



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

**INFLUENCIA DE LAS INTERACCIONES
FARMACOLÓGICAS ENTRE MEDICAMENTOS
UTILIZADOS COMO ALTERNATIVAS
TERAPÉUTICAS PARA COVID-19**

**INFLUENCE OF PHARMACOKINETIC AND
PHARMACODYNAMIC INTERACTIONS BETWEEN DRUGS
USED AS THERAPEUTIC ALTERNATIVES FOR COVID-19**

Fausto Baldemar Dutan Torres

Universidad Técnica de Machala – Ecuador

Adriana Kamila Loor Rodríguez

Universidad Técnica de Machala - Ecuador

Geovanny Efrén Ramon Japón

Universidad Técnica de Machala - Ecuador

Yomara Solange Maldonado Encalada

Universidad Técnica de Machala - Ecuador

Yuleisi Yamilet Romero Añazco

Universidad Técnica de Machala - Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.13108

Influencia de las interacciones farmacológicas entre medicamentos utilizados como alternativas terapéuticas para COVID-19

Fausto Baldemar Dutan Torres¹fdutan@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0009-0006-8675-5050>Universidad Técnica de Machala
Machala-Ecuador**Adriana Kamila Loor Rodríguez**aloor3@utmachala.edu.ecUniversidad Técnica de Machala
Pasaje-Ecuador**Geovanny Efrén Ramon Japón**gramonj@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0000-0002-3413-2322>Universidad Técnica de Machala
Machala-Ecuador**Yomara Solange Maldonado Encalada**ymaldonado@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0000-0003-1589-6308>Universidad Técnica de Machala
Machala-Ecuador**Yuleisi Yamilet Romero Añazco**yromero4@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0009-0002-6338-1325>Universidad Técnica de Machala
Piñas-Ecuador

RESUMEN

El presente artículo analiza las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre diversos fármacos empleados como abordajes terapéuticos para COVID-19. Dado que la pandemia ha motivado el uso de medicamentos antivirales, antibióticos, antipalúdicos, y otros, sin pruebas concluyentes de su eficacia, es crucial comprender cómo estas interacciones afectan la seguridad y efectividad de los tratamientos. A través de un enfoque descriptivo y relacional, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica de los últimos cinco años, seleccionando estudios relevantes de bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science. Los hallazgos destacan que fármacos como atazanavir, ritonavir, y azitromicina pueden provocar interacciones adversas significativas debido a la inhibición o inducción de enzimas metabólicas. También se identificaron interacciones con transportadores de fármacos que alteran la absorción y excreción de otros medicamentos. Estos resultados destacan la importancia de considerar las interacciones medicamentosas en el tratamiento de COVID-19 para evitar efectos adversos y optimizar la terapia, contribuyendo así a la mejora de la seguridad y eficacia en el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: interacciones farmacocinéticas, covid-19, medicamentos, eficacia, seguridad

¹ Autor principal.

Correspondencia: fdutan@utmachala.edu.ec

Influence of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between drugs used as therapeutic alternatives for COVID-19

ABSTRACT

This article analyzes the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between various drugs used as therapeutic approaches for COVID-19. Given that the pandemic has motivated the use of antiviral drugs, antibiotics, antimalarials, and others, without conclusive evidence of their efficacy, it is crucial to understand how these interactions affect the safety and effectiveness of treatments. Through a descriptive and relational approach, an exhaustive review of the scientific literature of the last five years was carried out, selecting relevant studies from databases such as PubMed, Scopus and Web of Science. The findings highlight that drugs such as atazanavir, ritonavir, and azithromycin can cause significant adverse interactions due to inhibition or induction of metabolic enzymes. Interactions with drug transporters that alter the absorption and excretion of other drugs were also identified. These results highlight the importance of considering drug-drug interactions in the treatment of COVID-19 to avoid adverse effects and optimize therapy, thus contributing to the improvement of safety and efficacy in the management of the disease.

Keywords: pharmacokinetic interactions, COVID-19, drug, efficacy, safety



INTRODUCCIÓN

En Wuhan, China, se identificó a finales de 2019 un nuevo coronavirus como el responsable de varios casos de neumonía. Rápidamente, la infección se propagó a nivel global, resultando en una pandemia. Este virus, conocido como SARS-CoV-2, es el responsable de la enfermedad denominada COVID-19. (Llover & Jiménez, 2021).

