



# **De la serendipia al reposicionamiento de fármacos**

**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Carrera de Farmacia**

**Alumna: Natali Perrotta**

**Matrícula: 2591**

**Tutora Dra. María Sylvia Viola**

**Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Año 2020**

## Agradecimientos

A mis papas por darme la oportunidad de estudiar esta carrera.

A mi mamá por apoyarme y ayudarme siempre.

A mis hermanas Florencia y Julieta por acompañarme y estar siempre que necesito su ayuda.

A Guido por haberme acompañado y ayudado durante toda la carrera.

A la Dra. María Sylvia Viola por la paciencia, por guiarme en el trabajo y por toda su ayuda.

A mis amigas por acompañarme y apoyarme siempre.

Y por último a toda mi familia por guiarme y acompañarme durante toda esta etapa.

## Contenido

<b>Agradecimientos</b>	<b>2</b>
<b>Contenido</b>	<b>3</b>
<b>I. Resumen</b>	<b>5</b>
Palabras claves	6
<b>II. Objetivos</b>	<b>7</b>
<b>III. Introducción y antecedentes</b>	<b>8</b>
3.1 Serendipia	8
3.2 Origen del término serendipia	8
3.3 Clasificación de serendipia	9
3.3.1 Patrón I: caso del ácido valproico	11
3.3.2 Patrón II: caso de la imipramina	12
3.3.3 Patrón III: caso de los barbitúricos	12
3.3.4 Patrón IV: caso del haloperidol	13
3.3.5 Otras caracterizaciones de los descubrimientos científicos	13
3.4 Descubrimiento de fármacos	14
3.4.1 Diseño racional de fármacos	15
3.5 Desarrollo de fármacos y terapias disponibles para el COVID-19	16
3.5.1 Estrategias para el reposicionamiento de fármacos	17
3.5.2 Tres ejemplos de reposicionamiento para COVID-19	22
3.6 Registro de Ensayos para COVID- 19	24
<b>IV. Materiales y Métodos</b>	<b>25</b>
4.1 Selección de trabajos	25

4.2	Caracterización de los descubrimientos de los fármacos	25
4.3	Serendipia y COVID-19	25
V.	<i>Resultados</i>	26
VI.	<i>Discusión</i>	35
VII.	<i>Conclusión</i>	38
VIII.	<i>Bibliografía</i>	39
IX.	<i>Anexo I</i>	43
	<i>ANEXO II</i>	59
	<i>ANEXO III</i>	60

## I. Resumen

La serendipia es la facultad de realizar un descubrimiento mediante una combinación de accidente y sagacidad, es un hallazgo afortunado e inesperado que se produce cuando se busca una cosa distinta. El presente trabajo aborda el fenómeno de la serendipia en el ámbito de los fármacos. El objetivo fue analizar los tipos de serendipia y clasificar los descubrimientos de fármacos en forma casual. Se analizaron los descubrimientos de carácter serendípico de mayor relevancia del siglo XX y XXI con los patrones I, II y III descritos por López Muñoz y col. También se clasificaron de acuerdo con el tipo de descubrimientos como Columbus, Arquímedes y Galileo descrito por Friedel. La mayor parte de estas serendipias tuvo lugar en el siglo XX. De los 30 fármacos analizados, diez fármacos corresponden al patrón número I, cinco al patrón número II y quince al patrón número III. Para la tipificación de Friedel corresponden 3 fármacos de tipo Arquímedes, veinticinco de tipo Columbus y dos a la combinación Columbus/Galileo. Se describe la historia de los fármacos aprobados a partir de 1980 con serendipias de tipo I, II y III: minoxidil, finasteride, sildenafil, talidomida, rapamicina, bimatoprost y flibanserina. Sin lugar a duda, de todos estos el sildenafil es el que más ha revolucionado el tratamiento y el mercado farmacéutico en los 90.

Se analizaron los registros de ensayos clínicos de intervención sobre el reposicionamiento de fármacos para el COVID-19 como la cloroquina/hidroxiclороquina, la ivermectina y tocilizumab, cuatro fármacos que actualmente existen en el mercado. Se contabilizaron un total de 173 ensayos clínicos registrados, treinta y seis de ellos están completos, ocho fueron suspendidos, quince fueron retirados, dieciocho fueron terminados, cincuenta y cinco estaban reclutados, cuarenta y uno todavía no estaban reclutados. La estrategia de reposicionamiento para la hidroxiclороquina no supera los riesgos, para la ivermectina están pendientes resultados más contundentes. En el caso del tocilizumab, la estrategia de nueva indicación ha tenido resultados positivos, el inicio de los estudios sería un hallazgo inesperado cumpliendo el patrón III, de tipo Columbus.

La idea que la modulación de la expresión TMPRSS2 podría ser bloqueada indirectamente por la vía de los andrógenos y los fármacos antiandrógenos nace de las investigaciones del cáncer de próstata, abrió una perspectiva de uso y podría llegar a ser una serendipia farmacológica. Hasta el momento sólo hay 13 ensayos clínicos estudiando esta posibilidad.

Para la aparición de nuevos fármacos la serendipia ha dado paso al diseño racional, este estudio de las clasificaciones de serendipia demuestra que son pocos los eventos serendípicos en el siglo XIX y XX. Para el COVID-19 los hallazgos del tocilizumab y la terapia con antiandrógenos podrían ser observaciones sagaces seguidas de desarrollo racional de fármacos. Sin embargo, es muy pronto aún para definir que no puedan aparecer serendipias.

## Palabras claves

Serendipia, *serendipity*.

Desarrollo de fármacos, descubrimiento de fármacos, reposicionamiento de fármacos.

Ivermectina, tocilizumab, hidroxicloroquina, cloroquina.

TMPRSS2, antiandrógenos.

## II. Objetivos

### ***Objetivo General***

Recopilar, describir, analizar y clasificar el tipo de serendipia de los fármacos descubiertos por casualidad al final del siglo XX hasta la actualidad.

### ***Objetivos secundarios***

Buscar si hay descripciones de serendipias farmacológicas para el tratamiento de COVID-19.

Identificar si alguna de las posibles terapias de reposicionamiento como hidroxicloroquina, ivermectina y tocilizumab, para el COVID-19 tienen algún componente serendípico.

### III. Introducción y antecedentes

#### 3.1 Serendipia

La serendipia es la facultad de realizar un descubrimiento mediante una combinación de accidente y sagacidad, es un hallazgo afortunado e inesperado que se produce cuando se busca una cosa distinta<sup>1</sup>.

El diccionario inglés de Oxford<sup>2</sup> la define como la facultad de realizar descubrimientos felices e inesperados en forma accidental. El diccionario de Webster<sup>3</sup> dice que es la facultad de encontrar cosas valiosas que no fueron buscadas. El diccionario médico Stendeman<sup>4</sup> la define como un descubrimiento accidental donde se encuentra una cosa mientras se buscaba algo más y la definición del diccionario de español actual de Manuel Seco<sup>5</sup> dice que es la facultad de hacer un descubrimiento o un hallazgo afortunado de manera accidental. Todas estas definiciones comparten una característica: el ingrediente de la casualidad o accidente, pero ninguna tiene en cuenta la sagacidad, que es la capacidad necesaria para admitir que el descubrimiento tiene un significado y que es importante. Sin duda, el diccionario que ha tardado más en reconocer este término es la Real Academia Española, que fue debatido recién en 2012 y la define como 'hallazgo valioso que se produce de manera accidental o casual'<sup>6</sup>.

La historia de la ciencia está repleta de personas que hicieron observaciones de gran importancia sin concluir en importantes descubrimientos, porque no lograron determinar la importancia de lo que observaron. Por ejemplo, en su discurso del Premio Nobel, Alexander Fleming destacó el rol de la suerte y el destino: "...yo prefiero destacar la verdad, el descubrimiento de la penicilina comenzó como una observación casual. Mi único mérito es que no descuidé la observación y abordé el problema con la visión de un bacteriólogo"<sup>7</sup>.

La sagacidad marca la diferencia entre un descubrimiento serendípico y su ausencia en presencia de información accidental relevante, en un descubrimiento no serendípico, la sagacidad precede y conduce a la observación, mientras que en un descubrimiento serendípico la manifestación de sagacidad ocurre después de la observación inesperada.

#### 3.2 Origen del término serendipia

El término serendipia deriva de la palabra *serendipity*, acuñada por Horace Walpole (1717-1797), el conde de Oxford fue un aficionado a la novela gótica, escribió más de 1800 cartas en las cuales ilustró la historia europea del siglo XVIII. Uno de sus pasatiempos era inventar palabras, en 1754 inventó serendipia<sup>8</sup>. La primera vez que la utilizó fue en una carta a su amigo Mann, un diplomático británico. Walpole le escribió "*este descubrimiento es del tipo que yo llamo serendipia, una palabra muy expresiva que voy a tratar de explicarle, la comprenderá mejor con una explicación que con una definición*". Entonces le relata una pequeña historia titulada Los Tres Príncipes de Serendip, donde sus altezas realizaban descubrimientos por accidente y sagacidad de cosas que no buscaban. Por ejemplo, uno de ellos descubrió que una mula que siempre realizaba el mismo camino estaba ciega del ojo derecho



porque la hierba estaba más desgastada del lado izquierdo, con este ejemplo le escribe - ¿Entiendes ahora la serendipia?<sup>9</sup>.

Este término aparece en un escrito por primera vez en el año 1875, cuando el químico Solly responde a una investigación de un autor anónimo sobre la historia de Walpole y los Príncipes de Serendip. En esta respuesta Solly escribió que Walpole usaba la palabra serendipia para expresar un tipo de inteligencia natural. En 1909, este término fue incorporado en The Century Dictionary and Cyclopedia<sup>10</sup>. Finalmente, la palabra serendipia fue incorporada al ámbito científico en la década del treinta gracias al trabajo de Cannon en la publicación: The Role of Chance in Discovery<sup>11</sup>.

### **3.3 Clasificación de serendipia**

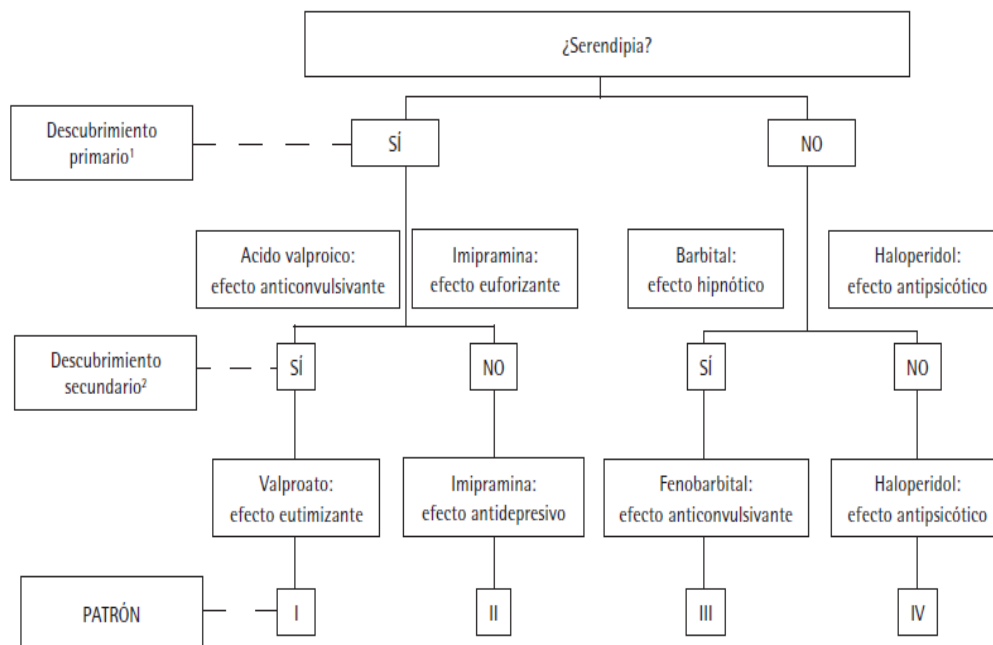
Muchos de los ejemplos de fármacos descubiertos por serendipia fueron del campo de la psicofarmacología como consecuencia de las observaciones clínicas de los médicos a pacientes tratados para otras condiciones. Así se desarrolló esta nueva disciplina a partir de mediados del siglo XX con los descubrimientos de nuevas clases de fármacos psicoactivos que podrían modificar el comportamiento. Estos descubrimientos por serendipia dieron comienzo a una era de desarrollo de fármacos como los antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos y estabilizadores del estado de ánimo que se utilizan hoy en día. Se originaron las investigaciones para desarrollar una segunda generación de fármacos más selectivos para sus dianas terapéuticas y reducir los efectos secundarios, mejorar la seguridad y tolerabilidad<sup>12</sup>. Se puede ver la evolución histórica en la Figura 1.

Línea del tiempo	Ansiolíticos	Antidepresivos	Desorden hiperactivo y déficit de atención	Antipsicóticos	Estabilizadores del ánimo	
Antes del 1900	alcohol, opiáceos					Serendipia
Principios del siglo XX	paraldehído, hidrato cloral, bromuro, barbitúricos	barbitúricos		barbitúricos		
Mediados del siglo XX	benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos	inhibidores de monoaminoxidasa antidepresivos tricíclicos	benzedrina, metilfenidato	clorpromazina, haloperidol, clozapina	Litio	
Fines del siglo XX	benzodiazepinas selectivos, antidepresivos SSRIs, SNRIs	antidepresivos SSRIs, NaRIs, SNRIs	Sales mixtas de anfetaminas, formulaciones de anfetaminas/metilfenidato	antagonistas de serotonina y dopamina, agonistas parciales de dopamina	antiepilépticos, antagonistas de serotonina y dopamina	Racional
Principios del siglo XXI	Gabapentinoides	ketamina	atomoxetina,			

**Figura 1.** Historia del desarrollo de fármacos usados en psiquiatría, traducido de Robinson (2018).

López Muñoz y col. (2012) implementaron una definición operativa de serendipia basada en el descubrimiento de algo inesperado o no buscado intencionalmente, independientemente del proceso sistemático que da la observación accidental. Tomando esta definición analizaron los ejemplos de la psicofarmacología y definieron cuatro diferentes patrones de serendipia<sup>13</sup>.

El primer patrón corresponde a descubrimientos serendípicos puros como es el caso del ácido valproico y el ácido lisérgico (LSD). El segundo patrón es una variante del primero, corresponde a descubrimientos que inicialmente fueron serendípicos y que luego se transforman en descubrimientos no serendípicos, como por ejemplo la imipramina. El tercer patrón corresponde a descubrimientos no serendípicos asociados con descubrimientos posteriores serendípicos, el grupo más representativo en este patrón son los barbitúricos. El cuarto y último patrón se utiliza para clasificar descubrimientos no serendípicos como es el caso del haloperidol. El algoritmo para definir los cuatro patrones se describe en la Figura 2, usando los cuatro ejemplos mencionados.



<sup>1</sup>Habitualmente, aunque no siempre, corresponden a descubrimientos en el animal de laboratorio.

<sup>2</sup>Descubrimientos relativos a eficacia clínica.

**Figura 2:** Esquema de los cuatro patrones de atribución de serendipia en el descubrimiento de agentes psicofarmacológicos (López Muñoz y col., 2012).

### 3.3.1 Patrón I: caso del ácido valproico

El ácido valproico es considerado un ejemplo de serendipia pura, fue sintetizado en 1881 por el químico americano Burton para ser utilizado como solvente orgánico. En 1963, Carraz, un investigador del laboratorio Berthier, trató de evaluar la actividad anticonvulsivante de una serie de compuestos derivados de la kellina y utilizó el ácido valproico como solvente. Carraz descubrió por casualidad que todas las soluciones que contenían ácido valproico tenían efectos anticonvulsivantes y que este era el responsable por los efectos<sup>14</sup>.

Después de este descubrimiento, Carraz sintetizó valpromida, un derivado del ácido valproico y se contactó con Borselli, un psiquiatra colaborador de Lambert en el hospital psiquiátrico de Bassenes, donde se estudió esta droga en pacientes que padecían epilepsia. En el comienzo Borselli y Lambert observaron que la valpromida tenía efectos sedantes, sobre todo cuando era administrado junto con otros antiepilépticos como el fenobarbital. Sin embargo, después de la administración de valpromida y valproato en forma separada los investigadores observaron en forma serendípica, que los pacientes no sólo mejoraban su perfil neurológico, sino que también había una estabilización del estado de ánimo. El valproato fue autorizado como antiepiléptico en 1967 en Francia y como antimaníaco en 1993 en Estados Unidos. Como se demuestra en el algoritmo descrito por López Muñoz, el ácido valproico tiene un patrón de descubrimiento de tipo I.

### 3.3.2 Patrón II: caso de la imipramina

La historia de la introducción clínica del primer antidepresivo tricíclico, la Imipramina, se enmarca en un proceso de búsqueda de fármacos antipsicóticos luego del éxito terapéutico de la clorpromazina y la reserpina, en 1952. Este avance llevó a la búsqueda de sustancias con propiedades similares por parte de las compañías farmacéuticas. En este sentido la firma farmacéutica Geigy revivió algunas fenotiazinas con la esperanza de que tuvieran otra aplicación psiquiátrica.

En este contexto el psiquiatra Kuhn recibió, a principio de 1956, el preparado denominado G-2235, una sustancia con la misma cadena lateral que la clorpromazina. Sin embargo, el G-2235 carecía de actividad neuroléptica, algunos pacientes que habían sido tratados anteriormente con clorpromazina mostraban deterioros en el cuadro esquizofrénico, sufriendo una agitación clínicamente preocupante. Sin embargo, Kuhn observó que tres pacientes diagnosticados con depresión experimentaron una mejoría significativa en su estado general en tan sólo unas semanas.<sup>15</sup>

El efecto antidepresivo de esta sustancia, llamada posteriormente imipramina, fue completamente inesperado y su descubrimiento fue totalmente accidental. En este sentido, la posibilidad que esta sustancia pudiera tener un efecto terapéutico antidepresivo fue propuesta por Kuhn en un reporte a Geigy. Después que treinta y siete pacientes recibieran este fármaco se demostró su eficacia en el tratamiento de los trastornos depresivos. En 1958, Kuhn volvió a publicar sus resultados con una muestra mayor de pacientes en el *American Journal of Psychiatry* consiguiendo, de esta forma, dar difusión internacional a su descubrimiento. Kuhn tuvo la sagacidad de reconocer una droga antidepresiva cuando estaba buscando una antipsicótica.

