de 0,266 mg los días 3 y 7 y, posteriormente, de forma semanal hasta recibir el alta hospitalaria o el ingreso en UCI) el tratamiento habitual de la COVID-19 disminuía los ingresos en la UCI (OR 0,03 [IC del 95%, 0,003-0,25]) y la mortalidad (0/50 con calcifediol vs. 2/25 sin calcifediol)⁶⁶ y, utilizando la misma dosificación, otro estudio corroboró los resultados tanto para el riesgo de ingreso en la UCI (RR 0,18 [IC del 95%, 0,11-0,29]) como de la mortalidad (RR 0,48 [IC del 95%, 0,24-0,95]), encontrándose una asociación con los niveles basales de 25(OH)D ≥ 20 ng/ml⁶⁷. Sin embargo, una sola dosis de 200.000 U de vitamina D₃ en pacientes en situación

grave no disminuyó los días de hospitalización, ni la mortalidad ni la duración de la ventilación mecánica a pesar del incremento de los niveles de 25(OH)D conseguidos (diferencia de 24 ng/ml con el grupo placebo)⁶⁸. Por otra parte, en pacientes de edad avanzada catalogados como frágiles que fueron hospitalizados por COVID-19 y habían seguido regularmente tratamiento con vitamina D durante el año previo a la infección por el SARS-CoV-2 se observó la disminución de la mortalidad (HR 0,07 [IC del 95%, 0,01-0,61]) sin que esta fuera significativa cuando el suplemento solo se producía tras el ingreso hospitalario (HR 0,37 [IC del 95%, 0,06-2,21]), todo ello en comparación con los que no recibieron ningún tipo de suplemento⁶⁹. En el mismo sentido, se ha observado de forma retrospectiva que la supervivencia de los pacientes hospitalizados por COVID-19 mejoraba en aquellos que estaban tomando suplementos de vitamina D, especialmente cuando era el calcifediol (vs. colecalciferol) el suplemento prescrito y cuando la última toma se había producido durante los 15 días previos (vs 30 días) a la hospitalización⁷⁰.

Todos estos datos hay que tomarlos como preliminares a la espera de ser refrendados mediante estudios bien diseñados que pudieran determinar el tipo de paciente que realmente se beneficiaría, la dosis adecuada y la fase de la enfermedad en la que estaría indicada su administración.

Conclusiones

Lamentablemente, tras un año de pandemia, la incertidumbre sigue campando en la forma de abordar a los pacientes con COVID-19 leve-moderado o en las fases iniciales de la enfermedad. Es necesario investigar la eficacia del tratamiento individualizado en función de las diferentes fases evolutivas de la enfermedad y si el abordaje precoz de la enfermedad en sus formas leve-moderada estaría indicada. En el momento actual no se dispone de evidencia contrastada que indique el uso de fármacos en pacientes no hospitalizados en fase leve-moderada. Independientemente, y a pesar de las vacunas, hay que seguir insistiendo en el mantenimiento de medidas de protección que han mostrado su eficacia (uso de mascarilla, lavado frecuente de manos, distanciamiento social y evitar las aglomeraciones). Este menester, aun siendo responsabilidad de toda la sociedad, debe asumirlo de manera prioritaria la AP. La AP tiene que abordar todas las fases de esta pandemia, desde la estricta prevención con las medidas previamente reflejadas hasta la ayuda en la identificación precoz tanto de los afectados por la infección como de sus contactos, realizar el seguimiento de los pacientes con COVID-19 tratando de reducir los ingresos hospitalarios o ingresándoles en el momento adecuado, controlando tanto a los familiares como a los contactos del paciente, y controlando aquellos síntomas autolimitados que persisten tras la fase aguda o las secuelas que pudieran persistir con mayor o menor intensidad durante meses. Mención aparte merecería el estricto y sensible papel que se ha de realizar con el paciente tras su alta hospitalaria, que necesitará seguimiento durante meses y que en muchos de los casos precisará de la complicidad de un equipo multidisciplinar bien coordinado. La evidencia contrastada no existe en ninguna de las fases de la enfermedad por lo que la consigna ha de ser vigilar, investigar y