En la actualidad, no se ha autorizado un tratamiento específico antiviral para la COVID-19. Sin embargo, según la información disponible, se pueden ofrecer algunas recomendaciones para el manejo y el control de la enfermedad (Garrido et al., 2020). Estas incluyen antivirales, antibióticos, antipalúdicos, inmunosupresores, inmunomoduladores y corticoides como medidas terapéuticas (López et al, 2020; Oliva, 2020). Sin embargo, la mayoría carece de pruebas de eficacia en estudios clínicos, y otros aún no disponen de suficiente evidencia para su recomendación. A pesar de ello, se utilizan en la población en general, lo que puede conllevar a interacciones medicamentosas y efectos adversos (Valladales et al., 2022).

El problema de la investigación se centra en comprender mejor cómo estas interacciones afectan la seguridad y la eficacia de los tratamientos para COVID-19. La falta de comprensión integral de estas interacciones farmacocinéticas representa un vacío en el conocimiento que obstaculiza el desarrollo de estrategias terapéuticas óptimas.

La relevancia de abordar esta temática radica en la necesidad de desarrollar tratamientos seguros y efectivos para una enfermedad que ha generado una crisis global de salud. Además, el conocimiento generado podría ser fundamental para enfrentar futuras epidemias o brotes virales, proporcionando una base científica sólida para el diseño de protocolos terapéuticos.

Aunque se han realizado investigaciones previas sobre la eficacia de diversos tratamientos para COVID-19, como el remdesivir (Beigel et al., 2020) y la dexametasona, la cual puede reducir la tasa de fallecimientos en pacientes graves de COVID-19 (Horby et al., 2021), todavía hay una falta de comprensión sobre cómo estas interacciones farmacocinéticas pueden influir en el tratamiento combinado. Por ejemplo, en un estudio realizado por García & Sánchez (2020) sobre el uso de medicamentos en niños y adolescentes con crisis agudas o epilepsia, se encontró que los antirretrovirales pueden interactuar con los antiepilépticos.



Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es analizar de forma exhaustiva las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los diferentes fármacos usados como opciones de tratamiento para COVID-19. Se espera que los resultados de este estudio proporcionen un conocimiento sólido que oriente la práctica clínica y ayude a minimizar los riesgos asociados con estas interacciones en el tratamiento de pacientes afectados por la enfermedad.

METODOLOGÍA

En este estudio, se emplea un enfoque descriptivo y relacional de las interacciones farmacológicas de los medicamentos empleados en el tratamiento del COVID-19. Se realizó un análisis de la literatura publicada en los últimos cinco años, con un diseño basado en la recopilación y análisis de datos de estudios previamente publicados. La población de estudio incluye la literatura científica difundida en revistas médicas y bases de datos relevantes, y la muestra se seleccionó por medio de revisiones sistemáticas en diversas bases de datos electrónicas y revisión manual de referencias bibliográficas. Se utilizaron técnicas de revisión documental y una estrategia de búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas como PubMed, Scopus y Web of Science. Se respetaron los principios éticos de integridad científica, así como, se aplicaron criterios de inclusión de artículos actuales y exclusión para la selección de estudios que no contaban con la calidad suficiente. Entre las limitaciones se consideró la baja disponibilidad de estudios, lo cual puede deberse a que la pandemia es un evento reciente, lo que significa que la investigación científica sobre el tema aún está en desarrollo y puede llevar tiempo producir resultados y publicaciones significativas, además de la complejidad del virus y la diversidad de fármacos utilizados en su tratamiento.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

N°	Autor, año, tema	Ciudad, País	Droga	Interacción
1	(European Medicines Agency, 2020).	No especifica	Atazanavir	Atazanavir es un inhibidor de la proteasa y un antiviral probado para el uso en COVID-19. Este medicamento inhibe CYP3A y UGT1A1, y su coadministración con fármacos que son sustratos de estas enzimas puede generar interacciones farmacocinéticas adversas. Se deben evitar combinaciones con otros medicamentos contra el VIH-SIDA, como NRTIs (lamivudina) y NNRTIs (efavirenz), agentes anti-HCV (grazoprevir), agentes anticancerígenos (irinotecán), inmunosupresores, antiarrítmicos (amiodarona, quinidina), bloqueadores de canales de Ca ²⁺ (bepridil, diltiazem) y agentes hipolipemiantes como las estatinas. Estas interacciones pueden causar reacciones adversas prolongadas y requieren monitoreo continuo o evitarse.
2	(Pérez et al., 2021) Uso racional de antimicrobianos en tiempos de COVID-19 en Perú: rol de los programas de optimización del uso de antimicrobianos e intervenciones desde el punto de vista de control de infecciones.	Lima, Perú	Azitromicina	<ul style="list-style-type: none"> - La ivermectina al administrarse junto con la azitromicina, se incrementa la concentración sérica de la ivermectina, por lo que se aconseja monitorear al paciente. - La azitromicina muestra un incremento en su nivel en la sangre cuando se toma junto con la prednisona