El descubrimiento de las propiedades antidepresivas de la imipramina constituye un ejemplo representativo de un descubrimiento patrón de tipo II serendípico, la observación en los pacientes esquizofrénicos tratados con este fármaco buscando un efecto antipsicótico, conduce a un descubrimiento planeado y no serendípico, como fue el efecto antidepresivo. Este patrón en el que se mezclan hallazgos serendípicos con otros no serendípicos fue el más habitual en las primeras etapas de la psicofarmacología moderna, y se considera tipo II (Fig. 2).

### 3.3.3 Patrón III: caso de los barbitúricos

La síntesis de los barbitúricos tuvo lugar en 1864 por el químico alemán von Baeyer, el ácido dietilbarbitúrico también conocido con los nombres barbital, malonal y gardena<sup>16</sup>. Los primeros análogos del barbital fueron sintetizados y testeados por von Mering y Fischer, como el caso del fenobarbital sintetizado en 1911, al reemplazar uno de los grupos etilo por un radical fenilo. El fenobarbital fue usado en la terapéutica como un hipnótico por primera vez en 1912 y también otro uso terapéutico muy importante como lo es la epilepsia, fue descubierto por serendipia.

Este descubrimiento tuvo lugar en 1912 el mismo año de su comercialización, gracias a la percepción de Hauptmann un residente de psiquiatría de Freiburg, quien decide administrar el fenobarbital a pacientes que por las crisis convulsivas no podían dormir adecuadamente. Sorprendentemente, Hauptmann observó en los pacientes tratados con bajas dosis de fenobarbital, que se redujeron las crisis notablemente no sólo durante la noche, sino también durante el día. Además, también observó una reducción en su intensidad. Este descubrimiento permitió que muchos pacientes realizaran el tratamiento ambulatorio e incluso pudieran volver a sus actividades laborales<sup>17</sup>.

El descubrimiento de las propiedades anticonvulsivante de los barbitúricos representa un claro ejemplo de serendipia, ya que fueron especialmente desarrollados como agentes hipnóticos, sin embargo, el hallazgo de su eficacia anticonvulsiva fue totalmente accidental en el marco de su uso como un agente hipnótico en pacientes epilépticos<sup>18</sup>. Este tipo de hallazgo fue clasificado por López Muñoz y col. Con un patrón de serendipia tipo III.

### **3.3.4 Patrón IV: caso del haloperidol**

El haloperidol fue descubierto a mediados de 1950, luego del éxito terapéutico de la clorpromazina. En ese momento, estaba en rigor la hipótesis sobre las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia en ciclistas profesionales por el uso abusivo de anfetaminas para mejorar su rendimiento deportivo. Janssen 1950 comenzó una ambiciosa búsqueda basada en la hipótesis de que las sustancias capaces de antagonizar el efecto tenían propiedades antipsicóticas. Se estudiaron y confirmaron las propiedades antagonistas para las anfetaminas por parte de una serie de compuestos butirofenónicos sintetizados previamente por esta compañía. Éstos hechos llevaron a Janssen a sintetizar derivados de esta familia, con el objetivo de encontrar un agente con una gran potencia y especificidad neuroléptica. En 1956, entre 438 derivados sintetizados, de las 45 butirofenonas de esta serie se eligió al derivado de la 4-fluorobutirofenona, el más potente y se le dio el nombre genérico de haloperidol por los dos sustituyentes halogenados incorporados a la molécula<sup>19</sup>.

En el descubrimiento del haloperidol y la verificación de su efecto antipsicótico no intervino la serendipia, en tanto, que su desarrollo fue consecuencia de una hipótesis de trabajo para conseguir precisamente un fármaco eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia. Corresponde al patrón de tipo IV de acuerdo con lo propuesto por López Muñoz y col. (Fig. 2).

### **3.3.5 Otras caracterizaciones de los descubrimientos científicos**

En el 2001, Friedel propone una clasificación de la serendipia para los descubrimientos científicos. Se refiere a serendipias de tres tipos: Columbus, Arquímedes y Galileo. La serendipia de tipo Columbus ocurre cuando se busca una cosa, pero se obtiene otra de mayor valor y ese valor es reconocido. Hace referencia a Cristóbal Colón, que buscaba una mejor ruta para llegar a las Indias y finalmente descubrió América, un descubrimiento de igual o mayor valor que el pretendido originalmente pero que quizás no se dio cuenta<sup>20</sup>.

La serendipia de tipo Arquímedes es cuando se encuentra lo esperado, pero de una forma que no es esperada y por un camino diferente al concebido previamente. Se adjudica a una leyenda sobre Arquímedes. Según se cuenta, Arquímedes debía probar el contenido de oro de una corona (calcular el volumen de un sólido irregular). Con este problema en mente se dio un baño y reconociendo que su cuerpo había desplazado el agua cuando se metió en la bañera, el método para medir el volumen de la corona se hizo evidente para él. Pero no esperaba encontrar la solución a su problema en el baño<sup>21</sup>.

Por último, la serendipia de tipo Galileo, no es considerado un accidente, es cuando se descubre lo que se está buscando, pero el valor de los que se encuentra es mayor al esperado originalmente. Se basa en las experiencias de Galileo, que luego de realizar mejoras en su telescopio para observar mejor las estrellas, pudo observar la sombra de las montañas lunares y reconoció la luna de Júpiter<sup>22</sup>. Por lo tanto, lo que vio fue mucho más grande de lo que podría haber imaginado.

En esta tesina se utilizará los patrones descritos por López Muñoz y col. y los tipos de Friedel para caracterizar algunos descubrimientos de finales de siglo XX y XXI.

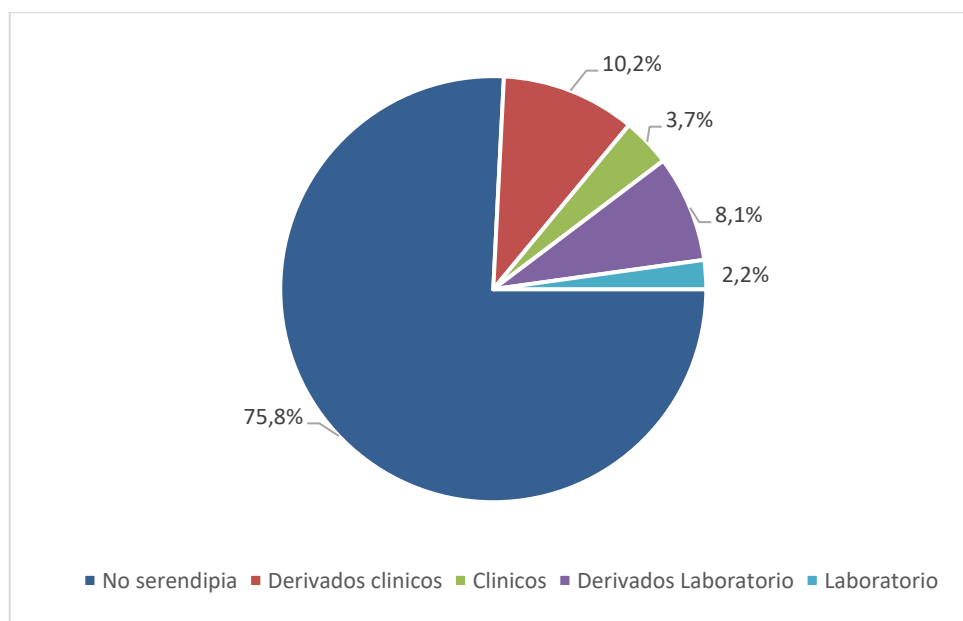
### 3.4 Descubrimiento de fármacos

Durante miles de años las especies vegetales fueron la fuente principal de medicamentos para tratar distintas enfermedades. Los registros más antiguos en el uso de las plantas inician con la farmacia China alrededor de 2100 A.C con el “pluma T-Sao” a base de 365 hierbas<sup>23</sup>. También, existen registros egipcios en el “Papiro Ebers” que datan del año 1500 A.C. donde se incluye una colección de 800 recetas con hierbas, mencionando aproximadamente 700 medicamentos<sup>24</sup>. En Europa, durante muchos siglos los herbolarios transfirieron los conocimientos teóricos y experiencias prácticas sobre las plantas medicinales. Hipócrates y Galeno aprendieron a manejar sus propios medicamentos preparados en alguna trastienda o botica. A finales del siglo VIII, los árabes, establecieron las primeras farmacias privadas con el desarrollo de jarabes, dulces, aguas destiladas y líquidos alcohólicos a partir de las hierbas. El uso de las hierbas se conservó en la edad media a través de los monjes copistas y cultivadores hasta el siglo XII.

De hecho, varias enfermedades son tratadas a partir de compuestos derivados de las plantas lo que evidencia que juegan un papel significativo en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos<sup>25</sup>. En el siglo XX muchos fármacos fueron desarrollados a partir de fuentes naturales, especialmente de plantas. Aún en la actualidad son objeto de estudio debido a sus aplicaciones y usos. Pero indudablemente la química desplazó el desarrollo de fármacos en el s XX. Así, como el desarrollo de compuestos biológicos ha cobrado gran relevancia en el s XXI.

El fenómeno de serendipia jugó un papel asombroso en el descubrimiento de muchos fármacos utilizadas en la actualidad, como vimos anteriormente. En el 2012, el total de drogas aprobadas por FDA para la comercialización de acuerdo con el Banco de Drogas (DrugBank) fueron de 1437, este número sólo incluyó pequeñas moléculas que se encuentran en uso clínico. De estas, ochenta y cuatro fueron

reconocidas como descubrimientos serendípicos, que corresponde al 5.8 % del número total de drogas en uso en ese momento<sup>26</sup>. Por ejemplo, según DrugBank en el 2012, había en uso clínico 88 medicamentos contra el cáncer, de los cuales 13 se identificaron por serendipia y 18 fueron también derivados de sus derivados. En la Figura 3 se muestra la distribución detallada de eventos serendípicos en relación con el número total de drogas disponibles en 2012 en el mercado, donde fueron descubiertos (laboratorio o marco clínico) y sus respectivos derivados (100% = 1437)<sup>26</sup>.



**Figura 3:** Distribución de eventos serendípicos de los fármacos aprobados por FDA, extraído de Hargrave-Thomas y col.<sup>26</sup>.

### 3.4.1 Diseño racional de fármacos

Si bien en el siglo XX hubo algunos descubrimientos al azar, los avances en la biología molecular, la simulación asistida por computadora y los métodos espectroscópicos facilitaron la búsqueda de nuevos compuestos de forma racional, lo que permitió buscar nuevas moléculas a partir de una acción farmacológica deseada.

El desarrollo de los fármacos en la actualidad se basa en un diseño inteligente y racional, ya que si sólo se acudiera al azar sería poco probable obtener medicamentos seguros y eficaces en tiempos razonables. De todas las moléculas propuestas para un uso terapéutico, sólo una de cada diez mil moléculas ensayadas pasa a la fase de desarrollo clínico, y una de cada cien mil supera los ensayos clínicos y logra registrarse. Por estos motivos el diseño racional de fármacos es una herramienta casi indispensable en el desarrollo de nuevos medicamentos, aumentando la probabilidad de éxito<sup>27</sup>.

El diseño racional consiste en la obtención de nuevos fármacos a partir del conocimiento de los procesos bioquímicos relacionados con la patología que se pretende combatir, utilizando nuevas técnicas de elucidación estructural de macromoléculas basadas en resonancia magnética nuclear, cristalografía de

rayos X. También, ha colaborado la finalización del proyecto del genoma humano, ya que permitió una mejor comprensión de las vías moleculares responsables de ciertas enfermedades y pudo utilizarse esta información como punto de partida para la búsqueda de nuevos fármacos<sup>28</sup>. Además, el diseño racional en el siglo XXI se caracteriza por utilizar métodos tecnológicos como el diseño de fármacos asistido por computadora (CADD). Esto consiste en aplicar procedimientos realizados por una computadora para relacionar la actividad de un compuesto con la estructura química y la diana o receptor. Los objetivos principales son descubrir moléculas activas, optimizar moléculas activas ya conocidas y seleccionar de un grupo dado de estructuras a los candidatos que tengan mayor o menor probabilidad de convertirse en fármacos exitosos<sup>29</sup>.

Una vez seleccionados los posibles candidatos a fármacos o *leads*, se diseñará el programa de investigación preclínica para caracterizar principalmente el perfil de seguridad del candidato y su posible eficacia, a fin de reducir y anticipar el riesgo existente para humanos antes de comenzar el ensayo. Son ensayos realizados in vitro o in vivo, en cultivos celulares, tejidos, órganos o animales enteros. Si los resultados son exitosos se pasará a la investigación en humanos, lo que constituye la etapa clínica.

La fase clínica se desarrolla principalmente para evaluar la eficacia y seguridad terapéutica. Se lleva a cabo en tres fases consecutivas en diferentes grupos poblacionales (ensayos Fase I, II y III), para comenzar cada una de estas fases se debe solicitar la autorización a las autoridades regulatorias correspondientes presentando los resultados de la fase anterior. Estos ensayos son costosos por la infraestructura que necesitan para desarrollarse, porque involucran pacientes y el tiempo para determinar la eficacia. Con los resultados de los ensayos en humanos las agencias reguladoras evalúan los resultados relativos a la seguridad y eficacia del medicamento para el uso propuesto, si los beneficios de un medicamento compensan sus riesgos, el medicamento recibe la aprobación para la comercialización y comenzarán los ensayos de Fase IV o postcomercialización. Estos últimos evalúan la seguridad en el mundo real ya que ningún medicamento es completamente seguro, aunque el producto se haya estudiado en sus fases clínicas previas sobre grupos de pacientes relativamente grandes, cuando sale al mercado su uso se expande a miles de pacientes en todo el mundo con una variedad de condiciones y posibles interacciones como no se ha dado en ninguno de los grupos utilizados en su fase de desarrollo, por ello el promotor realiza un seguimiento para modificar las recomendaciones de uso o bien para retirar el producto del mercado, en caso de que aparezcan efectos adversos<sup>30</sup>.

### **3.5 Desarrollo de fármacos y terapias disponibles para el COVID-19**

Desde fines del 2019, cuando se detectó la epidemia de un nuevo virus en Wuhan, China, que causaba un síndrome respiratorio agudo grave, el primer esfuerzo fue la secuenciación rápida del mismo, se lo identificó como un coronavirus al que se llamó SARS-CoV-2<sup>31</sup>. Pocos meses después fue declarada la pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se enunció la necesidad urgente de



antivirales para tratar el síndrome respiratorio agudo grave recién surgido, así como también desarrollar una vacuna efectiva.

Para el desarrollo racional de antivirales es necesario primero identificar las diferentes dianas terapéuticas y luego identificar y evaluar compuestos que puedan efectivamente unirse a estas dianas e inhibir la propagación<sup>32</sup>. En general, tres estrategias pueden ser utilizadas para el screening de compuestos antivirales capaces de inhibir la infección por COVID-19 que se detallan a continuación<sup>33,34</sup>.

La primera estrategia consiste en analizar antivirales y moléculas ya existentes y estimar su efecto en la replicación viral, que es llamado **reposicionamiento** o **reutilización** de fármacos. Las moléculas como el interferón alfa, beta y gamma, la ribavirina e inhibidores químicos de ciclofilina-8 fueron evaluadas por sus propiedades antivirales. La ventaja es que son fármacos en uso clínico, se conoce su farmacología y farmacocinética, la desventaja es que pueden tener efectos adversos severos.

La segunda estrategia consiste en analizar librerías químicas que tienen alto número de compuestos, sumado al cribado de alto rendimiento (HTS por sus siglas en inglés), un método que tienen la capacidad de analizar miles de posibles drogas con propiedades antivirales. Así surgió el lopinavir para el tratamiento del VIH, que fue descubierto gracias al uso correcto de los programas de cribado<sup>33,34</sup>.

La tercera estrategia se basa en la búsqueda de nuevos agentes, basándose en la genómica y en la comprensión biofísica del ciclo de vida del SARS-CoV2. Es decir, un desarrollo completamente *a novo* desde un diseño racional, esto sin duda puede llevar más tiempo, y la situación apremiaba para el 2020. Algunos ejemplos incluyen el desarrollo de péptidos antivirales dirigidos a las proteínas *spike*, desarrollo de nuevos inhibidores dirigidos a diferentes enzimas virales, desarrollo de inhibidores dirigidos a proteasas celulares huésped, desarrollo de anticuerpo monoclonal (MAbs). Teóricamente, este enfoque conducirá a compuestos más específicos, pero el desarrollo de estos compuestos por lo general toma años, a medida que se someten a todo el proceso de descubrimiento de drogas<sup>33,34</sup>. Sin duda, el desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo, complejo y costoso cuyo objetivo es demostrar en diferentes fases que el nuevo fármaco reúne los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos para su comercialización y administración al ser humano.

### 3.5.1 Estrategias para el reposicionamiento de fármacos

El reposicionamiento de fármacos es el proceso para identificar nuevas indicaciones para fármacos ya aprobados. Un fármaco conocido o en investigación se estudia para un nuevo uso diferente al propuesto originalmente. Este tipo de estrategia disminuye el riesgo de fracasos, ya que la toxicidad del fármaco ha sido evaluada, por lo cual no se deben hacer las pruebas de laboratorio preclínico, y en la mayoría de los casos los efectos adversos están documentados. Además, permite ganar tiempo, los nuevos usos y

combinaciones pueden ser propuestos utilizando estudios *in silico*. Sobre los ensayos clínicos, la evaluación de seguridad fue realizada y puede saltarse la fase I y II, sólo quedará demostrar con ensayos fase III la nueva indicación<sup>35</sup>. Otro uso importante del reposicionamiento de drogas es en terapias combinadas.