aprender para poder aplicarlo con el mejor criterio disponible a la práctica clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Johns Hopkins University of Medicine. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering. [consultado 9 May 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Jabłońska K, Aballéa S, Auquier P, Toumi M. On the association between SARS-COV-2 variants and COVID-19 mortality during the second wave of the pandemic in Europe. MedRxiv. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.25.21254289>.
3. Sethuraman N, Stanleyraj JS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323:2249–51, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
4. Li C, Yu D, Wu X, Liang H, Zhou Z, Xie Y, et al. Twelve-month specific IgG response to SARS-CoV-2 receptor-binding domain among COVID-19 convalescent plasma donors in Wuhan. NATURE COMMUNICATIONS. 2021;12:4144, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-24230-5>.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323:1239–42, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
6. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumberras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. Rev Clin Esp. 2020;220:480–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rceng.2020.07.003>.
7. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Albid J. Olfactory dysfunction in the COVID-19 outbreak. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020;30:317–26, <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0567>.
8. Chang D, Zhao P, Zhang D, Dong J, Xu Z, Yang G, et al. Persistent viral presence determines the clinical course of the disease in COVID-19. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.015>, 2585-91.e1.
9. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. Inflammation and Regeneration. 2020;40:37, <http://dx.doi.org/10.1186/s41232-020-00146-3>.
10. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. J Thromb Haemost. 2021;19:1064–70, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15267>.
11. Chioh FWJ, Fong SF, Young BE, Wu K, Siau A, Krishnan S, et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. eLife. 2021;10:e64909, <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.64909>.
12. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and Functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. JAMA. 2021;325:2015–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.5612>.
13. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of Acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with

- and without COVID-19. *JAMA Network Open*. 2021;4:e211095, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1095>.
14. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3:722–7.
 15. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30:269–71, <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
 16. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized clinical trial. *Med*. 2020;114–27, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
 17. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *MedRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>.
 18. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2030–40, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>.
 19. Szente Fonseca SN, de Queiroz Sousa A, Giandoni Wolkoff A, Sampaio Moreira M, Castro Pinto B, Valente Takeda CF, et al. Risk of hospitalization for Covid-19 outpatients treated with various drug regimens in Brazil: Comparative analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;38:1–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.1019.06>.
 20. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L, et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021;373:n949, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n949>.
 21. Tan Q, Duan L, Ma YL, Wu F, Huang Q, Mao K, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorg Chem*. 2020;104:104257, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104257>.
 22. Hassanipoura S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of favipiravir in treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep*. 2021;11:022, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6>.
 23. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A, et al. Effect of Arbidol (umifenovir) on COVID-19: A randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20:954, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-05698-w>.
 24. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol*. 2021;6:11–8, <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>.
 25. Yuan S, Yin X, Meng X, Chan JF, Ye Z, Riva L, et al. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;593:418–23, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03431-4>.
 26. Choudhari OK, Spalgis S, Ojha UC. Cotrimoxazole as adjuvant therapy in critical ill COVID-19 patients. *Journal of Ideas in Health*. 2020;3 (Special 1):196–7, <http://dx.doi.org/10.47108/jidhealth.Vol3.IssSpecial1.60>.
 27. Singh S, John T, Kumar P, Quadery SR. The impact of high dose oral cotrimoxazole in patients with COVID-19 with hypoxic respiratory failure requiring non-invasive ventilation: A case control study. *MedRxiv*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.14.21249803>.
 28. Siddiqui KN, Das MK, Bandyopadhyay A. Cotrimoxazole in the domiciliary management of patients with severe COVID-19: A case series. *J Indian Med Assoc*. 2020;118:34–8.
 29. Kumrungsee T, Zhang P, Chartkul M, Yanaka N, Kato N. Potential role of vitamin B6 in ameliorating the severity of COVID-19 and its complications. *Front Nutr*. 2020;7:562051, <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2020.562051>.
 30. Barré J, Sabatier J-M, Annweiler C. Montelukast drug may improve COVID-19 prognosis: A review of evidence. *Front Pharmacol*. 2020;11:1344, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.01344>.
 31. Khan AR, Misdary C, Yegya-Raman N, Kim S, Narayanan N, Siddiqui S, et al. Montelukast in hospitalized patients diagnosed with COVID-19. *J Asthma*. 2021:1–7, <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2021.1881967>.
 32. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Int Rev Immunol*. 2020;39:153–62, <http://dx.doi.org/10.1080/08830185.2020.1756284>. Epub 2020 Apr 29; PMID: 32347747.
 33. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Mehra R, Kallianpur A, Culver DA, et al. A network medicine approach to investigation and populationbased validation of disease manifestations and drug repurposing for COVID-19. *PLoS Biol*. 2020;18:e3000970, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3000970>.
 34. Bahrapour Juybari K, Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. *Virus Res*. 2020;287:198108, <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198108>. Epub 2020 Aug 5 PMID: 32768490; PMCID: PMC7405774.
 35. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Muskardin TLW, Tardif J, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: The case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2020;0:1–8, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219174>.
 36. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1286–9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217712>.
 37. Tardif J, Bouabdallaoui N, l'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *MedRxiv*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>.
 38. Hinks TSC, Barber VS, Black J, Dutton SJ, Jabeen M, Melhorn J, et al. A multi-centre open-label two-arm randomised superiority clinical trial of azithromycin versus usual care in ambulatory COVID-19: Study protocol for the ATOMIC2 trial. *Trials*. 2020;21:718, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04593-8>.
 39. Morán Blanco JI, Alvarenga Bonilla JA, Homma S, Suzuki K, Fremont-Smith P, Villar Gómez de Las Heras K. Antihistamines and azithromycin as a treatment for COVID-19 on primary health care —A retrospective observational study in elderly patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;67:101989, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2021.101989>.
 40. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): A randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;397(10279):1063–74, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00461-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00461-X).
 41. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10274):605–12, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5).
 42. Kelly M, O'Connor R, Townsend L, Coghlan M, Relihan E, Moriarty M, et al. Clinical outcomes and adverse events in patients hospitalised with COVID-19, treated with off-label hydroxychloroquine and azithromycin. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:1150–4, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14482>.