3	(Manjhi et al., 2021). Drug-Drug Interactions in Patients with COVID-19: A Retrospective Study at a Tertiary Care Hospital in Eastern India.	Bihar, India		<ul style="list-style-type: none"> - El uso concomitante con hidroxiclороquina puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas. - La azitromicina puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina, elevando el riesgo de sangrado.
4	(Sobreira da Silva et al., 2022). Potential interactions between antineoplastic agents and medicines used to treat Covid-19.	São Paulo, Brasil	Baricitinib	El baricitinib también presenta interacciones significativas con inhibidores de multiquinasa como pazopanib, sunitinib y sorafenib, así como con inhibidores de quinasa dependientes de ciclina como abemaciclib y palbociclib, los cuales se emplean frecuentemente en el tratamiento de tumores sólidos malignos.
5	(Spanakis et a., 2021). Drug Interactions for Patients with Respiratory Diseases Receiving COVID-19 Emerged Treatments.	Creta, Grecia	Darunavir	<ul style="list-style-type: none"> - La Alfuzosina puede causar hipotensión cuando se administra con darunavir. - Apixaban y rivaroxaban pueden aumentar el riesgo de hemorragias- - Ranolazina o Ivabradina, se deben evitar combinar con darunavir, ya que son metabolizados por CYP3A4.
6	(Potere et al., 2022). Direct oral anticoagulant plasma levels in hospitalized COVID-19 patients treated with dexamethasone.	Chieti, Italia	Dexametasona	El uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) no es aconsejable en pacientes con COVID-19 que están recibiendo dexametasona, debido a las posibles interacciones entre medicamentos y entre el medicamento y la enfermedad, las cuales pueden alterar la

				concentración y la efectividad del anticoagulante.
7	(Du y Chen, 2020). Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection.	No especifica	Favipiravir	El favipiravir interactúa con otros medicamentos a través de la aldehído oxidasa (AO) y la xantina oxidasa (XO), en lugar de las enzimas CYP. Estas interacciones pueden ser más pronunciadas en la población asiática debido a variaciones genéticas. Se sabe que la cimetidina inhibe la AO, afectando medicamentos como el zaleplón. Favipiravir también inhibe moderadamente OAT1 y OAT3, afectando la excreción de ácido úrico, y puede aumentar la exposición a medicamentos metabolizados por CYP2C8.
8	(Mishima et al., 2020). Uric acid elevation by favipiravir, an antiviral drug.			
9	(Chorin et al., 2020). The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin.	Nueva York, EE. UU.	Hidroxicloroquina	En pacientes con COVID-19, informes recientes que incluyeron a 84 y 251 pacientes reportaron una prolongación significativa del intervalo QT (>500 ms) en el 11% y el 23% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 tratados con hidroxicloroquina y azitromicina, respectivamente.
10	(Jáuregui, 2021) Los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) en la pandemia COVID-19.	Bogotá, Colombia		Los antiarrítmicos de clase I y III tienden a prolongar el intervalo QT, lo que puede desencadenar arritmias ventriculares y, en los casos más graves, resultar mortal.

11	(Manjhi et al., 2021). Drug-Drug Interactions in Patients with COVID-19: A Retrospective Study at a Tertiary Care Hospital in Eastern India.	Bihar, India		<ul style="list-style-type: none"> - La combinación con azitromicina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas. - Cuando se usa con digoxina, puede provocar aumento de los niveles de digoxina debido a la inhibición del metabolismo renal. - Su uso simultáneo con agentes hipoglucemiantes puede aumentar potencialmente el efecto hipoglucémico.
12	(García & Sánchez, 2020) Crisis sintomáticas agudas y epilepsia en niños y adolescentes en época de COVID-19.	La Habana, Cuba	Hidroxiclороquina y cloroquina	La hidroxiclороquina y la cloroquina interactúan con medicamentos anticonvulsivos (MAC) o antiepilépticos (DAE), como la fenitoína, el fenobarbital, la primidona y la carbamazepina. Esta interacción farmacológica reduce las concentraciones de hidroxiclороquina y cloroquina, lo que podría disminuir su eficacia.
13	(Mohebbi et al., 2020). Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications.	Tehran, Iran		<ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetina puede disminuir el metabolismo de hidroxiclороquina y cloroquina, aumentando el riesgo de efectos secundarios. - Con citalopram/escitalopram hay riesgo de prolongación del QTc y complicación cardíacas. - Con sertralina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.
14	(Schrezenmeier y Dörner, 2020). Mechanisms of action of	Berlín, Alemania		La hidroxiclороquina (HCQ) puede disminuir la absorción gastrointestinal del metotrexato al alterar el pH

	hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology.			local, lo que podría explicar la menor toxicidad del metotrexato cuando se utiliza en combinación. Los antiácidos pueden reducir la biodisponibilidad oral de la cloroquina (CQ).
15	(Tavera et al., 2021) Ivermectina y su posible uso en el covid-19.	Ambato, Ecuador	Ivermectina	La ivermectina intensifica la acción anticoagulante de la warfarina.
16	(Hu et al., 2021) Pharmacokinetic interactions between the potential COVID-19 treatment drugs lopinavir/ritonavir and arbidol in rats.	Hangzhou, China	Lopinavir/ritonavir and arbidol	La interacción entre LPV/r y arbidol se debe a que ambos medicamentos son metabolizados por la enzima CYP3A4. Ritonavir, un componente de LPV/r, inhibe CYP3A4, lo que puede aumentar las concentraciones de arbidol en el cuerpo y, por lo tanto, incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.
17	(Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU., 2021) Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals	EE.UU	Molnupiravir	Se ha demostrado que molnupiravir y su metabolito NHC no actúan como sustratos, inhibidores ni inductores de varias enzimas CYP, glicoproteína P humana (P-gp) ni otras proteínas de transporte evaluadas. Por lo tanto, hasta el momento, no se han identificado interacciones farmacológicas con molnupiravir.
18	(Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU., 2021) Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals	EE.UU	Nirmatrelvir - ritonavir	Los inductores potentes de las enzimas CYP pueden reducir los niveles de nirmatrelvir-ritonavir, lo que podría llevar a una disminución de la respuesta virológica y al posible desarrollo de resistencia. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30

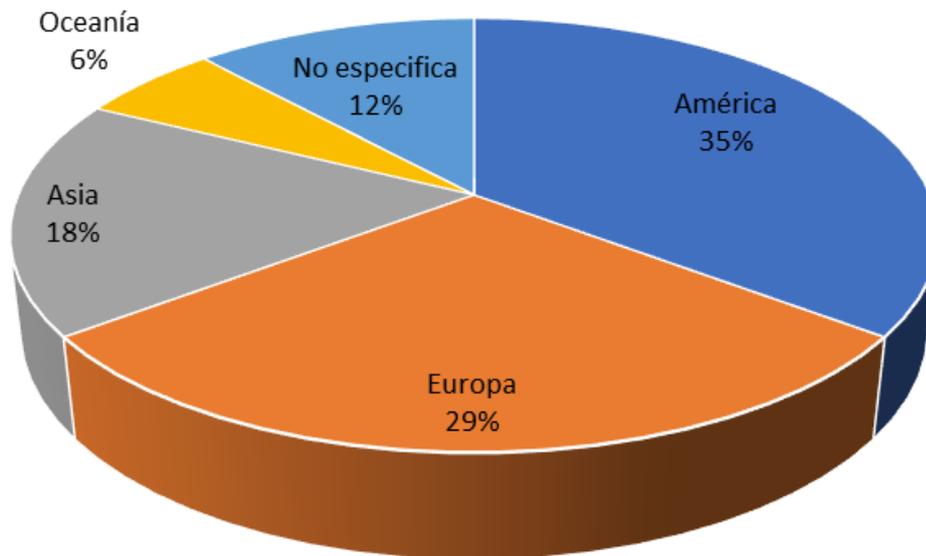
				ml/min) ni en aquellos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Algunos de estos fármacos son: Alfuzosina, diazepam, lovastatina, rivaroxabán, alprazolam, salmeterol, amiodarona, sildenafilo.
19	(Lemaitre et al., 2023). Therapeutic Drug Monitoring and Dosage Adjustments of Immunosuppressive Drugs When Combined With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19.	Rennes, Francia		La coadministración de nirmatrelvir/ritonavir con fármacos inmunosupresores (FSI) es especialmente complicada debido a la significativa participación del CYP3A en el metabolismo de la mayoría de estos fármacos y sus estrechos márgenes terapéuticos. La exposición a los inhibidores de la enzima CYP3A mediada por el ritonavir se incrementará considerablemente, lo que resultará en un mayor riesgo de reacciones adversas a los medicamentos.
20	(Shah et al., 2021) Common anti-COVID-19 drugs and their anticipated interaction with anesthetic agents.	Rohini, India	Nitazoxanida	Propofol se une al 48% de la albúmina plasmática y al 50% de los eritrocitos. La Nitazoxanida puede reemplazar al propofol, aumentando la concentración de propofol no unido en la sangre
21	(Gandhi et al., 2020). Potential Interactions of Remdesivir with Pulmonary Drugs: a Covid-19 Perspective.	EE.UU	Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos inductores del CYP3A4 como la dexametasona, betametasona, rifampicina, rifabutina, rifapentina y bosentán pueden aumentar el metabolismo del remdesivir, reduciendo sus niveles en el cuerpo. - Metamizol puede inducir moderadamente el CYP3A4 y fuertemente el