Debido a que un tratamiento *a novo* generalmente requiere muchos años para llegar al mercado, implica costos significativos, y tiene una baja tasa de éxito, metodologías de reposicionamiento de medicamentos han surgido como una estrategia atractiva para acelerar el descubrimiento de nuevos tratamientos para COVID-19, dada la condición pandémica.

El reposicionamiento de drogas se divide en dos categorías, por un lado, el enfoque computacional donde se utilizan herramientas bioinformáticas para identificar nuevas aplicaciones de drogas que se encuentran en uso, se basa en el análisis de “Big Data” e inteligencia artificial. Este enfoque utiliza un sistema de análisis de genes, estructuras químicas, datos sobre proteómica, los sistemas informáticos como el *signature matching* comparan el perfil de las drogas y el perfil genético de enfermedades. Es decir que conociendo el perfil genético de las enfermedades y el que producen las drogas, es posible estimar cuales podrían revertir el perfil genético ocasionado por la enfermedad. Otra estrategia utilizada es “*Computational molecular docking*”, que permite simular y predecir la interacción entre una droga y el *target* molecular. El enfoque experimental, se basa en experimentos *in vitro* para postular nuevas aplicaciones de drogas<sup>36</sup>. Esta estrategia puede ser utilizada para buscar drogas que pueden ser antivirales, mediante el cribado de pequeñas moléculas contra el virus usando métodos computacionales<sup>37</sup>.

Existen tres escenarios posibles para facilitar el reposicionamiento de drogas<sup>38</sup>:

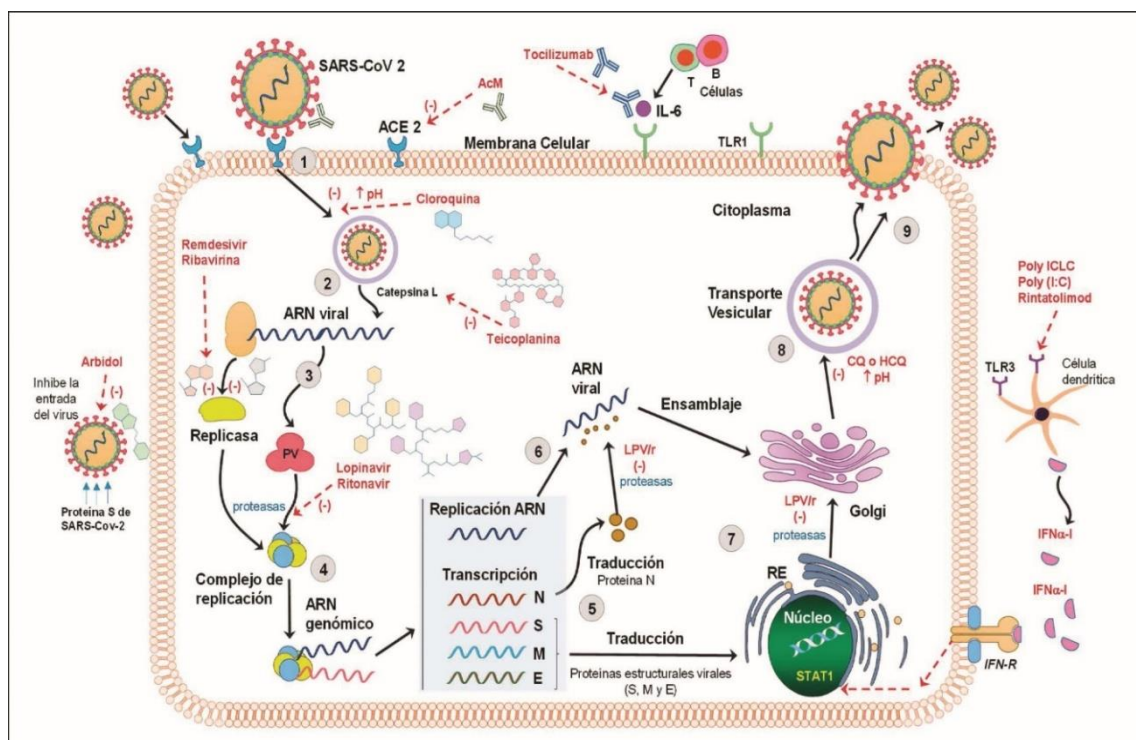
- **Diana conocida/virus nuevo:** en este caso se descubre que una droga antiviral ya establecida tiene actividad contra un nuevo virus.
- **Diana conocida/nueva indicación:** como por ejemplo imatinib, un conocido anti-cancerígeno que sería activo contra coronavirus.
- **Nueva diana/nueva indicación:** cuando se descubre que una droga que ya fue aprobada contra una diana específica, tiene efecto contra otras proteínas virales o dianas terapéuticas. Muchos antimicrobianos como la ivermectina y la nitazoxanida tienen actividad antiviral y se están probando para el COVID-19.

Los virus codifican proteínas únicas para la infección y la mayoría de los antivirales aprobados se dirigen a estos objetivos esenciales codificados viralmente. Esta clase de antivirales se ha denominado antivirales de acción directa. Los virus también dependen de las máquinas celulares del huésped para una infección exitosa, los medicamentos que bloquean estas actividades son antivirales dirigidos al huésped. Dada la escasez de tratamientos eficaces, se ha desarrollado una plataforma de cribado que

permitiría identificar antivirales de acción directa y dirigida al huésped que pueden ser potencialmente reutilizados para su uso contra SARS-CoV-2<sup>39</sup>. También, se ha probado actividad *in vitro* contra el COVID-19 de antivirales que han tenido éxito contra otros virus.

Para buscar los blancos viables en el desarrollo de fármacos para COVID-19 hay que entender el ciclo de replicación del virus. Varios autores han analizado en ciclo de coronavirus, que se detalla a continuación y se esquematiza en la Figura 4, donde señalan los posibles blancos terapéuticos y fármacos que podrían interferir en cada etapa:

- 1) Interacción de la proteína S del virus (*spike*) con su receptor de membrana (ACE 2), entrada viral mediante fusión por endocitosis.
- 2) El virus libera su ARN.
- 3) Parte del ARN se traduce en proteínas por la maquinaria celular.
- 4) Algunas de estas proteínas forman un complejo de replicación para producir más ARN.
- 5) El ARN traduce la síntesis de proteínas estructurales y no estructurales del virus.
- 6) El ARN genómico sigue replicándose.
- 7) Maduración de proteínas en RE-Golgi y su respectivo ensamblaje con el ARN genómico.
- 8) Formación de vesículas y transporte del virus.
- 9) Fusión con la membrana y exocitosis del SARS-CoV-2.



**Figura 4.** Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 y sitios de acción de fármacos potencial (en rojo) contra COVID-19, de Moneriz y Castro-Salguedo (2020)<sup>33</sup>.

#### **Abreviaturas y blancos terapéuticos de la Figura 4:**

*Reguladores de la respuesta inmune:* anticuerpos monoclonales (AcM), tocilizumab, interferón  $\alpha$  tipo I (IFN $\alpha$ -1), Poly ICLC, Poly (I:C) y rintatolimod.

*Modificadores del medio intracelular:* cloroquina (CQ)/hidroxicloroquina (HCQ) y arbidol.

*Inhibidores de ARN polimerasa viral:* remdesivir y ribavirina.

*Inhibidores de proteasas:* lopinavir/ritonavir (LPV/r) y teicoplanina.

ACE 2: enzima convertidora de angiotensina 2.

TLR1: receptor de IL-6 (*toll-like receptor 1*). TLR3: receptor de ARNs (*toll-like receptor 1*).

Receptor de interferón tipo I (IFN1-R).

STAT1: proteínas transductores de señales tipo 1 (*signal transducer and activator of transcription 1*).

PV: polipéptido viral.

Proteína S: proteína *spike* de SARS-CoV-2.

Basándose en epidemias previas, como lo fueron las del síndrome respiratorio de oriente medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y también en el ciclo de vida del SARS-CoV, los blancos que tienen el potencial de actuar contra el coronavirus se pueden dividir en cinco categorías:

#### **a) Inhibición de la entrada/fusión de SARS-CoV2**

El SARS-CoV2 utiliza la proteína espiga (*spike*) presente en la superficie viral para entrar en la célula huésped uniéndose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE), seguido del cebado de la *spike* a la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2).

La interacción proteína-proteína que ocurre entre las subunidades de la proteína espiga y el sitio activo del receptor ACE-2, puede ser un blanco terapéutico para obtener un tratamiento efectivo<sup>40</sup>. En este sentido el dominio de unión al receptor de la proteína espiga es un objetivo para la interrupción de la unión mediada por anticuerpos<sup>41</sup>. Otra estrategia es la unión al receptor ACE-2, si se puede obtener un ACE-2 recombinante de esta forma el virus se neutralizaría por el ACE-2 recombinante<sup>42</sup>.

La proteasa celular TMPRSS2 también juega un papel importante en facilitar la entrada del virus a la célula huésped<sup>43</sup>. Por ejemplo, el mesilato de camostato es un inhibidor de esta proteasa, ya que el SARS-CoV2 la utiliza para fusionarse a la membrana del huésped. Su uso podría disminuir la infección viral, reducir las infecciones originadas en células del pulmón, por lo tanto, reducir la probabilidad de infecciones graves e incluso la muerte<sup>44</sup>.

#### **b) Inhibición de la endocitosis**

Luego de la fusión de la proteína espiga con el receptor ACE-2, el virus ingresa en la célula y se produce la endocitosis dependiente del pH y del receptor. La endocitosis puede ser una estrategia potencial para el desarrollo de drogas contra el SARS-CoV2<sup>45</sup>. Basado en el cribado de las librerías, el baricitinib inhibidor de la quinasa Janus fue identificado como un posible candidato. También la ouabaína, un inhibidor de la endocitosis mediada por clatrina, y se está estudiando su posible eficacia en pacientes SARS-CoV-2 positivos.

Recientemente, la cloroquina y su derivado hidroxiclороquina cobraron un gran interés como terapia contra la infección causada por SARS-CoV 2, también por su posibilidad de cambios de pH, más adelante lo describiremos con detalle.

### **c) Inhibición de las enzimas virales**

Algunas drogas que fueron desarrolladas contra otras enfermedades virales como el remdesivir, el favipiravir y el lopinavir fueron evaluadas en ensayos clínicos para contener la pandemia de COVID-19. El remdesivir, una droga antiviral desarrollada para combatir el Ébola es un análogo de la adenosina, que se inserta dentro de las cadenas de ARN viral por medio de una ARN polimerasa dependiente, lo que provoca la finalización prematura de la transcripción<sup>46</sup>. Por ejemplo, estudios previos encontraron que el remdesivir, también fue activo contra el SARS-CoV-2 *in vitro* y esto podría dar resultados prometedores en ensayos clínicos. Sin duda ha sido una de las primeras terapéuticas aprobadas, pero sólo para casos leves<sup>47</sup>.

### **d) Inhibición de la envoltura viral, membrana, nucleocápside y proteínas accesorias**

La envoltura (E), la membrana (M) y la nucleocápside (N) proteica del virus son críticas para la supervivencia y propagación del virus SARS-CoV2, por lo tanto, estas proteínas estructurales serían un muy buen blanco terapéutico. Además de proteger al genoma viral, estas proteínas estructurales están involucradas en sorprender al sistema inmune del huésped, dándole al virus una ventaja sobre el huésped<sup>48</sup>. La proteína N actúa suprimiendo el silenciamiento de ARN. La proteína E del SARS-CoV 2 tiene una porción hidrofóbica que puede generar un poro conductor de iones en la membrana y juega un papel muy importante en el ensamble del genoma viral. El hexametileno de amilorida inhibe la conductancia del canal iónico e inhibe de esta forma la replicación del virus y podría ser eficaz<sup>49</sup>.

### **e) Supresión de la respuesta inflamatoria excesiva**

En las unidades de terapia intensiva se observó que los pacientes con COVID-19 tenían altos niveles de citoquinas en plasma comparados con pacientes que no fueron hospitalizados. Esto sugirió que la desregulación de las citoquinas está envuelta en la forma severa de la enfermedad causada por COVID-19<sup>50</sup>. Adicionalmente, se observó que estos pacientes infectados tenían un aumento en IL6<sup>+</sup> y CDA4<sup>+</sup>T. Estos hechos plantearon la posibilidad de inhibir la respuesta inflamatoria excesiva para reducir la severidad de la enfermedad y buscar tratamientos para el distress pulmonar.

En este sentido, los corticoesteroides demostraron tener un excelente potencial en suprimir la inflamación sistémica. Su uso para el tratamiento de COVID-19 se ha estudiado y en este momento es uno de los primeros tratamientos demostrados con utilidad para los que padecen la enfermedad severa<sup>51</sup>. El ensayo clínico RECOVERY estudió una serie de posibles terapias para el COVID-19, entre ellas la dexametasona. En este estudio se observó que la dexametasona disminuía la mortalidad y disminuía el tiempo de internación de los pacientes que recibían asistencia respiratoria. Sin embargo, no

hay evidencia que demuestre los beneficios del uso de la dexametasona en paciente que no reciban asistencia respiratoria<sup>52</sup>.

Como ya se mencionó, la producción de citoquinas inflamatorias y una mayor inducción de monocitos CD14<sup>+</sup> y CD16<sup>+</sup> genera una alta expresión de IL-6. Esta observación llevó a evaluar la posibilidad de bloquear el receptor de IL-6 y así reducir el estrés inmunológico causado por SARS-CoV2. Es por ello que se estudió el efecto del tocilizumab, un anticuerpo específico del receptor IL-6, en este momento una de las terapéuticas usadas para la enfermedad severa.

Otro punto de estudio para el tratamiento del COVID-19 fue el plasma de pacientes convalecientes. Se utilizó para desarrollar la inmunidad humoral contra el SARS-CoV-2. El plasma actuaría como una fuente de anticuerpos contra la infección. Si bien en un principio se consideró una buena idea, todavía no hay una buena definición de los beneficios de esta terapia como un método para tratar el COVID-19<sup>53</sup>. La OPS señala después de trece ensayos aleatorizados que el plasma de convalecientes no producía una reducción en la mortalidad, ni en los requerimientos de ventilación, ni mejoría en la sintomatología<sup>54</sup>.

La cloroquina y sus derivados, incluida la hidroxicloroquina, están aprobados para su uso en la malaria, algunos estudios *in vitro* han encontrado que estos fármacos también son activos contra los coronavirus, incluyendo el SARS-CoV-2<sup>55,56</sup>. Esto condujo a la adopción temprana y prueba de estos agentes para tratar el COVID-19; sin embargo, se ha demostrado en ensayos clínicos posteriores poca eficacia y mayor toxicidad.

### **3.5.2 Tres ejemplos de reposicionamiento para COVID-19**

En este trabajo se analiza si es posible la serendipia en la estrategia de reposicionamiento de fármacos para el tratamiento de COVID-19. Se eligieron dos fármacos que podrían actuar sobre el virus y uno sobre la enfermedad (hidroxicloroquina, ivermectina y tocilizumab).

#### **a) Hidroxicloroquina/ cloroquina**

La cloroquina y la hidroxicloroquina son inmunomoduladores que fueron utilizados durante los años 60 para el tratamiento de la malaria y enfermedades autoinmunes como lupus y artritis<sup>57</sup>. También, se ha demostrado la capacidad que tienen para inhibir los pasos dependientes del pH en la replicación de varios virus.

Teniendo en cuenta esto y algunos resultados de estudios *in vitro*, se sugirió que estos fármacos podrían ser efectivos para controlar la infección por SARS-CoV-2. En marzo del 2020, Gautret y col., realizaron un estudio en Marsella sobre 20 pacientes con COVID-19, administrándoles 600 mg de HCQ más azitromicina diariamente. Sólo 12 pacientes tratados mostraron una reducción significativa de la carga viral seis días después del tratamiento<sup>58</sup>. Con esta novedad, se iniciaron muchos estudios clínicos al rededor del mundo, ya que era una posibilidad (ver resultados). Sin embargo, el estudio de Gautret tenía

limitaciones metodológicas, fue un estudio abierto, sin aleatorizar, sin comparador y el grupo control de varios lugares de Francia. Muchos de los trabajos posteriores que se hicieron con HCQ y CQ demostraron que sólo tiene un efecto moderado contra el SARS-CoV-2 y actualmente no se cuenta con evidencia suficiente para determinar una eficacia clínica significativa. Además, los efectos adversos de este fármaco como diarrea, o vómitos pueden generar una mayor ocupación de las camas del hospital<sup>59</sup>. Las últimas comunicaciones de la OMS no recomiendan el uso de la hidroxicloroquina y cloroquina para el tratamiento del COVID-19, ya que no reduce la mortalidad, ni el tiempo de respiración mecánica, ni el tiempo de hospitalización de los pacientes y aumenta el riesgo de arritmias cardíacas fatales<sup>60</sup>.

### **b) Ivermectina**

La ivermectina es un producto natural que fue aislado de un microorganismo encontrado en Japón. Se indica para el tratamiento de infecciones causadas por parásitos como sarna, piojo, se pensó que podría ser utilizada para el tratamiento de COVID-19<sup>61</sup>.

Para probar el efecto antiviral de la ivermectina frente al SARS-CoV2 se infectaron células Vero/hSLAM con SARS-CoV2, seguido de 5 µM de ivermectina. Luego de 48 horas se observó que la reducción del ARN viral era 5000 veces mayor en las células tratadas con ivermectina en comparación con las muestras de control, lo que indica una pérdida del material viral en 48 horas, no se mostró una mayor reducción en 72 horas<sup>62</sup>. Sin embargo, la concentración inhibitoria es 35 veces mayor a la concentración plasmática, si se quisiera alcanzar la concentración inhibitoria máxima media a nivel pulmonar se tendría que utilizar 25 veces la dosis permitida.