43. Eldanasory OA, Eljaaly K, Memish ZA, al-Tawfiq JA. Histamine release theory and roles of anti-histamine in the treatment of cytokines storm of COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:1–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101874>.
44. Reznikov LR, Norris MH, Vashisht R, Bluhm AP, Li D, Liao YSJ, et al. Identification of antiviral antihistamines for COVID-19 repurposing. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2021;538:173–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.095>.
45. Ge S, Wang X, Hou Y, Lv Y, Wang C, He H. Repositioning of histamine H1 receptor antagonist: Doxepin inhibits viropexis of SARS-CoV-2 Spike pseudovirus by blocking ACE2. *Eur J Pharmacol.* 2021;896:1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173897>.
46. Hogan RB 2nd, Hogan RB 3rd, Cannon T, Rappai M, Studdard J, Paul D, et al. Dual-histamine receptor blockade with cetirizine +Famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020;63:1–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101942>.
47. Hou Y, Ge S, Li X, Wang C, He H, He L. Testing of the inhibitory effects of loratadine and desloratadine on SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus viropexis. *Chem Biol Interact.* 2021;338:1–6, <https://doi.org/10.1016/j.cb.2021.109420>
48. Konrat R, Papp H, Sziójártó V, Gesell T, Nagy G, Madai M, et al. The anti-histamine azelastine, identified by computational drug repurposing. Inhibits SARS-CoV-2 infection in reconstituted human nasal tissue in vitro. *BioRxiv.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.15.296228>.
49. Solinas C, Perra L, Aiello M, Migliori E, Petrosillo N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID19. *Cytokine and growth factor reviews.* 2020;54:8–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.012>.
50. The, RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693–704, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
51. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): A phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:763–72, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).
52. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig.* 2020;58:155–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>.
53. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *J Virol.* 2020;95:e01648–1720, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01648-20>.
54. Kang K, Kim HH, Choi Y. Tiotropium is predicted to be a promising drug for COVID-19 through transcriptome-based comprehensive molecular pathway analysis. *Viruses.* 2020;12:776, <http://dx.doi.org/10.3390/v12070776>.
55. Boixeda R, Campins L, Juanola J, Force L, en nombre del grupo COCOHMAT (COhorte COvid del Hospital de MATaró). ¿Es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica un factor protector en la infección por SARS-CoV-2? La importancia del tratamiento broncodilatador. *Rev Clin Esp.* 2020;220:526–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.001>.
56. Hippensteel JA, LaRivière WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: Current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319:L211–7, <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00199.2020>.
57. Tandon R, Sharp JS, Zhang F, Pomin VH, Ashpole NM, Mitra D, et al. Effective Inhibition of SARS-CoV-2 entry by heparin and enoxaparin derivatives. *J Virol.* 2020;95:e01987–2020, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01987-20>.
58. Van Haren FMP, Page C, Laffey JG, Artigas A, Camprubi-Rimblas M, Nunes Q, et al. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: Scientific rationale and a call for randomised evidence. *Crit Care.* 2020;24:454, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03148-2>.
59. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health [consultado 14 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
60. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? *Drugs.* 2020;80:1383–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01365-1>.
61. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, et al. Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation. Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Anesth Analg.* 2021;132:930–41, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000005292>.
62. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS ONE.* 2020;15:e0239799, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>.
63. Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Roger Bouillo R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;202:1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105719>.
64. Martens P, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients.* 2020;12:1248, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12051248>.
65. Gila A, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and novel actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72:87–95, <http://dx.doi.org/10.1159/000486536>.
66. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:1–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>.
67. Nogues X, Ovejero D, Quesada-Gomez JM, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021, Disponible en: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab405>.
68. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of vitamin D3 supplementation vs. Placebo on hospital length of stay in patients with severe COVID-19: A multicenter, double-blind, randomized controlled trial. *JAMA.* 2021;325:1053–60, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.26848>.
69. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: The GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients.* 2020;12:3377, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12113377>.
70. Loucera C, Peña-Chilet M, Esteban-Medina M, Muñozerro-Muñoz D, Villegas R, López-Miranda J, et al. Real world evidence of calcifediol use and mortality rate of COVID-19 hospitalized in a large cohort of 16,401 Andalusian patients. *MedRxiv.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.27.21255937>.