				CYP2B6, lo que también puede disminuir los niveles de remdesivir.
22	(Spanakis et al., 2021). Drug Interactions for Patients with Respiratory Diseases Receiving COVID-19 Emerged Treatments.	Creta, Grecia	Ribavirina	La ribavirina puede disminuir el efecto hipoprotrombinémico de warfarina y dicumarol, por lo que es necesario monitorizar el INR.
23	(Mohebbi et al., 2020). Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications.	Tehran, Irán	Ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> - Ritonavir puede aumentar los efectos adversos del aripiprazol, por lo que es necesario ajustar la dosis. - La concentración de olanzapina puede disminuir debido a la inducción de CYP1A2 por parte de ritonavir. - Ritonavir puede aumentar la concentración de quetiapina. - Fluoxetina y paroxetina inhiben fuertemente el CYP2D6, lo que puede afectar la farmacocinética de ritonavir.
24	(Svedmyr et al., 2022) Interactions of the protease inhibitor, ritonavir, with common anesthesia drugs.	Auckland, Nueva Zelanda		Ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A, un sistema enzimático crucial para metabolizar varios fármacos utilizados en anestesia, como alfentanilo, fentanilo, metadona, rocuronio, bupivacaína, midazolam y ketamina. Por lo tanto, se espera que ritonavir afecte la eliminación de estos fármacos.
25	(Iglesias et al., 2020) Tratamientos Farmacológicos de Los Pacientes Con COVID19: Interacciones e Indicaciones	Barcelona, España	Tocilizumab	Interactúa con medicamentos cardiovasculares, reduciendo la actividad de la CYP, lo que puede aumentar la concentración de medicamentos metabolizados por este sistema, como

anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y estatinas. Tocilizumab tiene una semivida larga, lo que prolonga ese efecto hasta una o dos semanas después de su administración.

En la figura N°1 se muestra que la mayor concentración de estudios sobre las interacciones farmacocinéticas en tratamientos para COVID-19 se encuentra en América (35%) y Europa (29%). Asia sigue con un 18%, mientras que Oceanía y las regiones no especificadas tienen una representación menor, con un 6% y un 12%, respectivamente.