Sin embargo, se realizó un estudio de cohorte que incluyó tres continentes, Europa, América del Norte y Asia. Al comparar 704 pacientes hospitalizados que recibieron una dosis de ivermectina de 150 µg/kg con 704 controles se encontró que los que requirieron asistencia mecánica fallecían, menos aquellos que recibieron el medicamento, si bien la ivermectina es conocida por ser segura y bien tolerada puede que no sea suficiente para enfermedades virales como el COVID-19, por lo que se requiere más estudios al respecto<sup>63</sup>.

El efecto de la ivermectina en la mortalidad, respiración artificial, hospitalización y en la infección viral resulta incierto debido a que la certeza de la evidencia es muy baja. La evidencia también demostró que el tratamiento puede producir daños con un aumento en los efectos adversos por esta razón, la OMS recomienda utilizar la ivermectina sólo en el marco de realizar ensayos clínicos y no como tratamiento del COVID-19<sup>60</sup>.

### **c) Tocilizumab**

El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal anti- interleuquina 6 (IL-6) que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de patologías reumáticas y para la liberación excesiva de citoquinas<sup>64</sup>. Cuando el organismo no es capaz de generar una respuesta inmune apropiada capaz de combatir la infección



viral, la persistencia de los componentes de la respuesta innata pueden generar una tormenta de citoquinas, y esto ocurre en los casos de COVID-19 más severos, se asocia con linfopenia y la destrucción de los tejidos inflamados<sup>65</sup>.

Algunos estudios como los realizados por Xu y col.<sup>66</sup> sugieren que el TCZ disminuye la fiebre, la proteína C reactiva y la necesidad de oxígeno. De acuerdo con Perrone y col.<sup>67</sup>, el TCZ disminuye la mortalidad sin causar una toxicidad significativa. Un estudio observacional dirigido por Price y col.<sup>68</sup> sugiere que el TCZ mejora la oxigenación y disminuye los niveles de biomarcadores inflamatorios.

Más aún, los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis sobre 8 estudios clínicos controlados y aleatorizados publicados hasta febrero de 2021 revelan una fuerte evidencia sobre que el tocilizumab reduce el riesgo de asistencia ventilatoria mecánica en pacientes internados por COVID-19. Asimismo, la evidencia de certeza moderada indica que tocilizumab disminuye el riesgo de evolución clínica desfavorable y el riesgo de infecciones secundarias en pacientes internados por COVID-19. No se observaron efectos significativos para tocilizumab sobre el riesgo de mortalidad o de efectos adversos; sólo los dos estudios más amplios (RECOVERY y REMAP-CAP), con más de 80% de los enfermos tratados de manera simultánea con corticoides, mostraron beneficios sobre la supervivencia en relación con el uso de tocilizumab<sup>69</sup>.

### **3.6 Registro de Ensayos para COVID- 19**

La Base de datos de ClinicalTrials.gov fue creada como resultado de la ley de modernización de la FDA (Food and Drug Administration) en 1997, la cual solicitó al Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, a través del Instituto Nacional de Salud (NIH), que estableciera un registro de información de ensayos clínicos financiados pública y privadamente sobre los nuevos medicamentos en investigación para probar la efectividad. La NIH y la FDA trabajaron en conjunto para desarrollar el sitio que se puso a disposición del público en febrero del año 2000<sup>70</sup>.

El ClinicalTrial.gov es una base de datos digital que brinda un fácil acceso a la información sobre estudios clínicos con apoyo público y privado, sobre una amplia variedad de enfermedades y afecciones. El sitio es actualizado por la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) y el Institutos Nacionales de Salud (NIH).

Cada registro en ClinicalTrials.gov presenta información sobre la enfermedad, la intervención, título, descripción y diseño del estudio, requisito para la participación, ubicación donde se realiza el estudio y enlaces a sitios web de salud con información relevante. Es una herramienta útil para la búsqueda de los ensayos clínicos de patologías y fármacos. Además, contribuye con las leyes y las políticas para establecer un sistema mundial de información sobre ensayos clínicos. Esto ha aumentado la transparencia y la responsabilidad de la actividad de investigación clínica en forma considerable.



También permite obtener información para la comprensión e interpretación de los resultados de los ensayos porque se requiere información sobre todos los ensayos clínicos pertinentes y de los detalles de los protocolos. Es una exigencia regulatoria y también una necesidad para la publicación en revistas científicas.

## IV. Materiales y Métodos

### 4.1 Selección de trabajos

Para identificar los fármacos descubiertos por serendipia se realizó la búsqueda de trabajos desde mayo del 2019 hasta diciembre del 2020, en las siguientes bases electrónicas de datos: Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Google Scholar y Google, sin restricción de lenguaje. Los términos utilizados en la búsqueda fueron *serendipity*, *serendipitously*, *drug discovery and serendipity* y sus traducciones al español como serendipia.

Se reunieron los resultados de todas las búsquedas y se descartaron aquellos trabajos que no tuvieran que ver con serendipia de fármacos. Las revisiones relevantes que hablaban del descubrimiento de fármacos fueron examinadas para identificar las publicaciones que pudieran ser utilizadas en este trabajo.

### 4.2 Caracterización de los descubrimientos de los fármacos

Los fármacos que se encontraron en la bibliografía descubiertos por serendipia fueron caracterizados de acuerdo con los 4 patrones propuestos por López Muñoz y col. (Figura 1) como I, II, III y IV.

También los descubrimientos de estos fármacos fueron categorizaron de acuerdo con la clasificación de Columbus, Arquímedes y Galileo, propuesto por Friedel<sup>20</sup>. Además, se describe brevemente la historia del descubrimiento de los del siglo XX y XXI.

### 4.3 Serendipia y COVID-19

Con el objetivo de hallar alguna serendipia en el tratamiento para el COVID-19, se realizó una búsqueda en las mismas bases de datos con las siguientes palabras claves: desarrollo racional para COVID-19 serendipia y COVID-19.

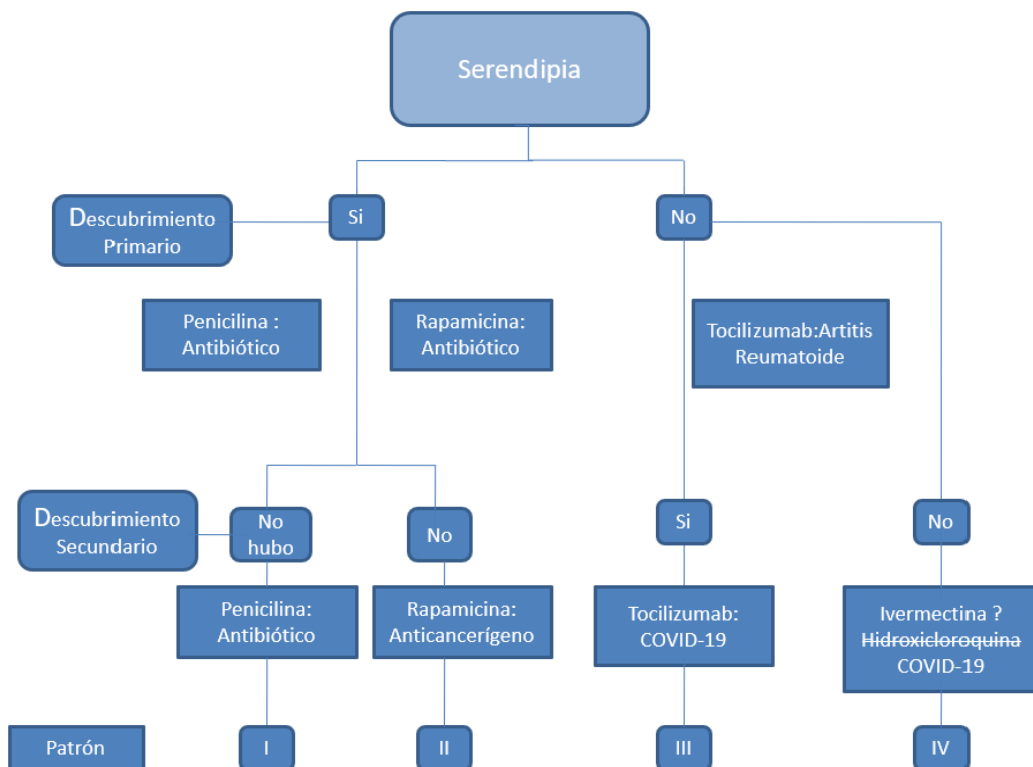
Además, se buscó en la base de datos Clinicaltrials.gov los ensayos clínicos de intervención o controlados para ivermectina, hidroxiclороquina y tocilizumab como ejemplos de fármacos para el reposicionamiento (ANEXO I). También se buscaron los ensayos clínicos que contuvieran las palabras claves TMPRSS2 y andrógeno (ANEXO II y III).

## V. Resultados

El término serendipia es muy utilizado actualmente sobre todo en inglés, la búsqueda simple en Google de la palabra clave *serendipity* indicó 35.700.000 entradas (mayo 2021). Para *serendipity drug discovery* fueron 1.550.000 entradas. Si se refina la búsqueda en Google Scholar, la palabra *serendipity* indica 162.000 entradas, para *serendipity drug discovery* el resultado fue 22.600 resultados. La búsqueda de la palabra serendipia (en español) en Google se hallaron 2.490.000 resultados y para el cruce de palabras serendipia y descubrimiento de drogas fueron 21.900. Si bien muchos de estos resultados no indican información de fármacos, si indica como se ha popularizado esta palabra.

En la base PubMed, para *serendipity* hay 1.135 resultados, *serendipitously* 2.586 y para *serendipity drug discovery* 152. Estos últimos títulos fueron revisados y se descartaron los que no tuvieran que ver con fármacos, también se descartaron los artículos editoriales que no se encontraban *on line* y los títulos que no tuvieran que ver con el desarrollo de fármacos, sólo 21 títulos se referían a *serendipity drug discovery*, luego se analizaron los resúmenes sobre los fármacos y serendipias.

Se revisó la información de un total de 30 fármacos asociados con serendipia de la bibliografía seleccionada. El descubrimiento de dichos fármacos fue analizado con el algoritmo descrito por López Muñoz y col. Se muestran algunos ejemplos de los fármacos en el diagrama de la Figura 5. Además, se clasificaron de acuerdo con la tipificación de Friedel. Estos resultados están descritos en la Tabla 1.



**Figura 5.** Algoritmo de clasificación de descubrimiento de fármacos en cuatro patrones.

**Tabla 1:** Clasificación y categoría de los fármacos descubierto por serendipia en el siglo XX y XX, (Desc.= descubrimiento)

Fármaco	Indicación	Año serendipia	Categoría según López y col.			Clasificación según Friedel	
			Desc. Primario	Desc. secundario	Patrón	Tipo de desc.	Tipo
Bromuro de potasio	Anticonvulsivante	1857	No	Si	III	Encuentra lo esperado, en forma inesperada, camino diferente	Arquímedes
Hidrato de Cloral	Hipnosis/ Manía	1869	No	Si	III	Encuentra lo esperado, en forma inesperada, camino diferente	Arquímedes
Nitroglicerina	Angina de pecho	1878	Si	No hubo	I	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Fenobarbital	Hipnosis/ Antiepiléptico	1912	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Benzedrina	Déficit de atención	1937	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Penicilina	Antibiótico	1940	Si	No hubo	I	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Dicumarol	Anticoagulante	1940	Si	No hubo	I	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Mostaza nitrogenada	Anticancerígeno	1941	Si	No hubo	I	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Litio	Tratamiento manía	1949	Si	No	II	Encuentra lo esperado. en forma inesperada, camino diferente	Arquímedes
Dimenhidrinato	Antiemético	1949	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Norentindrona	Anticonceptivo	1949	Si	No hubo	I	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Ácido lisérgico	Alucinógeno	1950	Si	No hubo	I	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Metoclopramida	Antiemético	1950	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Piperazina	Antihelmíntico	1950	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Clorpromazina	Antipsicótico	1955	Si	No	II	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Meprobamato	Tranquilizante	1955	Si	No	II	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Iproniazida	Antidepresivo	1956	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Imipramina	Antidepresivo	1957	Si	No	II	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Vinblastina	Anticancerígeno	1958	Si	No hubo	I	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus

Continúa

Fármaco	Indicación	Año de serendipia	Categoría según López y col.			Clasificación según Friedel	
			Desc. Primario	Desc. secundario	Patrón	Tipo de desc.	Tipo
Ácido valproico	Anticonvulsivante	1967	Si	Si	I	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Tamoxifeno	Anticancerígeno	1978	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Cisplatino	Anticancerígeno	1978	Si	No hubo	I	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Ciclosporina	Inmunosupresor	1983	Si	No hubo	I	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Minoxidil	Alopecia	1988	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Finasteride	Alopecia	1997	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Sildenafil	Disfunción eréctil/ Hipertensión pulmonar	1998	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus/ Galileo
Talidomida	Eritema Nodular/ Mieloma múltiple	1998	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus/ Galileo
Rapamicina	Inmunosupresor/ Anticancerígeno	1999	Si	No	II	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Bimatoprost	Glaucoma/ Crecimiento de pestañas	2008	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus
Flibanserina	Trastorno sexual hipoactivo femenino	2015	No	Si	III	Encuentra algo de mayor valor a lo esperado	Columbus

Sobre el total de fármacos de la Tabla 1, diez fármacos corresponden al patrón número I, cinco al patrón número II y quince al patrón número III, propuesto por López Muñoz y col. Para la tipificación de Friedel corresponden 3 fármacos de tipo Arquímedes, 25 de tipo Columbus y 2 de tipo Columbus/Galileo.

A continuación, se describe la historia de los fármacos aprobados a partir de 1980 con serendipias de tipo I, II y III: minoxidil, finasteride, sildenafil, talidomida, rapamicina, bimatoprost y flibanserina.

El minoxidil fue sintetizado en 1963 y aprobado por la FDA para hipertensión severa de emergencia por dos semanas en 1971. Debido a su eficacia, muchos médicos excedieron la recomendación de dos semanas de la FDA. Al tiempo, se notificaron casos de hipertriosis (crecimiento excesivo del cabello) en el 60-80 % de los pacientes que tomaron el medicamento más de 2 semanas. Esto originó el desarrollo una formulación tópica y comenzaron los ensayos clínicos para pacientes con alopecia en 1978. En

1988, diez años más tarde, la FDA aprobó minoxidil para la alopecia y ya no se usa como antihipertensivo<sup>71</sup>. El minoxidil se clasificó como patrón III de serendipia ya que el descubrimiento como antihipertensivo no fue serendípico, pero si lo fue el descubrimiento para la alopecia, además se consideró de tipo Columbus porque el nuevo uso fue de mayor valor al esperado.

El finasteride fue aprobado en 1992 por la FDA para la hipertrofia benigna de próstata. Un año más tarde se observó que los pacientes que lo utilizaban tenían crecimiento del cabello como efecto secundario. En 1997, la FDA aprobó el finasteride, 1 mg por día, para el tratamiento de la alopecia androgénica, luego de estudiar que esta droga disminuía los niveles de la dihidrotestosterona, la cual está implicada en la pérdida de cabello de los hombres. Este descubrimiento fue clasificado en el patrón III, debido a que el descubrimiento primario no fue serendípico y el secundario para el tratamiento de la alopecia fue causa del azar, ya que los hombres que utilizaban el finasteride observaron que como efecto secundario que les había crecimiento de cabello. Es considerado un descubrimiento de tipo Columbus porque la nueva aplicación le agregó valor al fármaco<sup>72</sup>.

El sildenafil fue sintetizado en el año 1988, como un inhibidor de la fosfodiesterasa selectivo de la isoforma V, para el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión arterial. Sin embargo, los estudios clínicos no observaron los efectos deseados, ya que no eran mejores para la terapéutica hasta ese entonces aprobada. Cuando ya se estaba por levantar la investigación con este fármaco y darlo como fracaso de desarrollo, los investigadores de Pfizer relacionaron que un evento adverso detectado durante el ensayo fase I podría servir para otra indicación. Lo que rescataron fue que durante la internación de los voluntarios sanos a los que se les administró el sildenafil tuvieron erecciones, casi por casualidad y la observación de una enfermera porque los voluntarios por vergüenza no lo informaban. Este efecto adverso fue aprovechado para el tratamiento de la disfunción eréctil y finalmente fue aprobado por la FDA en 1998 con esa indicación, más tarde se sumó la indicación para la Hipertensión Pulmonar. Se consideró una serendipia de tipo III ya que el uso para la disfunción eréctil fue descubierto por casualidad y sagacidad<sup>73</sup>. Es considerado un descubrimiento de tipo Columbus, porque que se encontró una aplicación cuando se estaba dando de baja el fármaco. Sin duda, se revolucionó el tratamiento de la disfunción eréctil con la "píldora azul", que hasta ese momento no tenía tratamiento por vía oral.

La talidomida fue sintetizada en 1953, fue utilizada como sedante ya que se creía que era más segura que los barbitúricos, también era útil para el tratamiento de las náuseas en el primer trimestre del embarazo. En 1961, un clínico y genetista alemán, Widkin Lenz, comunicó la relación entre la talidomida y graves malformaciones observadas en recién nacidos, por esta razón el fármaco dejó de ser utilizado. En el año 1964 un médico israelí llamado Jacob Sheskin, le recetó talidomida a un paciente con eritema nodular causado por lepra, como último recurso para aliviar la picazón extrema. Sorpresivamente, la talidomida consiguió una resolución completa del eritema nodular al cabo de tres días de tratamiento, luego fue probado en cinco pacientes más obteniéndose resultados favorables<sup>74</sup>. Finalmente, la FDA aprobó el uso de la talidomida para eritema nodular causado por lepra en el año 1998, actualmente es utilizada también para el tratamiento de mieloma múltiple aprobado por la FDA en el año 2006. Este

descubrimiento fue clasificado en el patrón II, debido a que se usó como sedante primero, pero la aplicación para el eritema nodular fue descubierta en forma serendípica, y es de tipo Columbus ya que se encontró una aplicación de mayor valor a la esperada, luego con el descubrimiento para el tratamiento de mieloma múltiple es considerado de tipo Galileo ya que no interviene el azar, pero a través de los estudios se encuentra otra aplicación con mucho valor.

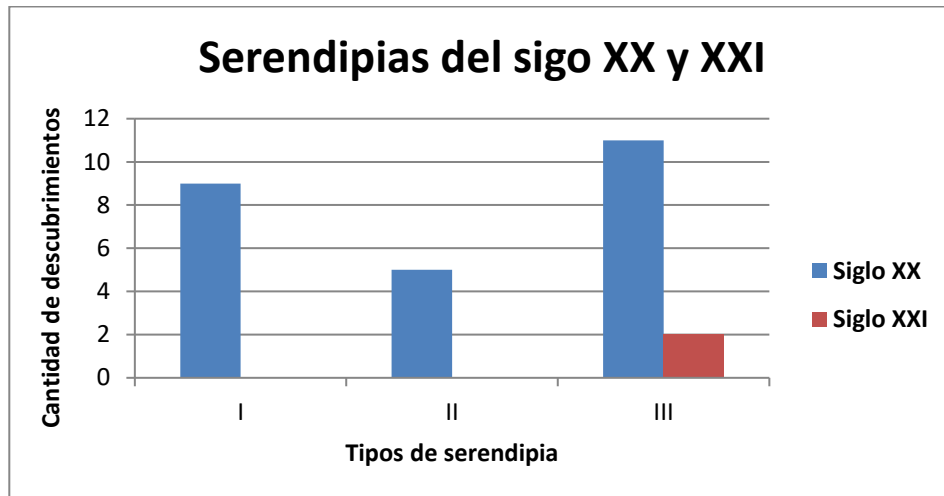
La rapamicina fue descubierta en el siglo XX, en 1972 se tomaron muestras de la arena de la Isla de Pascua, en el sureste del Océano Pacífico, estas muestras contenían la bacteria *Streptomyces hygroscopicus* de las que se extrajo la rapamicina o sirolimus. Se descubrió inicialmente que este principio activo tenía una potente actividad anticándida y por ello se pensó que podría servir como un valioso agente antifúngico. Luego en estudios posteriores se demostró que tenía actividades inmunosupresoras y antitumorales en células de mamíferos. Finalmente, la rapamicina, un inhibidor de mTOR, fue indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales<sup>75</sup>. Más estudios reforzarían luego el beneficio de la medicación en esta población, lo que llevó a su aprobación por la FDA en septiembre de 1999. Luego se estudió el efecto antineoplásico de forma racional, por lo cual no se considera un descubrimiento serendípico puro, sino de tipo Columbus ya que se encontraron usos de mayor interés al esperado.

El bimatoprost, estructuralmente relacionada con la prostaglandina F<sub>2α</sub>, fue diseñado estudiado y aprobado para la disminución de la presión intraocular y uno de los efectos adversos detectados fue el crecimiento de pestañas<sup>76</sup>. Esto llevó a su aprobación por la FDA en el 2008 como producto cosmético de pestañas. Se clasifica como patrón III y Columbus ya que se encuentra otra aplicación de mayor valor sin ser buscada.

La historia de la flibanserina es un ejemplo de droga descubierta por serendipia para una indicación que no fue originariamente creada, clasificándose en el patrón III propuesto por López Muñoz y col. La flibanserina se estudió principalmente para el tratamiento de la depresión, hasta que se observó en un ensayo clínico que las mujeres que padecían depresión y eran tratadas con este fármaco mejoraban las funciones sexuales. Luego, se estudió la eficacia en tres ensayos clínicos en mujeres premenopáusicas por veinticuatro semanas y se observaron mejorías en el número de eventos de satisfacción sexual. Finalmente, esta droga fue aprobada en el año 2015 por la FDA para el trastorno del deseo sexual hipoactivo<sup>77</sup>, promocionada como "la píldora rosa". Sin embargo, en el 2016 fue retirada su aprobación porque los efectos adversos (hipotensión y síncope) no superaban los beneficios. Se clasifica como un descubrimiento de tipo Columbus porque hubiera sido una aplicación de mayor valor a la esperada.

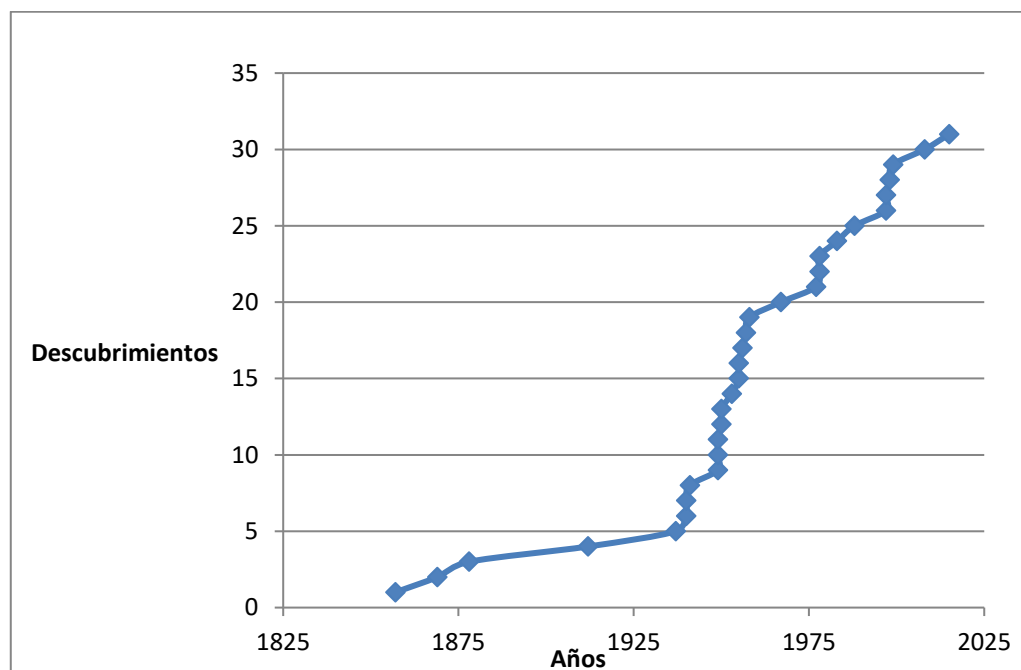
En la Figura 6 se agruparon los descubrimientos de medicamentos según el tipo de serendipia en el siglo XX y XXI, se excluyó la nitroglicerina, el bromuro de potasio y el hidrato de cloral porque fueron en el siglo XIX. En el siglo XX, hubo un total de 9 descubrimientos serendípicos de tipo I, mientras que en el siglo XXI no hubo ningún descubrimiento serendípicos de este tipo. En el siglo XX, hubo 5

descubrimientos de tipo II, mientras que en el siglo XXI no hubo ninguno y en el siglo XX hubo 11 descubrimientos de tipo III y en el siglo XXI sólo 2 hasta el momento.



**Figura 6:** Tipos de serendipias descubiertas en el siglo XX y XXI.

Como podemos observar en la Figura 7 entre los años 1930 y 1980 se desarrollaron la mayor cantidad de descubrimientos serendípicos, esto se debió a un gran avance en la psicofarmacología y en el tratamiento de diferentes patologías psiquiátricas.



**Figura 7:** Distribución de los descubrimientos serendípicos a través de los años.

## Serendipia en COVID-19

En la búsqueda con las palabras claves **serendipia y COVID-19** se encontraron 19 resultados en Google y 7 en PubMed, la mayoría hablaban de la búsqueda de nuevos fármacos por reposicionamiento, pero no al azar. De los cuales sólo un trabajo hablaba de serendipia en COVID-19 en forma directa (luego se analizará). Los restantes tres no abordaban ningún descubrimiento de serendipia en COVID-19, dos hablaban de reposicionamiento de fármacos y del otro el resumen no estaba en línea.

Se buscaron los ensayos clínicos registrados para el tratamiento de COVID-19 en la base de registro de ClinicalTrial.gov. Hasta el día 29 de enero del 2021, estaban registrados un total de 4609 ensayos clínicos, de los cuales 2609 eran de intervención. Se refinó la búsqueda con el fin de analizar sólo los ensayos clínicos aleatorizados que investigan fármacos. Se descartaron los que en la intervención contuviera algunos de los siguientes términos: Ébola, diabetes, vacunas, cardiovascular, video yoga, depresión, infecciones fúngicas, oxigenoterapia, laringoscopia, hospitalizaciones vs hogar, mensajes por *software*, *mindfulness*, comportamiento, control remoto, shock séptico, telemedicina, toxina botulínica, nutrición, suplementos dietarios, cáncer, prevención daño real, estrés post traumático, ansiedad, agudeza visual, esclerosis, obesidad, *counselling*, zoom, ventilación artificial, educación, enfermería, comunicación, ejercicio físico, desinfección, rehabilitación, *burnout*, máscara, depresión adolescente, prevención, suero equino, diagnóstico por test, biopsia, vacuna antigripal, adicción, ecodoppler, ecmo, feto, bariátrica, ayurveda, endoscopia, dispositivos médicos, respirador, povidona, cuidado virtual, terapias con gas, dieta con vitamina C, vitamina D, anestésicos, delirio, profilaxis, cannabis, determinación de anticuerpos entre otros términos que no tenían relación. Evidentemente, desde enero de 2020 se iniciaron numerosos ensayos clínicos no sólo para el tratamiento específico, sino también para soporte y contención para mitigar la pandemia. Estos términos indican que no se están probando fármacos, suplementos dietarios, terapias psicológicas entre una variada gama de investigación.

De los 2604 ensayos de intervención se seleccionaron los ensayos que tuvieran los tres fármacos seleccionados como ejemplos de reposicionamiento en relación con su posible indicación para el tratamiento del COVID-19: la hidroxicloroquina/cloroquina, ivermectina y el tocilizumab. Para la elaboración de la Tabla 2 se descartaron los ensayos observacionales, sólo los aleatorizados y controlados se encuentran detallados en el ANEXO I. Se contabilizaron un total de 173 ensayos clínicos para los fármacos HCQ/CLQ, IVE y TCZ. Treinta y seis de ellos están completos, ocho fueron suspendidos, quince fueron retirados, dieciocho fueron terminados, cincuenta y cinco estaban reclutados, cuarenta y uno todavía no estaban reclutados.



Fármaco	Nro. total, registrados	Nro. completos	Nro. suspendidos	Nro. retirados	Nro. terminados	Nro. en reclutamiento	Nro. sin reclutamiento	Nro. asociados con otras drogas
Hidroxicloroquina/ cloroquina	106	20	8	14	15	28	21	10
Ivermectina	35	10	0	0	0	15	10	7
Tocilizumab	32	6	0	1	3	12	10	0

**Tabla 2.** Resumen de Ensayos Clínicos registrados en Clinicaltrial.gov para hidroxicloroquina, ivermectina y tocilizumab.

Para la hidroxicloroquina/cloroquina de los 173 ensayos clínicos encontrados, 106 corresponden a los ensayos totales registrados: el 18,9 % de ellos estaban completos, el 7,5 % suspendidos, el 13,2 % habían sido retirados, el 14,1 % terminados, el 26,4 % estaban en reclutamiento, el 19,8 % todavía sin reclutamiento, se encontró un 9,4 % de ensayos asociados con otras drogas, no se encontraron protocolos para estas drogas con resultados.

Para la ivermectina se encontraron un total de 35 ensayos clínicos, el 28,5 % estaban completos, el 42,8 % estaban en reclutamiento, el 28,5 % de los ensayos no estaban en reclutamiento y un 20,0 % de ensayos asociados con otras drogas. Para este fármaco se desarrollaron en la Argentina tres protocolos, uno de ellos se encuentra actualmente activo.

La utilización de estos fármacos son considerados descubrimientos no serendípicos en esta nueva indicación, se basan en la estrategia de reposicionamiento, por lo cual se los engloba en el patrón IV ya que su descubrimiento fue diseñado racionalmente y no hubo ningún componente serendípico (Figura 5).

En el caso del tocilizumab se encontraron un total de 32 ensayos clínicos registrados de los cuales el 18,75 % estaban completos, el 3,12 % había sido retirado, el 9,37 % estaba terminados, el 37,5 % se encontraban en reclutamiento, el 31,25 % no estaban reclutando todavía. Se investigó como se llegó a comenzar estudios para el tratamiento del COVID-19. Durante febrero de 2020 en Wuhan, fue reportado que un paciente que desarrolló el distrés respiratorio por COVID-19 tenía además mieloma múltiple, fue tratado con el TCZ por esta última afección y se observaron beneficios para la enfermedad respiratoria. Más tarde aparecen otros informes de casos de pacientes con enfermedades inflamatorias en las cuales hay aumento de IL-6 que contrajeron COVID-19 y que el tratamiento con tocilizumab mejoró la enfermedad pulmonar<sup>78</sup>. Juntamente con la mejor descripción de esta patología, comenzaron los protocolos con la idea racional de usarlo sólo o con dexametasona. Los primeros hallazgos serían una serendipia de tipo III ya que un descubrimiento no serendípico en artritis condujo a un evento serendípico

e inesperado como la aplicación de este en COVID-19 y Columbus porque se encuentra algo de mayor valor a lo esperado.

### **Serendipia Cáncer y COVID-19**

Los estudios centrados en el cáncer han contribuido con elementos críticos para la comprensión sobre el gen de la serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2), una proteína de la superficie celular que se expresa en las células epiteliales de los tejidos específicos incluyendo aquellos en el tracto aerodigestivo, también es clave en la comprensión del mecanismo de infección SARS-Cov-2.

El gen de la TMPRSS2 es el más frecuentemente alterado en el cáncer de próstata primario. Se ha observado que los hombres infectados con SARS-CoV-2 empeoran más que las mujeres, los pacientes que tiene cáncer de próstata tienen mayor riesgo que aquellos pacientes con cáncer de próstata que están recibiendo terapia antiandrogénica, que parece estar protegidos de la infección<sup>79</sup>. Algunos estudios epidemiológicos sobre el cáncer de próstata apuntan a potencial explicaciones de susceptibilidad diferencial a tales infecciones a través de la regulación de los andrógenos y la expresión diferencial del TMPRSS2<sup>80</sup>. Por lo cual, se hipotetizó que la modulación de la expresión TMPRSS2 por esteroides sexuales podrían contribuir al predominio masculino de infecciones graves. Surge entonces que los inhibidores de andrógenos serían un objetivo atractivo para la prevención o el tratamiento de infecciones virales respiratorias. La relación entre el cáncer de próstata y la modulación de la expresión TMPRSS2, es quizás hasta ahora la única serendipia para COVID-19. Este descubrimiento podría clasificarse según los patrones propuestos por López-Muño y col. en un descubrimiento de tipo III y Columbus.

Hasta el momento en Clinicaltrials figuran 19, registros con las palabras claves de COVID-19 y andrógenos, de los cuales 13 son de intervención. Varios de ellos son probando fármacos como la biclutamida, proxalutamida, degarelix, enzalutamide, dutasteride y testosterona (ANEXO II). De estos 13, dos estaban completos, seis estaban en reclutamiento, cuatro no estaban reclutando todavía y uno fue retirado. Sólo uno de los protocolos tiene resultados disponibles.

En este caso se exploraron los estudios observacionales sobre los polimorfismos TMPRSS2 u otros determinantes de la expresión diferencial que puedan contribuir a la susceptibilidad viral, la progresión de la enfermedad y la mortalidad. Se contabilizaron 6 ensayos observacionales (ANEXO III), de los cuales uno sólo está completo, cuatro estaban reclutando.

## VI. Discusión

En la historia de los descubrimientos de la ciencia el azar ha jugado un papel muy importante, como por ejemplo el enunciado de la ley de la gravedad, la invención de la máquina de vapor, el velcro, los *post-it*. En las ciencias biológicas y de la salud hay numerosos casos como el estetoscopio, la anestesia, los rayos X y la penicilina entre otros. Muchos conocimientos descubiertos por serendipia han contribuido a la medicina y al tratamiento de las enfermedades. Este trabajo se enfocó sólo a descubrimientos serendípicos para fármacos, dejando de lado otros que también han sido importantes en la Medicina. Sin duda, la serendipia ha beneficiado a los fármacos de acción central, antibióticos y anticancerígenos. Para estos últimos el DrugBank en el 2012 indica que el 35,2 % de todos los medicamentos anticancerígenos en uso clínico implicaron la serendipia de algún tipo<sup>26</sup>.

El término serendipity acuñado por Walpole en 1754<sup>8</sup>, es muy común en el idioma inglés, sin embargo, luego de 300 años, recién en el 2014 la RAE lo incorpora al Diccionario de la Lengua Española<sup>6</sup>. Esto se ha puesto de manifiesto en las búsquedas en Google por la cantidad diferente que se señalaron entre el idioma inglés y español. No obstante las búsquedas se realizaron en los dos idiomas. El término serendipia cuyo significado se aplica a aquellos descubrimientos realizados por accidente, casualidad o hechos fortuitos, pero siempre detrás de una mente sagaz, que puede comprender, explicar y aplicar estos accidentes.

En este trabajo se realizó la clasificación de 30 fármacos hallados por serendipia tanto de acuerdo con los patrones propuestos por López Muñoz y col.<sup>13</sup>, como también a los propuestos por Frieder<sup>20</sup>. En el caso de López Muñoz y col. analizaron los descubrimientos serendípicos de fármacos en psicofarmacología basándose en cuatro patrones. El patrón I se trata de aquellos descubrimientos puramente accidentales, el patrón II es un descubrimiento serendípico que conduce a un evento no serendípico y el patrón III donde un evento no serendípico conduce a un descubrimiento serendípico. En el desarrollo de la psicofarmacología muchos descubrimientos importantes fueron fortuitos generalmente, pero la sagacidad de interpretar ha sido un punto fundamental o sea que el azar rara vez ha sido una condición suficiente.