Figura N°1. Distribución geográfica de los estudios

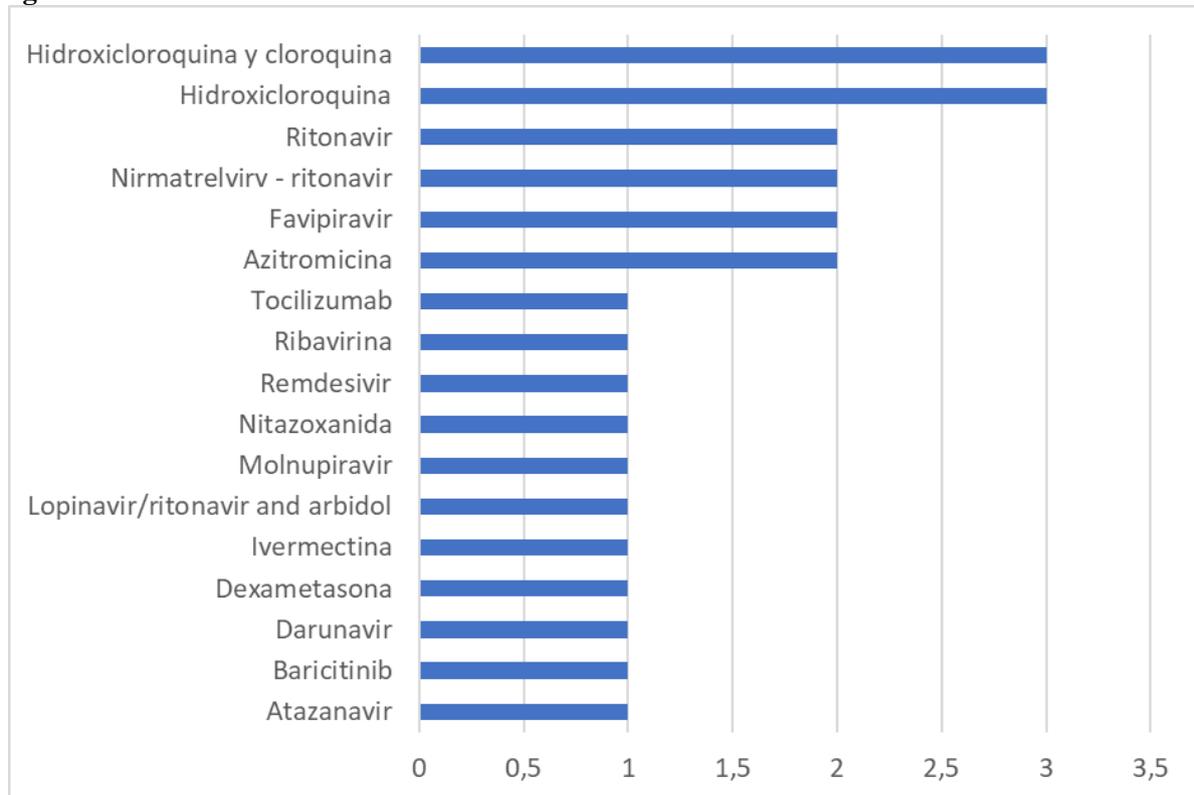


La distribución de medicamentos evaluados en estudios sobre alternativas terapéutica para COVID-19 muestra que la hidroxiclороquina y la combinación de hidroxiclороquina con cloroquina son los más representados, con un 12% cada uno, reflejando su notable interés en la investigación durante la pandemia. En el siguiente nivel, los fármacos azitromicina, favipiravir, nirmatrelvir/ritonavir y ritonavir tienen un 8% de representación, lo que indica una atención significativa hacia estos tratamientos.

Otros medicamentos como atazanavir, baricitinib, darunavir, dexametasona, ivermectina, lopinavir/ritonavir, molnupiravir, nitazoxanida, remdesivir, ribavirina y tocilizumab se presentan con un 4% cada uno, sugiriendo que, aunque han sido incluidos en los estudios, su enfoque ha sido menor en comparación con los fármacos previamente mencionados.

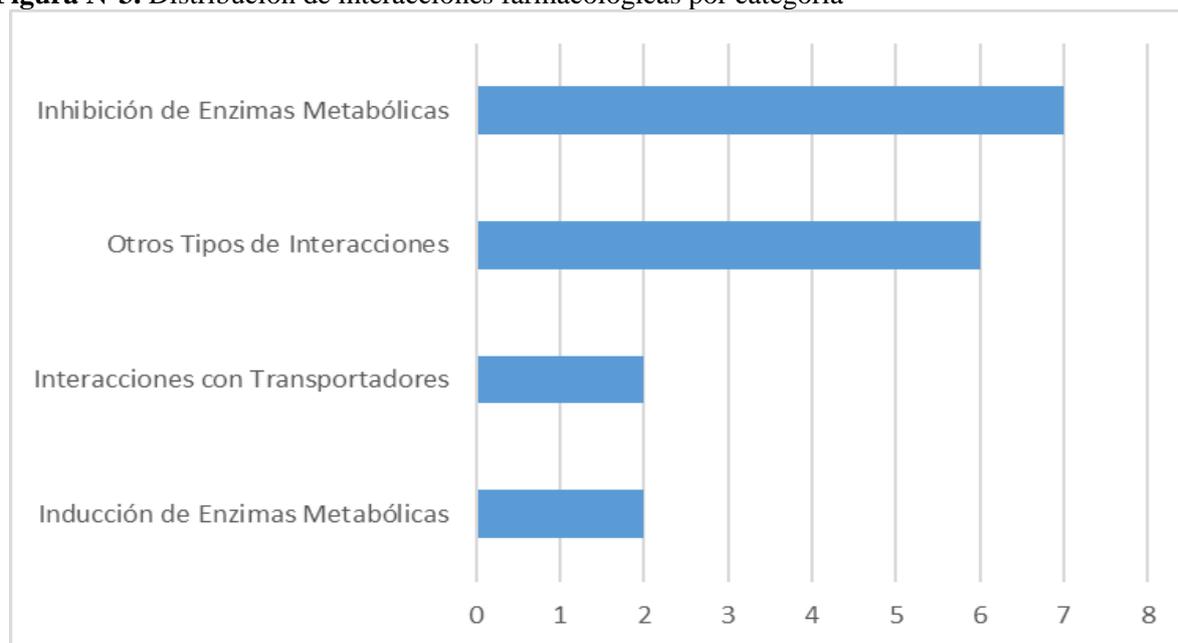
En la figura N°2, se resalta la variabilidad en el enfoque de investigación de los tratamientos para COVID-19 y pone en evidencia los fármacos que han captado mayor atención en los estudios clínicos.