Para Friedel, un historiador en tecnología, centra la importancia del azar en la ciencia diciendo que es un fenómeno que puede verse durante el curso de la investigación o como la habilidad de respuesta a una observación inesperada, destaca el papel de lo inesperado en el progreso científico y que, sin sorpresa, sugiere que no habría ciencia. Su tipificación en Columbus (encuentra accidentalmente algo de valor mientras busca otra cosa de igual o mayor valor), Arquímedes (está buscando lo que ha encontrado, pero lo encontró en un lugar inesperado) y Galileo (no es un accidente, encontró mucho más de lo que había buscado). Hay una línea muy fina entre las clasificaciones propuestas por Friedel por esta razón, los fármacos clasificados pueden tener varias clasificaciones dependiendo de la forma en la que se interpreta el descubrimiento y la historia que conduce a él.

Aún con las diferentes interpretaciones de estas clasificaciones, los casos detallados en este trabajo se toman como serendipia para los descubrimientos de algo que no fue intencionalmente buscado y fue inesperado por el investigador. Algunos descubrimientos fueron exclusivos del azar como fue el caso de la penicilina cuyo descubrimiento se produjo por la contaminación de una placa de cultivo y en otros casos los efectos adversos que se detectaron en la primera indicación fueron más interesantes que la droga original, es el caso del sildenafil. De los fármacos descubiertos a partir de la década del 90, se tipificarían como descubrimientos tipo Columbus: minoxidil, finasteride, sildenafil, bimatoprost, tienen en común que fueron desarrollados para una patología y con la observación de sus efectos adversos se encontró una nueva aplicación, la mirada "sagaz" de los investigadores fue fundamental.

El caso del sildenafil sin duda ha sido muy relevante, pero ¿fue sólo serendipia? Su aprobación inició una revolución en el tratamiento de la disfunción eréctil porque tuvo profundas implicaciones para los pacientes, métodos de práctica clínica y la medicina sexual académica, hasta ese momento los tratamientos eran poco amigables<sup>72</sup>. Entre 1991-1992 se desarrollaron los ensayos clínicos del sildenafil para la angina de pecho, por ser inhibidor de la fosfodiesterasa, que aumenta el GMPc y tendría efecto vasodilatador. Sin embargo, los estudios demostraron sólo un débil efecto y se detectaron erecciones en los voluntarios sanos de la Fase I. Por los resultados tan pobres, el equipo cardiovascular de Pfizer decide suspender el desarrollo, pero en la misma empresa alguien decide aprovechar el hecho de las erecciones espontáneas. Sin embargo, si no fuera porque en 1990 se descubre la propiedad del óxido nítrico para aumentar el GMPc, un descubrimiento impactante que lleva a nombrar al óxido nítrico como molécula del año en 1992, quizás nadie en Pfizer hubiera caído en cuenta de las posibilidades del sildenafil. Además, en ese momento la impotencia pasó a llamarse Disfunción eréctil (DE) y el dato epidemiológico indicaba que más del 50% de los hombres entre 40 y 70 años sufría esta patología, y esto aumentó el interés en el tratamiento también. En 1994, se identifica a la PDE5 en los cuerpos cavernosos y comienza el Fase II para DE con muy buenos resultados. O sea que no sólo fueron las erecciones por sildenafil como evento adverso, sino también el descubrimiento del óxido nítrico, junto con más estudios sobre la patología, que hicieron un momento oportuno para que la "sagacidad" (o visión general de lo que pasaba) se inclinara a probar el sildenafil para la DE. Y así, se pasó de no tener un buen tratamiento a la *píldora azul* que revolucionó el mercado farmacéutico, tanto que al poco tiempo aparecen en el mercado el vardenafil, tadalafilo y otros semejantes.

Si bien a lo largo de la historia muchos fármacos fueron descubiertos por medio del azar hoy en día se deja al azar, el descubrimiento y desarrollo de los fármacos es un proceso largo y complejo que requiere de un diseño previo<sup>30</sup>, es un proceso costoso que lleva tiempo (entre 8-10 años). La emergencia debido a la pandemia causada por COVID-19, llevó a la necesidad encontrar un tratamiento adecuado y la estrategia de reposicionamiento de drogas era la más racional, permite una rápida revisión de terapias que ya han sido utilizadas en humanos<sup>81</sup>. La ventaja del reposicionamiento de fármacos es disminuir los costos generados por el desarrollo de un nuevo fármaco, y reducir el tiempo de estudio. En una revisión publicada en marzo de 2020<sup>82</sup>, se informó que 24 ensayos clínicos comenzaron en base al

reposicionamiento de más de 20 medicamentos para el tratamiento con COVID-19, como inmunoglobulina humana, interferones, cloroquina, hidroxiclороquina, arbidol, remdesivir, favipiravir, oseltamivir, talidomida, metilprednisolona, bevacizumab, y tocilizumab. En este trabajo se contabilizaron 173 ensayos clínicos presentados para el tratamiento de COVID-19 para tres posibles fármacos propuestos por reposicionamiento para el COVID-19, HCQ/CQ, IVM, TCZ.

La HCQ es considerado un ejemplo de reposicionamiento de fármaco que rápidamente demostró no ser útil. Por los estudios de eficacia *in vitro*<sup>57</sup> y algunos resultados en pacientes con COVID-19<sup>58</sup>, las investigaciones se iniciaron en el mundo entero, en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) se registraron 106 ensayos controlados. La FDA que aprobó el uso de emergencia de la cloroquina e hidroxiclороquina el 28 de marzo del 2020, lo revocó el 15 de junio de este año<sup>83</sup> por los resultados de los ensayos. Por ejemplo, el de la OMS: *Solidarity*. Este incluyó más de treinta países y con cuatro posibles tratamientos para el COVID-19 entre ellos se encontraba la HCQ, sobre la mortalidad, el inicio en la ventilación y el tiempo de hospitalización de los pacientes. Este ensayo determinó que no se observaron cambios significativos en la mortalidad de pacientes tratados con HCQ<sup>84</sup>. Para marzo de 2021 fueron retirados y suspendidos 22 ensayos. La estrategia de reposicionamiento fue adecuada sin resultado positivo.

Para la IVM todavía no hay suficiente evidencia para su uso en COVID-19 y sin embargo está siendo utilizado por la población pese a que su uso no está aprobado por las autoridades regulatorias. Fue un estudio *in vitro* el que llevó a la investigación del reposicionamiento de la ivermectina para el tratamiento del COVID-19<sup>62</sup>. Su uso se ha cuestionado debido a los posibles problemas de seguridad porque que las concentraciones de ivermectina utilizadas en los ensayos podrían ser potencialmente tóxicas en las personas<sup>85</sup>. En [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) hay registrados 35 ensayos aleatorizados con comparador para el tratamiento. Hasta el momento los resultados son contradictorios, se están desarrollando más ensayos (incluyendo los observacionales, (profilaxis, “tratamiento temprano” o enfermedad avanzada”) con diseños diferentes. Esto ha dado lugar a una matriz muy heterogénea de la que es difícil sacar conclusiones. Además, sólo una parte de los estudios registrados han hecho públicos sus resultados y es posible que exista un sesgo de publicación (un fenómeno en el que solo se hacen públicos los resultados positivos, mientras que los negativos no se difunden). La OPS determinó que la certeza en la evidencia es muy baja debido a limitaciones metodológicas y un número pequeño de eventos<sup>54</sup>. Para el NIH estas limitaciones en la metodología dificultan la toma de decisiones sobre el uso de la ivermectina, recomienda el uso de la ivermectina sólo en ensayos clínicos y no para el tratamiento del COVID-19, coincidiendo con las recomendaciones de la OMS y de la EMA. La estrategia del reposicionamiento queda por demostrar.

El TCZ es un ejemplo de la indicación racional para el COVID-19 del medicamento para el tratamiento de la tormenta de citoquinas, El NIH y la OMS recomiendan el uso de tocilizumab como terapia para el COVID-19, coincidiendo con los resultados obtenidos en el ensayo RECOVERY. Se encontraron 32 ensayos registrados, varios terminados con resultados alentadores. Se investigó como se comenzó a usar para los pacientes severos con COVID-19 y se concluyó que esto sería una serendipia de tipo III,

porque un descubrimiento no serendípico (indicación para otras patologías inflamatorias) y la "sagacidad" de los médicos condujo a un evento serendípico e inesperado como la aplicación en COVID-19 y de tipo Columbus porque se encuentra algo de mayor valor a lo esperado.

Por último, en la era de COVID el descubrimiento sobre la inhibición del TMPRSS2 sería un factor clave para la entrada y propagación del virus en el cuerpo y la relación con el cáncer de próstata llevó con "sagacidad" un posible tratamiento antiandrogénico para el COVID-19<sup>80</sup>. Se consideró patrón III, de tipo Columbus ya que se encontró una aplicación de mayor valor al esperado. En este sentido, hasta marzo de 2021 hay registrados 19 (13 ensayos clínicos aleatorizados) con fármacos antiandrogénicos, de los cuales pronto se publicarán los resultados. También se abre expectativa en los estudios sobre los polimorfismos TMPRSS2 (6 registrados) que puedan describir mejor al conocimiento de la patología.

## VII. Conclusión

Este estudio de las clasificaciones de serendipia nos demuestra en la actualidad los descubrimientos ya no son por causa del azar, sino que se desarrollan de forma racional. La mayor parte de los eventos serendípicos tuvo lugar en el siglo XIX y XX, igual siempre queda abierta la posibilidad de la serendipia.

El inicio de los estudios del tocilizumab para COVID-19 fue por la observación de los médicos alertas a los pacientes. La terapia con antiandrógenos podría ser otra serendipia para el tratamiento de COVID-19. Sin embargo, es muy pronto aún para definir que no habrá otras serendipias que puedan aparecer.

## VIII. Bibliografía

1. Ban TA. (2006). The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(3): 335–344. Doi: 10.31887/DCNS.2006.8.3/tban.
2. Simpson, J. A., Weiner, E. S. C., & Oxford University Press. (1989). *The Oxford English Dictionary*. Oxford: Clarendon Press.
3. Merriam-Webster. (n. d). *Serendipity*. Consultado en <https://www.merriam-webster.com/dictionary/serendipity>.
4. Thomas Lathrop Stedman. (1999). *Stedman's Medical Dictionary* (25ª ed.).
5. Seco M, Andrés O., Ramos, G. (2006) *Diccionario de Español Actual* (2.ª ed.).
6. Real Academia Española. (2014). Diccionario de la lengua española (23.ª ed.). Consultado en <http://www.rar.es/rae.html>
7. Fleming, A. Penicilin, Nobel Lecture (1945). En Nobel Lectures: *physiology or medicine*. (p. 83-93). Amsterdam: Elsevier Publishing Company.
8. Hernández Rivera, P. (2016). Serendipia: Historia de científicos que revolucionaron la odontología. *Rev Biomed* 2016; 27,31-41. Doi: 10.32776/revbiomed. v27i1.15.
9. Lewis, W. S (1960) Horace Walpole's correspondence. Vol 20. Oxford University Press.
10. Merton, R. K., Barber, E. (2004) *The travels and adventures of Serendipity*. Princeton: Princeton University Press,
11. Cannon, W. B. (1940) The role of chance in discovery. *Scientific Monthly* 51: 204-9.
12. Robinson, E. Psychopharmacology: From serendipitous discoveries to rational design, but what next? (2018) *Brain and Neuroscience Advances* 2, 1-11. Doi: 10.1177/2398212818812629journals.sagepub.com/homr/bna.
13. López Muñoz, F., Baumeister A.A., Hawkins M. F., Álamo C. (2012) The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatría* 40 (1),34-42.
14. Nishar, T., Sutherland-Foggio, H. y Husar, W. (2019). Serendipitous Antiepileptics. *The lancet Neurology* 18 (11) ,995. Doi:10.1016/S1474-4422(19)30360-6.
15. Brown, W. A. y Rodolsky, M. (2015). The Clinical Discovery of Imipramine. *Am J Psychiatry* 172 (5),426-429. Doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101336.
16. Carter, M. K. (1951). The history of Barbituric Acid. *Journal of Chemical Education* 28 (10),525-528. Doi: 10.1021/ed028p524.
17. López Tricas, J. M. (2019). Info farmacia. Historia de los barbitúricos. Disponible en <http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/barbituricosuhistoria>.
18. López-Muñoz, F., Ucha-Udabe, R., Álamo, C. (2005). The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatric disease and treatment* 1 (4): 329–343.
19. Granger, B., Albu, S. (2005). The Haloperidol Story. *Annals of Clinical Psychiatry* 17(3) 137-140. Doi: 10.1080/10401230591002048.
20. Friedel, R. (2001). Serendipity is no accident. *The Kenyon Review*, 23(2), 36–47.
21. Ruiza, M., Fernández, T. y Tamaro, E. (2004). Biografía de Arquímedes. En *Biografías y Vidas*. La enciclopedia biográfica en línea. Barcelona (España). Recuperado de <https://www.biografiasyvidas.com/biografia/a/arquimedes.htm> el 23 de mayo de 2021.
22. Bombal Gordón, F. (2014). Galileo Galilei: Un hombre contra la oscuridad. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat.* 107 (55-78).
23. Jules, J. (2003). Herbals: The connection Between Horticulture and medicine. *Hort technolog*, 13 (2): 229-238.
24. Aboelsoud, N.H. (2010). Herbal medicine in ancient Egypt. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4 (2): 082-086. Doi:10.5897/JMPR09.013.
25. Mesa Vanegas, A. M. (2007), Una visión histórica en el desarrollo de fármacos a partir de productos naturales. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 48, (3)16-27. Doi :57956616003.
26. Hargrave Thomas, E., Yu, Bo., Reynisson, J. (2012). Serendipity in anticancer drug discovery. *World Journal of Clinical Oncology*, 3(1):1-6. Doi: 10.5306/wjco. v3. i1.
27. Escalona Arranz, J.C., Carrasco Velar, R. y Padron García, J. A. 2008, Diseño racional de fármacos. En *Introducción al diseño racional de fármacos*, Ciudad de la Habana, Cuba: Editorial Universitaria.
28. Antonio Delgado, C., Minguillón Llombart, C. y Tamargo, J.J. (2003). Diseño racional de fármacos. En *Introducción a la química terapéutica*. Ediciones Díaz de Santos.

29. Medina Franco, J. L., López Vallejo, F., Castillo, R. (2006). Diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación química* 17 (4): 452-457.
30. De Miguel, M., Gracia, C., Martín, L. y Escribano, M. (2012). *Guía de desarrollos preclínicos*, Edición: Cheo Machín. Disponible en: [https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2012\\_guia\\_de\\_desarrollos\\_preclinicos.pdf](https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2012_guia_de_desarrollos_preclinicos.pdf)
31. Wu, F., Zhao, S., Yu, B. et al (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579, 265–269. Doi: doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3.
32. Dong, L., Hu, S. y Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019(COVID-19). *Drug Discov* 14 (1), 58-60. Doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
33. Moneriz, C. y Castro-Salguedo, C. Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19. (2020). *Rev. Chilena. Infectol* 37 (3), 205-215. Doi: 104067/s0716-10182020000300205.
34. Banot Karan Kumar, F., Kondapali Venkata Gowri, C. S., Kunjiappan, S., Jamalis, J. et al. (2020). Druggable targets of SARS-CoV2 and treatment opportunities for COVID-19 *Bioorg Chem* 104: 104269. Doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104269.
35. Breckendrige, A. y Jacob, R (2019). Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nat Rev Drug Discov* 18: 1-2. Doi: 10.1038/nrd.2018.92
36. Cha, Y., Erez, T., Reynolds, I. J., Kumar, D., Ross, J. et al. (2018). Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *Br. J. Pharmacol* 175, 168-180. Doi:10.1111/bph.13798
37. Pizzorno, A., Padey, B., Terrier, O. y Rosa-Calatrava, M. (2019). Drug repurposing approaches for the treatment of influenza viral infection: reviving old drugs to fight against a long-lived enemy. *Front. Immunol*,10,531 Doi: 10.3389/fimmu.2019.00531
38. Ambrish, S. (2020). Drug targets for COVID-19 therapeutics: Ongoing global efforts. *J. Biosci* 45 (1),87. Doi:10.1007/s12038-020-00067-w.
39. Ashburn, T. T. y Thor, K. B. (2004). Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* (3),673-683.
40. Wrapp, D. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*,367(6483),1260-1263. Doi: 10.1126/science. abb2507.
41. Tai, W., He, L., Zhang, X., Pu, J., Voronin, D. et al. (2020). Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol. Immunol* 17, 613-620. Doi: 10.1038/s41423-020-0400-4.
42. Basit, A., Ali, T. y Rehman, S. U. (2020). Truncated human angiotensin converting enzyme 2; a potential inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and potent COVID-19 therapeutic agent. *J. Biomol. Struct. Dyn* 1-10. Doi: 10.1080/07391102.2020.1768150.
43. Hoffman, M. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*,181(2),271-280. Doi: 10106/j.cell.2020.03.025
44. McKee, D. L., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S. y Naujokat, C. (2020). Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol. Res*, 157,104859.
45. Glevob, O. O. (2020). Understanding SARS-CoV-2 endocytosis for COVID-19 drug repurposing. *Febs J*, 287(17),3664-3771. Doi: 10.1111/febs.15369.
46. Gordon, C. J., Tchesnokov, E. P., Feng, J. Y., Porter, D. P. y Gotte, M. (2020). The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Biol. Chem*, 295, 4773-4779.
47. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dood, L. E., Mehta, A. K. et al. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19. Final report. *N Engl J Med* 383,1813-1826. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
48. Bojkova, D., Klann, K. Koch, B., Widera, M., Kraus, D. et al (2020). Proteomics of SARS-CoV-2 infected host cells reveals therapy targets. *Natur*, 538,469-472. Doi:10.1038/41586-020-2332-7.
49. Boopati, S., Poma, A. B., Koldaivel, P. (2021). Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn* 39 (9), 3409-3418. Doi:10.1080/07391102.2020.1758788.
50. Channappanavar, R. y Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin immunopathol* (39) 529-539.
51. Zha, L., Li, S., Pan, L., Tefsen, B., Li, Y. et al (2020). Corticosteroid treatment of patient with coronavirus disease 2019(COVID-19). *Med. J. Aust* 212 (9),416-420. Doi: 10.5694/mja2.50577