Figura N°2. Distribución de los medicamentos estudiados



Las interacciones farmacocinéticas en los medicamentos analizados se agrupan en tres categorías principales. Los inhibidores de enzimas metabólicas, como Atazanavir, Ritonavir, Azitromicina, Ivermectina y Tocilizumab, afectan la actividad de CYP, incrementando las concentraciones séricas de otros fármacos y alterando su eficacia y seguridad. En contraste, los inductores de enzimas metabólicas, como Nirmatrelvir-ritonavir y Remdesivir, reducen los niveles de fármacos coadministrados, lo cual puede disminuir su efectividad. Los fármacos que interactúan con transportadores, como Favipiravir y Nitazoxanida, afectan la absorción y excreción de otros medicamentos, impactando su concentración en el cuerpo. Algunos fármacos, como Baricitinib, Darunavir, Dexametasona, Hidroxicloroquina y Ribavirina, muestran interacciones que no se ajustan a estas categorías, ya que afectan principalmente la farmacodinámica o presentan interacciones complejas sin una clasificación clara. La identificación de estas interacciones es crucial para evitar efectos adversos y optimizar la terapia en pacientes. La Figura 3 ilustra la distribución de estas interacciones farmacológicas entre las diferentes categorías.

Figura N°3. Distribución de interacciones farmacológicas por categoría



CONCLUSIÓN

Esta investigación ha permitido llevar a cabo un análisis detallado de cómo interactúan los diversos medicamentos utilizados como alternativas terapéuticas para el COVID-19, evaluando tanto sus características farmacocinéticas como farmacodinámicas. Los hallazgos destacan la importancia de tener en cuenta estas interacciones para mejorar las combinaciones de tratamientos, buscando así optimizar la eficacia y seguridad de las terapias. Este estudio no solo proporciona información valiosa sobre el manejo farmacológico del COVID-19, sino que también sienta las bases para futuras investigaciones que puedan seguir perfeccionando las estrategias terapéuticas en el tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (2021). FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVID.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

Atazanavir Viatriis (previously Atazanavir Mylan) | European Medicines Agency (EMA). (2020). European Medicines Agency (EMA).

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/atazanavir-mylan>



- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., ... Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Chorin, E., Dai, M., Shulman, E., Wadhvani, L., Bar-Cohen, R., Barbhaiya, C., Aizer, A., Holmes, D., Bernstein, S., Spinelli, M., Park, D. S., Chinitz, L. A., & Jankelson, L. (2020). The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nature Medicine*, 26(6), 808–809. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2>
- Du, Y. X., & Chen, X. P. (2020). Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108(2), 242-247. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1844>
- Gandhi, Z., Mansuri, Z., & Bansod, S. (2020). Potential Interactions of Remdesivir with Pulmonary Drugs: a Covid-19 Perspective. *SN comprehensive clinical medicine*, 2(10), 1707–1708. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00462-2>
- García, R., & Sánchez, M. (2020). Crisis sintomáticas agudas y epilepsia en niños y adolescentes en época de COVID-19. *Revista Cubana de Pediatría*, 92(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500011&Ing=es&tIng=es.
- Garrido, C., Monsiváis, A., García, E., Maldonado, B., Carreto, L., Ochoa, E., Tabora, J., & Mercado, J. Y. (2020). Tratamiento para COVID-19. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33(s1), 42–51. <https://doi.org/10.35366/96670>
- Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>