52. Horby, P., Lim, W.S., Emberson, J., Mafham, M., Bell J. y Linsell L. (2020) RECOVERY Collaborative Group Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 Preliminary Report. *N Engl J Med* 384 (8),693-704. Doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
53. Shi, H., Zhou, C., He, P., Huang, S., Duan, Y. *et al* (2020). Successful treatment of plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with 2019 novel coronavirus infection. *Int. J. Antimicrob Agents* 56 (2). Doi: 10.106/j.ijantimicag.2020.105974
54. Novel Coronavirus 2019. Disponible en [https://www.paho.org/sites/default/files/2021-04/COVID-ARG-2021-04-04\\_0.pdf](https://www.paho.org/sites/default/files/2021-04/COVID-ARG-2021-04-04_0.pdf). Consultado el 24 de abril de 2021.
55. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 6, 16.
56. Wang, M., Cao, R. y Zang, L (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus(2019-nCoV) in vitro. *Cell res* 30 (3),269-271. Doi:10.1083/s41422-020-0282-0.
57. Shippey, E. A., Wagler, D. V. y Collamer, A. N. (2018) Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med.* 85 (6): 459-467. Doi:10.3949/ccjm.85a.17034.
58. Gauttret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T. *et al.* (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 56 (1). Doi: 10.106/j.ijantimicag.2020.105949.
59. Geleris, J., Yifei, S., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., Hripcsak, G., Labella, A., Manson, D. K., Kubin, C., Graham Barr, R., Sobieszczyk, M. E. y Schluger, N. W. (2020) Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid19. *New England Journal of Medicine* 382,2411-2418. Doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
60. WHO (2021) Therapeutics and COVID-19, Living guideline. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340374/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1-eng.pdf?sequence=1>. Consultado el 6 de abril de 2021
61. Surjeet, V., Twilley, D., Tenille, E., Osthuizen, C. B., Reid, A. M., Nel, M. y Lall, N. (2020). Antis-SARS-CoV Natural Products with the Potential to Inhibit SARS-CoV-2. *Frontiers in Pharmacology* 11, 1-20 Doi:10.3389/fphar.2020.561334.
62. Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A. y Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *antiviral research*,178,1-4. Doi: 10.106/j.antiviral.2020.104787.
63. Portmann Baracco, A., Bryce Alberti, M. y Accinelli, R. A. (2020). Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of *Ivermectin* and Its Potential use in COVID 19. *Arch bronconeumol* 56 (12):831. Doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.011.
64. Pelaia, C., Calabrese, C., Garofalo, E., Bruni, A., Vattrella, A y Girolamo P. (2021). Therapeutic rol of Tocilizumab in SARS-CoV2 Induced Cytokine Storm: Rationale and current evidence. *International Journal of Medical Science* 22 (6),2-16. Doi: 10.3390/ijms22063059.
65. Ragab, D., Haitman, S. E., Taeimah, M., Khattab, R y Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine storm; What we Know So Far. *Frontiers in Immunology* 11: 246. Doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
66. Xu, X., Han, M., Li, T., Shyr, Y., Sun, W., Wang, D., Fu. B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., LI, X., Xiaohua, Z., Pan, A. y Haiming, W. (2020) Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 117(20), 10970-10975. Doi: 10.1073/pnas.2005615117.
67. Perrone, F., Piccirillo, M. C., Ascierio, P. A., Salvarani, C., Parrella, R., Marata, A. M., Popoli, P., Ferraris, L. *et.al.* (2020). Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIDIV-19 prospective trial. *J Transl Med* 18, (405). Doi: 10.118/s12967-020-02573-9.
68. Price, C. C., Altice, F. L., Shry, Y., Koff, A., Pischel, L., Goshua, G., Azar, M. M., Mcmanus, D., Chen, S. C. *et. al.* (2020). Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized Patient with Coronavirus Disease 2019: Survival and Clinical Outcomes. *Chest* 158(4): 1397-1408. Doi: 10.106/j.chest.2020.06.006.
69. Tleyjeh, I. M., Kashour, Z., Riaz, M., Hassett, L., Veiga, V. C. y Kashour, T. (2021). Efficacy and Safety of Tocilizumab in COVID-19 Patients: a living systematic review and meta-analysis: First Update. *Clinical Microbiology and Infection*,27(2),215-227. Doi: 10.106/j.cmi.2021.04.019/
70. *ClinicalsTrial.gov*. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov>
71. Bryan, J. (2011) How minoxidil was transformed from an antihypertensive to hair-loss drug. *The Pharmaceutical Journal*,287,137-138.
72. Coondo, A. y Sengupta, S. (2015). Serendipity and its role in Dermatology. *Indian J Dermatol* 60 (2),130-135. Doi:10.4103/0019-5154.152504.

73. Goldstein, I., Burnett, A. L., Rosen, R. C., Park, P. W. y Stecher, V.J. (2019). The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev.* 7(1), 115-128. Doi: 10.1016/j.sxmr.2018.06.005.
74. Sánchez-Saldaña, L. (2008). Medicamentos Antiguos y Vigentes en Dermatología. *Dermatología peruana.* 18 (3),229-261.
75. Li, J., Kim, S. G. y Blenis, J. (2014) Rapamycin: one drug, many effects. *Cell Metabolism.* 19 (3): 373-379. Doi: 10.1016/j.cmet.2014.01.001.
76. Cohen, J. L. (2010) From Serendipity to Pilot Study and then pivotal trial: Bimatoprost topical for eyelash growth. *Dermatol Surg* 36: 650–651. Doi: 10.1111/j.1524-4725.2010. 01532.x.
77. George, M., Siriam, D. K. y Surendran, V. (2016). Flibanserin: a serendipitous story. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 4 (5),1156-1158. Doi:10.18203/2319-2003.ijbcp20162420.
78. Singh, T. U., Parida, S., Lingaraju, M. C. et al (2020). Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Rep* 72 (6),1479-1508. Doi: 10.1007/s43440-020-00155-6.
79. Montopoli, M., Zumerle, R., Vettor, M., Ruge, M. et al. (2020). Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV2: a population-based study (N=4532). *Ann Oncol*,31(8),1040-1045. Doi: 10.106/j.annoc.2020.04.479.Epub
80. Stopsack, K. H., Mucci, L. A., Antonaraski, E. S., Nelson, P. S. y Kantoff, P. W. (2020). *Serendipity or Opportunity for Intervention.* *Cancer discovery* 10: 779-782. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0451.
81. Pandey, A., Nikman, A. N., Shreya, A. B., Mutalik, S. P., Gopalan, D. et al. (2020). Potential therapeutic targets for combating SARS-CoV2: Drug repurposing, clinical trials and recent advancement. *Life science* 256: 117883. Doi: 10.106/j.lfs.2020.117883.
82. Rosa, S. G. V. y Santos, W. C. (2020). Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica* 44,1-13. Doi:10.26633/rpsp.2020.40
83. Joshi, G., Thakur, S., Mayanak y Poduri, R. (2021). Exploring insights of hydroxychloroquine, a controversial drug in Covid-19: An update. *Food Chem Toxicol*,151, 1-14. Doi: 10.106/j.fct.2021.112106.
84. Hongchao, P., Peto, R., Henao-Restrepo, A. M., Preziosi, M. P. et al. (2021). Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19-Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Eng J Med* 384(6),497-511.
85. Chaccour, C., Hamman, F., García, S.R. y Rabinovich, N. R. (2020). Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg* 102 (6): 1156-1157. Doi: 10426/ajtmh20-0217.

## IX. Anexo I

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
1	Effectiveness of Hydroxychloroquine in Covid-19 Patients	Not yet recruiting	No Results Available	COVID19	Drug: Hydroxychloroquine 200 Mg Oral Tablet Drug: Azithromycin 500Mg Oral Tablet/ Dietary Supplement: Glucose tablets
2	Hydroxychloroquine in SARS-CoV-2 (COVID-19) Pneumonia Trial	Withdrawn	No Results Available	SARS-CoV-2 Pneumonia   COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine
3	Hydroxychloroquine Monotherapy and in Combination with Azithromycin in Patients With Moderate and Severe COVID-19 Disease	Completed	No Results Available	Covid-19	Drug: HCQ   Drug: HCQ+AZT   Drug: Placebo
4	The University of the Philippines Hydroxychloroquine PEP Against COVID-19 Trial	Withdrawn	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine plus standard preventive measures Drug: Placebo plus standard preventive measures
5	Assessing Hydroxychloroquine in Patients With SARS-CoV-2 (COVID-19)	Withdrawn	No Results Available	COVID-19   SARS-CoV-2	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo
6	Use of Bromhexine and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19 Pneumonia	Recruiting	No Results Available	Covid-19	Drug: Bromhexine Oral Tablet and/or hydroxychloroquine tablet
7	Hydroxychloroquine for the Treatment of Mild COVID-19 Disease	Terminated	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo
8	Hydroxychloroquine Azithromycin COVID-19 Pregnancy Trial	Withdrawn	No Results Available	COVID19	Drug: Hydroxychloroquine and azithromycin treatment Other: conventional management of patients
9	Hydroxychloroquine vs. Azithromycin for Hospitalized Patients with Suspected or Confirmed COVID-19	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin
10	Hydroxychloroquine and Nitazoxanide Combination Therapy for COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19	Combination Product: Hydroxychloroquine plus Nitazoxanide Other: Standard care
11	High-dose Hydroxychloroquine for the Treatment of Ambulatory Patients with Mild COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
12	Hydroxychloroquine Use in Hospitalized Patients With COVID-19: Impact on Progression to Severe or Critical Disease	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo
13	A Randomized Controlled Clinical Trial: Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients	Terminated	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine
14	Randomized Placebo-controlled Trial of Hydroxychloroquine in Outpatient Cases with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo
15	Efficacy of Azithromycin-associated Hydroxychloroquine Therapy Given in General Practice in Early-stage Disease in COVID-19 Patients	Withdrawn	No Results Available	Covid-19	Drug: Hydroxychloroquine and Azithromycin   Dietary Supplement: zinc
16	Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients with Mild Coronavirus Disease (COVID-19)	Terminated	No Results Available	COVID-19	Drug: Lopinavir/ritonavir Drug: Hydroxychloroquine sulfate
17	Development and Validation of "Ready-to-Use" Inhalable Forms of Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19	Active, not recruiting	No Results Available	Covid19 Hydroxychloroquine Adverse Reaction	Drug: inhalable hydroxychloroquine (HCQ)   Drug: supportive and symptomatic treatment
18	Hydroxychloroquine vs. Azithromycin for Outpatients in Utah With COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin
19	Favipiravir vs Hydroxychloroquine in COVID -19	Recruiting	No Results Available	SARS-CoV 2   COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Favipiravir Other: Routine care for COVID-19 patients
20	Hydroxychloroquine With or Without Azithromycin for Virologic Cure of COVID-19	Completed	No Results Available	Covid19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin Other: Placebo Tablet Other: Placebo capsules
21	Hydroxychloroquine for COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19, Hydroxychloroquine Sulfate	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Drug: Placebo
22	Trial of Hydroxychloroquine in Covid-19 Kinetics	Terminated	No Results Available	COVID 19  Corona Virus Infection	Drug: Hydroxychloroquine Other: Placebo
23	Randomized Comparison of Combination Azithromycin and Hydroxychloroquine vs. Hydroxychloroquine Alone for the Treatment of Confirmed COVID-19	Active, not recruiting	No Results Available	SARS-CoV-2 COVID-19	Combination Product: Hydroxychloroquine Sulfate + Azithromycin Drug: Hydroxychloroquine Sulfate

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
24	Hydroxychloroquine in Combination with Azithromycin or Sirolimus for Treating COVID-19 Patients	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19 Patients	Drug: HCQ & AZ vs HCQ+SIR
25	Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine
26	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Azithromycin for the Treatment of Ambulatory Patients with Mild COVID-19	Suspended	No Results Available	Covid-19	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Drug: Azithromycin Tablets
27	Hydroxychloroquine, Azithromycin in the Treatment of Covid-19	Not yet recruiting	No Results Available	SARS-CoV-2 Pneumonia COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine 200 Mg Oral Tablet Drug: Azithromycin 250 MG
28	Hydroxychloroquine Treatment for Severe COVID-19 Pulmonary Infection (HYDRA Trial)	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19 severe acute respiratory syndrome	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo oral tablet
29	Efficacy of Hydroxychloroquine, Telmisartan and Azithromycin on the Survival of Hospitalized Elderly Patients With COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19 Infection	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin Drug: Telmisartán
30	Chloroquine, Hydroxychloroquine or Only Supportive Care in Patients Admitted With Moderate to Severe COVID-19	Terminated	No Results Available	COVID-19	Drug: Chloroquine Sulfate Drug: Hydroxychloroquine Other: Standard supportive care
31	Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH)	Suspended	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine (HCQ) Other: Placebo: Calcium citrate
32	Hydroxychloroquine and Ivermectin for the Treatment of COVID-19 Infection	Completed	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Ivermectin Drug: Placebo
33	Hydroxychloroquine and Zinc With Either Azithromycin or Doxycycline for Treatment of COVID-19 in Outpatient Setting	Completed	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin Drug: Zinc Sulfate Drug: Doxycycline
34	Evaluation of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Hydroxychloroquine in COVID-19 Intensive Care Unit Patients	Terminated	No Results Available	Sars-CoV2	Drug: Hydroxychloroquine (HCQ)
35	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Azithromycin for the Treatment of Hospitalized Patients With Moderate to Severe COVID-19	Suspended	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Drug: Azithromycin Tablets

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
36	The PATCH Trial (Prevention and Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine)	Terminated	Has Results	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate 400 mg twice a day Drug: Hydroxychloroquine Sulfate 600 mg twice a day Drug: Hydroxychloroquine Sulfate 600 mg once a day Drug: Placebo oral tablet
37	Study Evaluating the Efficacy of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients With COVID-19 and Hematological Malignancies (HYACINTHE)	Withdrawn	No Results Available	COVID19 Hematologic Malignancy	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate 200 MG [Plaquenil] Drug: Azithromycin 250 MG Oral Capsule Drug: Placebo oral tablet Drug: Placebo oral capsule
38	Study of Immune Modulatory Drugs and Other Treatments in COVID-19 Patients: Sarilumab, Azithromycin, Hydroxychloroquine Trial - CORIMUNO-19 - VIRO	Suspended	No Results Available	COVID19 SARS-CoV-2 Infection	Drug: Sarilumab Drug: Azithromycin Drug: Hydroxychloroquine
39	Clinical Trial of Combined Use of Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Tocilizumab for the Treatment of COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Tocilizumab Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin
40	Combination Therapy with Camostat Mesilate + Hydroxychloroquine for COVID-19	Withdrawn	No Results Available	COVID	Drug: Camostat Mesilate Drug: Placebo Drug: Hydroxychloroquine
41	Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in COVID-19 Treatment	Recruiting	No Results Available	COVID-19 Coronavirus Infection	Drug: Chloroquine or Hydroxychloroquine
42	Favipiravir and Hydroxychloroquine Combination Therapy	Recruiting	No Results Available	COVID19	Combination Product: Favipiravir and Hydroxychloroquine
43	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19	Completed	No Results Available	Pneumonia, Pneumocystis Coronavirus COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine
44	Hydroxychloroquine for the Treatment of SARS-CoV2 (COVID 19) : Pharmacokinetic Study	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19 Pneumonia	

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
45	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Favipiravir in the Treatment of Mild to Moderate COVID-19	Active, not recruiting	No Results Available	Sars-CoV2   COVID-19	Drug: Favipiravir (3200 mg + 1200 mg)   Drug: Favipiravir (3600 mg + 1600 mg)   Drug: Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) combined with Hydroxychloroquine Drug: Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) combined with Azithromycin Drug: Hydroxychloroquine Drug: Hydroxychloroquine combined with Azithromycin
46	Pragmatic Factorial Trial of Hydroxychloroquine, Azithromycin, or Both for Treatment of Severe SARS-CoV-2 Infection	Terminated	No Results Available	SARS-CoV-2	Other: Standard of care Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin
47	A Comparative Study on Ivermectin and Hydroxychloroquine on the COVID19 Patients in Bangladesh	Completed	No Results Available	Ivermectin   Hydroxychloroquine   COVID19	Drug: Ivermectin + Doxycycline Drug: Hydroxychloroquine + Azithromycin
48	Hydroxychloroquine or Diltiazem-Niclosamide for the Treatment of COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	Sars-CoV2	Other: Standard of care (SOC)   Drug: Hydroxychloroquine   Drug: Association of diltiazem and niclosamide
49	Efficacy and Safety of Anti HCV Drugs in the Treatment of COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine, Sofosbuvir, daclatasvir Drug: Standard of care treatment
50	Hydroxychloroquine Treatment of Healthcare Workers with COVID19 Illness at Montefiore	Withdrawn	No Results Available	COVID   Coronavirus   COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine
51	Open Label Non-Comparative Trial of the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Treatment of Hospitalized Patients	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin
52	Ivermectin vs Combined Hydroxychloroquine and Antiretroviral Drugs (ART) Among Asymptomatic COVID-19 Infection	Recruiting	No Results Available	Asymptomatic Infections   SARS-CoV2 Infection	Drug: Ivermectin Pill Drug: Combined ART/hydroxychloroquine
53	Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine for the Treatment & Prevention of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	Not yet recruiting	No Results Available	Covid19   SARS (severe acute respiratory syndrome)	Drug: Hydroxychloroquine   Dietary Supplement: Vitamins and Minerals   Drug: Azithromycin
54	Effect of Hydroxychloroquine in COVID-19 Positive Pregnant Women	Withdrawn	No Results Available	COVID-19   SARS-CoV-2   Pregnant Women   Hydroxychloroquine	Drug: hydroxychloroquine sulfate 200 MG   Drug: Placebo oral tablet