- Hu, Y., Zuo, M., Wang, X., Wang, R., Li, L., Lu, X., & Jiang, S. (2021). Pharmacokinetic interactions between the potential COVID-19 treatment drugs lopinavir/ritonavir and arbidol in rats. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 22(7), 599–602.
<https://doi.org/10.1631/jzus.B2000728>
- Iglesias, M., Benavent, E., Murillo, B., José, Ó. & Ferreiro, L. (2020). *Tratamientos Farmacológicos de Los Pacientes Con COVID19: Interacciones e Indicaciones*.
<https://www.revespcardiol.org/?ref=525313210>
- Jáuregui, E. (2021). Los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) en la pandemia COVID-19. *Revista Colombiana de Reumatología*, 28(2), 156–158.
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.004>
- Lemaitre, F., Budde, K., van Gelder, T., Bergan, S., Lawson, R., Noceti, O., Venkataramanan, R., Elens, L., Moes, D. J. A. R., Hesselink, D. A., Pawinski, T., Johnson-Davis, K. L., de Winter, B. C. M., Pattanaik, S., Brunet, M., Masuda, S., & Langman, L. J. (2023). Therapeutic Drug Monitoring and Dosage Adjustments of Immunosuppressive Drugs When Combined With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19. *Therapeutic Drug Monitoring*, 45(2), 191–199. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001014>
- Llover, M. & Jiménez, M. (2021). Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC - Formación Médica Continuada En Atención Primaria*, 28(1), 40–56.
<https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.10.005>
- López, V., Vázquez, T., Alonso-Titos, J., Cabello, M., Alonso, A., Beneyto, I., Crespo, M., Díaz-Corte, C., Franco, A., González, F., Gutiérrez, E., Guirado, L., Jiménez, C., Jironda, C., Lauzurica, R., Llorente, S., Mazuecos, A., Paul, J., Rodríguez, A., ... Hernández, D. (2020). Recomendaciones en el manejo de la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en pacientes con trasplante renal. *Nefrología*, 40(3), 265–271.
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.03.002>
- Manjhi, P. K., Kumar, R., Priya, A., & Rab, I. (2021). Drug-Drug Interactions in Patients with COVID-19: A Retrospective Study at a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Maedica*, 16(2), 163–169. <https://doi.org/10.26574/maedica.2021.16.2.163>



- Mishima, E., Anzai, N., Miyazaki, M., & Abe, T. (2020). Uric acid elevation by favipiravir, an antiviral drug. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 251(2), 87-90.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/them/251/2/251_87/article/-char/ja/
- Mohebbi, N., Talebi, A., Moghadamnia, M., Nazari Taloki, Z., & Shakiba, A. (2020). Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications. *Basic and clinical neuroscience*, 11(2), 185–200.
<https://doi.org/10.32598/bcn.11.covid19.2500.1>
- Oliva, J. (2020). Posibles estrategias de tratamiento para COVID-19. *Alerta, Revista Científica Del Instituto Nacional de Salud*, 3(2). <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9626>
- Pérez, G., Soto, F., Morales, A., Cabrera, J., Díaz, J., Rojas, R., Arenas, B., & Illescas, R. (2021). Uso racional de antimicrobianos en tiempos de COVID-19 en Perú: rol de los programas de optimización del uso de antimicrobianos e intervenciones desde el punto de vista de control de infecciones. *Horizonte Médico (Lima)*, 21(2), e1254.
<https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n2.12>
- Potere, N., Candeloro, M., Porreca, E., Marinari, S., Federici, C., Auciello, R., & di Nisio, M. (2022). Direct oral anticoagulant plasma levels in hospitalized COVID-19 patients treated with dexamethasone. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 53(2), 346–351.
<https://doi.org/10.1007/s11239-021-02561-w>
- Schrezenmeier, E., & Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(3), 155–166.
<https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
- Shah, S., Hariharan, U., & Chawla, R. (2021). Common anti-COVID-19 drugs and their anticipated interaction with anesthetic agents. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 37(2), 160. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_461_20
- Sobreira da Silva, M. J., Serpa Osorio-de-Castro, C. G., Paes, R. D., Negrete, C. L., Eugênio, E., Moraes, E. L., & Livinalli, A. (2022). Potential interactions between antineoplastic agents and medicines used to treat Covid-19. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 28(8), 1737–1748.
<https://doi.org/10.1177/10781552211040494>



Spanakis, M., Patelarou, A., Patelarou, E., & Tzanakis, N. (2021). Drug Interactions for Patients with Respiratory Diseases Receiving COVID-19 Emerged Treatments. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21), 11711.

<https://doi.org/10.3390/ijerph182111711>

Svedmyr, A., Hack, H., & Anderson, B. J. (2022). Interactions of the protease inhibitor, ritonavir, with common anesthesia drugs. *Pediatric Anesthesia*, 32(10), 1091–1099.

<https://doi.org/10.1111/pan.14529>

Tavera, R., Hernández, C., Morillo, J., & Alonzo, O. (2021). Ivermectina y su posible uso en el covid-19. *Revista Universidad y Sociedad*, 13(6), 560-565. Epub 10 de diciembre de 2021. Recuperado en 05 de junio de 2024, de

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2218-36202021000600560&lng=es&tlng=es.

Valladales, L., Giraldo, J., Aristizábal, B., Constain, C., Sabogal, A., & Machado, J. (2022). Prescription Patterns of Drugs Given to Hospitalized COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study in Colombia. *Antibiotics*, 11(3), 333. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030333>