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
55	Open Label Study to Compare Efficacy, Safety and Tolerability of Hydroxychloroquine Combined with Azithromycin Compared to Hydroxychloroquine Combined With Camostat Mesylate and to "no Treatment" in SARS CoV 2 Virus	Recruiting	No Results Available	COVID - 19	Drug: hydroxychloroquine in combination with camostat mesylate Drug: Hydroxychloroquine in combination of Azithromycin
56	HOPE: A Trial of Hydroxychloroquine Plus Azithromycin in High Risk COVID-19	Withdrawn	No Results Available	Sars-CoV2	Drug: Hydroxychloroquine and Azithromycin
57	Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Hydroxychloroquine, Indomethacin and Zithromax in Subjects with Mild Symptoms of COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Indomethacin Drug: Zithromax Oral Product
58	Favipiravir, Protease Inhibitors, Oseltamivir -Gpo, Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19	Recruiting	No Results Available	SARS-COV-2 Infections COVID-19	Drug: Oral
59	Double Therapy With IFN-beta 1b and Hydroxychloroquine	Completed	No Results Available	COVID	Drug: Interferón Beta-1B Drug: Hydroxychloroquine
60	Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in Treating Pneumonia Caused by SARS-Cov-2 - COVID-19	Completed	No Results Available	COVID COVID-19 SARS-CoV 2 Coronavirus Corona Virus Infection	Drug: Chloroquine Drug: Hydroxychloroquine Other: standard care
61	VA Remote and Equitable Access to COVID-19 Healthcare Delivery (VA-REACH TRIAL)	Suspended	No Results Available	SARS-CoV-2 COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin Drug: Placebo oral tablet
62	Hydroxychloroquine, Oseltamivir and Azithromycin for the Treatment of COVID-19 Infection: An RCT	Recruiting	No Results Available	COVID 19	Drug: Hydroxychloroquine  Drug: Oseltamivir Drug: Azithromycin
63	Hydroxychloroquine in Patients with Newly Diagnosed COVID-19 Compared to Standard of Care	Suspended	No Results Available	COVID-19 Corona Virus Infection SARS-CoV-2 2019-nCoV 2019 Novel Coronavirus	Drug: Hydroxychloroquine  Dietary Supplement: Vitamin C
64	Treatment in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 With Early Moderate or Severe Disease	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin
65	Efficacy and Tolerability of Hydroxychloroquine in Adult Patients With COVID-19	Completed	No Results Available	Coronavirus Infection	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate 200 MG [Plaquenil]



Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
66	Use of Hydroxychloroquine Alone or Associated for Inpatients With SARS-CoV2 Virus (COVID-19)	Withdrawn	No Results Available	Coronavirus Infections   SARS-CoV 2   SARS (severe acute respiratory syndrome)   pulmonary disease	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Drug: Hydroxychloroquine Sulfate + Azythromycin
67	Outcomes Related to COVID-19 Treated with Hydroxychloroquine Among In-patients with Symptomatic Disease	Completed	No Results Available	Coronavirus Acute Respiratory Infection SARS-CoV Infection	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo
68	The Potential Use of Inhaled Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19 in Cancer Patients	Not yet recruiting	No Results Available	2019 novel Coronavirus	Drug: HCQ01   Drug: standard of care (SOC) for COVID-19
69	A Study of Hydroxychloroquine Compared to Placebo as Treatment for People With COVID-19	Withdrawn	No Results Available	COVID-19   COVID19   Sars-CoV2   SARS-Cov-2	Drug: Hydroxychloroquine Other: Placebo
70	Favipiravir Plus Hydroxychloroquine and Lopinavir/Ritonavir Plus Hydroxychloroquine in COVID-19	Completed	No Results Available	COVID-19   Favipiravir   Kaletra   Hydroxychloroquine   Lopinavir/Ritonavir	Drug: Favipiravir Drug: Hydroxychloroquine Drug: Lopinavir / Ritonavir
71	Hydroxychloroquine and Lopinavir/ Ritonavir to Improve the Health of People With COVID-19: "The Hope Coalition - 1"	Recruiting	No Results Available	COVID-19   Coronavirus Infection Virus Disease Acute Respiratory Infection SARS-CoV Infection	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Tablets Drug: Lopinavir/ Ritonavir Oral Tablet Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Tablets plus Lopinavir/ Ritonavir Oral Tablets Drug: Placebo
72	Local Tolerability and Pharmacokinetic Evaluation of Cyclops Dry Powder Hydroxychloroquine Inhalation in Healthy Volunteers	Completed	No Results Available	Covid19	Drug: inhaled Hydroxychloroquine
73	Tofacitinib Plus Hydroxychloroquine vs Hydroxychloroquine in Patients With COVID-19 Interstitial Pneumonia	Not yet recruiting	No Results Available	Pneumonitis, Interstitial   COVID-19	Drug: Tofacitinib Drug: Hydroxychloroquine
74	Zinc With Chloroquine/Hydroxychloroquine in Treatment of COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID	Drug: Chloroquine Drug: zinc
75	Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and Prophylaxis of COVID-19 Pandemic	Completed	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin Drug: Hydroxychloroquine Behavioral: personal protective Measures

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
76	Safety And Efficacy of Hydroxychloroquine for At Risk Population (SHARP) Against COVID-19	Withdrawn	No Results Available	Coronavirus Infection Hydroxychloroquine Adverse Reaction	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate 200 milligram (mg) Tab
77	Hydroxychloroquine Plus Azithromycin Versus Hydroxychloroquine for COVID-19 Pneumonia (COVIDOC Trial)	Terminated	No Results Available	Coronavirus Infection Pneumonia, Viral	Drug: Hydroxychloroquine + placebo Drug: Hydroxychloroquine + azithromycin
78	Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated with Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II)	Completed	No Results Available	Coronavirus Infections Pneumonia, Viral	Drug: Hydroxychloroquine + azithromycin Drug: Hydroxychloroquine
79	Assessment of Efficacy and Safety of HCQ and Antibiotics Administrated to Patients COVID19(+)	Withdrawn	No Results Available	Patients With COVID19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin
80	Hydroxychloroquine vs Nitazoxanide in Patients With COVID-19	Recruiting	No Results Available	Coronavirus Infection	Drug: Nitazoxanide 500 MG Drug: Hydroxychloroquine
81	Hydroxychloroquine in Outpatient Adults With COVID-19	Terminated	No Results Available	Coronavirus Infection	Drug: Hydroxychloroquine SAR321068   Drug: Placebo
82	The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in COVID 19 Infected Patients	Recruiting	No Results Available	SARS-CoV Infection COVID 19 Acute Respiratory Distress Syndrome ARDS	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Remdesivir Other: (Standard of Care) SoC
83	Remdesivir vs Chloroquine in Coronavirus Disease	Recruiting	No Results Available	COVID	Drug: Chloroquine or hydroxychloroquine Drug: Remdesivir
84	Hydroxychloroquine Versus Placebo in COVID-19 Patients at Risk for Severe Disease	Terminated	No Results Available	Coronavirus	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo
85	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Orally Inhaled Aerosolized Hydroxychloroquine Sulfate in Healthy Adult Volunteers	Completed	No Results Available	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	Drug: Aerolized Hydroxychloroquine Sulfate Other: Placebo
86	University of Utah COVID-19 Hydroxychloroquine Trial	Recruiting	No Results Available	Coronavirus Infection Coronavirus Infectious Disease	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo oral tablet
87	Azithromycin Added to Hydroxychloroquine in Patients Admitted to Intensive Care With COVID-19: Randomized Controlled Trial	Terminated	No Results Available	COVID-19   Respiratory Failure	Drug: Azithromycin Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
88	A Study of Combination Therapies to Treat COVID-19 Infection	Not yet recruiting	No Results Available	COVID COVID-19 Corona Virus Infection Coronavirus Sars-Associated as Cause of Disease Classified Elsewhere Coronavirus-19 SARS-CoV 2 SARS Pneumonia	Drug: hydroxychloroquine Drug: Azithromycin Drug: Ritonavir Drug: Lopinavir
89	Hydroxychloroquine, Hydroxychloroquine, Azithromycin in the Treatment of SARS CoV-2 Infection	Suspended	No Results Available	Coronavirus Infection	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Drug: Azithromycin Drug: Chloroquine Sulfate
90	Treatment for COVID-19 in High-Risk Adult Outpatients	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19 SARS-CoV-2	Drug: Ascorbic Acid Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Drug: Azithromycin Drug: Folic Acid Drug: Lopinavir 200 MG / Ritonavir 50 MG [Kaletra]
91	Norwegian Coronavirus Disease 2019 Study	Recruiting	No Results Available	Pneumonia, Viral Covid-19	Drug: UNIKINON (Chloroquine phosphate) 200mg tablets
92	The Vietnam Chloroquine Treatment on COVID-19	Recruiting	No Results Available	SARS-CoV-2 Infection COVID-19	Drug: Chloroquine phosphate
93	Chloroquine for Mild Symptomatic and Asymptomatic COVID-19	Terminated	No Results Available	COVID-19	Drug: chloroquine Other: standard care
94	Chloroquine, Hydroxychloroquine or Only Supportive Care in Patients Admitted with Moderate to Severe COVID-19	Terminated	No Results Available	COVID-19	Drug: Chloroquine Sulfate Drug: Hydroxychloroquine Other: Standard supportive care
95	Chloroquine Phosphate Against Infection by the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): The HOPE Open- Label, Non-Randomized Clinical Trial	Recruiting	No Results Available	Pneumonia, Viral Covid-19	Drug: UNIKINON (Chloroquine phosphate) 200mg tablets
96	Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in COVID-19 Treatment	Recruiting	No Results Available	COVID-19 Coronavirus Infection	Drug: Chloroquine or Hydroxychloroquine
97	Zinc with Chloroquine/Hydroxychloroquine in Treatment of COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID	Drug: Chloroquine Drug: zinc
98	Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in Treating Pneumonia Caused by SARS-Cov-2 - COVID-19	Completed	No Results Available	COVID COVID-19 SARS-CoV 2 Coronavirus Corona Virus Infection	Drug: Chloroquine Drug: Hydroxychloroquine Other: standard care

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
99	Remdesivir vs Chloroquine in Coronavirus Disease	Recruiting	No Results Available	COVID	Drug: Chloroquine or hydroxychloroquine Drug: Remdesivir
100	Chloroquine Diphosphate for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Secondary to SARS-CoV2	Completed	No Results Available	SARS-CoV Infection severe acute respiratory syndrome (SARS) Pneumonia	Drug: Chloroquine diphosphate
101	Hydroxychloroquine, Hydroxychloroquine, Azithromycin in the Treatment of SARS CoV-2 Infection	Suspended	No Results Available	Coronavirus Infection	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Drug: Azithromycin Drug: Chloroquine Sulfate
102	Hydroxychloroquine and Ivermectin for the Treatment of COVID-19 Infection	Completed	No Results Available	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Ivermectin Drug: Placebo
103	Efficacy and Tolerability of Hydroxychloroquine in Adult Patients With COVID-19	Completed	No Results Available	Coronavirus Infection	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate 200 MG [Plaquenil]
104	Norwegian Coronavirus Disease 2019 Study	Active, not recruiting	No Results Available	Corona Virus Infection	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate
105	Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated with Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II)	Completed	No Results Available	Coronavirus Infections Pneumonia, Viral	Drug: Hydroxychloroquine + azithromycin Drug: Hydroxychloroquine
106	Hydroxychloroquine Versus Placebo in COVID-19 Patients at Risk for Severe Disease	Terminated	No Results Available	Coronavirus	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo
107	Clinical Trial to Evaluate the Effectiveness and Safety of Tocilizumab for Treating Patients With COVID-19 Pneumonia	Completed	No Results Available	COVID-19	Drug: Tocilizumab
108	TOCILIZUMAB - An Option for Patients With COVID-19 Associated Cytokine Release Syndrome; A Single Center Experience	Completed	No Results Available	Covid19	Drug: Tocilizumab
109	Low-dose Tocilizumab Versus Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Tocilizumab Other: Standard of Care
110	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab Versus Corticosteroids in Hospitalized COVID-19 Patients with High Risk of Progression	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Tocilizumab Drug: Methylprednisolone

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
111	Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19)	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19 Pneumonia	Drug: Tocilizumab Injection
112	Clinical Efficacy of Heparin and Tocilizumab in Patients with Severe COVID-19 Infection: a Randomized Clinical Trial	Not yet recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: Tocilizumab Drug: Heparin - Therapeutic dosage Drug: Heparin - Prophylactic dosage
113	Efficacy of Tocilizumab in Modifying the Inflammatory Parameters of Patients With COVID-19 (COVITOX-01)	Recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: Tocilizumab 20 MG/ML Intravenous Solution [ACTEMRA]_#1 Drug: Tocilizumab 20 MG/ML Intravenous Solution [ACTEMRA]_#1 (2 doses)
114	Trial of Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19: ARCHITECTS	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Tocilizumab Drug: Placebo
115	The Use of Tocilizumab in the Management of Patients Who Have Severe COVID-19 With Suspected Pulmonary Hyperinflammation	Recruiting	No Results Available	Covid19 Pneumonia	Drug: Tocilizumab
116	Clinical Trial of Combined Use of Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Tocilizumab for the Treatment of COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Tocilizumab Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin
117	COVID-19: Salvage Tocilizumab as a Rescue Measure	Recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: iv Tocilizumab (TCZ)
118	Efficacy of Early Administration of Tocilizumab in COVID-19 Patients	Terminated	No Results Available	COVID-19 Pneumonia	Drug: Tocilizumab
119	Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19)	Terminated	No Results Available	SARS-CoV-2 Infection	Drug: Tocilizumab (TCZ) Drug: Placebo
120	Efficacy and Safety of Remdesivir and Tocilizumab for the Management of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial	Recruiting	No Results Available	Covid19 Covid-19 ARDS	Drug: Remdesivir Drug: Tocilizumab
121	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19 Pneumonia	Drug: Placebo Drug: Tocilizumab
122	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia	Completed	No Results Available	COVID-19 Pneumonia	Drug: Tocilizumab (TCZ) Drug: Placebo

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
123	A Study to Investigate Intravenous Tocilizumab in Participants with Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia	Completed	No Results Available	COVID-19 Pneumonia	Drug: Tocilizumab
124	Tocilizumab Versus Methylprednisolone in the Cytokine Release Syndrome of Patients With COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	Cytokine Release Syndrome Covid-19	Drug: Tocilizumab 180 MG/ML Drug: Methylprednisolone Sodium Succinate
125	Efficacy and Safety of Tocilizumab in the Treatment of SARS- Cov-2 Related Pneumonia	Recruiting	No Results Available	COVID-19 Pneumonia	
126	Efficacy of Tocilizumab on Patients With COVID-19	Completed	No Results Available	SARS-CoV 2	Drug: Tocilizumab Drug: Placebos
127	Tocilizumab Treatment in Patients With COVID-19	Active, not recruiting	No Results Available	Sars-CoV2	Drug: Tocilizumab
128	Assessment of Efficacy and Safety of Tocilizumab Compared to Deferoxamine, Associated with Standard Treatments in COVID-19 (+) Patients Hospitalized in Intensive Care in Tunisia	Not yet recruiting	No Results Available	COVID19 Intensive Care Unit	Drug: Tocilizumab Injection Drug: Deferoxamine
129	Comparison of Tocilizumab Versus Tocilizumab/Infliximab in Patients With COVID-19-associated Cytokine Storm Syndrome	Recruiting	No Results Available	Covid19 Cytokine Storm Corona Virus Infection	Drug: Tocilizumab Drug: Infliximab
130	Safety and Efficacy of Tocilizumab in Moderate to Severe COVID-19 With Inflammatory Markers	Terminated	No Results Available	COVID SARS Pneumonia Cytokine Release Syndrome	Drug: Tocilizumab
131	Tocilizumab in COVID-19 Lahore General Hospital	Recruiting	No Results Available	SARS-CoV Infection	Drug: Tocilizumab
132	Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19	Recruiting	No Results Available	Covid-19 SARS Cytokine Storm Cytokine Release Syndrome Tocilizumab	Drug: Tocilizumab Other: Standard of care Procedure: Continuous renal replacement therapy
133	Tocilizumab Versus Dexamethasone in Severe COVID-19 Cases	Completed	No Results Available	Pneumonia, Viral	Drug: Tocilizumab Drug: Dexamethasone
134	Tocilizumab for SARS-CoV2 (COVID-19) Severe Pneumonitis	Active, not recruiting	No Results Available	SARS Pneumonia	Drug: Tocilizumab

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
135	Comparison of Tocilizumab Plus Dexamethasone vs. Dexamethasone for Patients with Covid-19	Recruiting	No Results Available	Coronavirus Infection SARS Respiratory Tract Infections Respiratory Tract Disease	Drug: Tocilizumab Drug: Dexamethasone
136	Tocilizumab in Coronavirus-19 Positive Patients	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Coronavirus Inflammation	Biological: Tocilizumab
137	Tocilizumab for the Treatment of Cytokine Release Syndrome in Patients With COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection)	Withdrawn	No Results Available	SARS Coronavirus 2 Infection	Other: Best Practice Biological: Tocilizumab
138	CORIMUNO-19 - Tocilizumab Trial - TOCI (CORIMUNO- TOCI)	Active, not recruiting	No Results Available	Corona Virus Infection	Drug: Tocilizumab
139	Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection	Completed	Has Results	Covid19	Drug: Ivermectin and Doxycycline Drug: Standard of care
140	Ivermectin Nasal Spray for COVID19 Patients	Not yet recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin nasal Drug: Ivermectin oral Other: standard care
141	Ivermectin Effect on SARS-CoV2 Replication in Patients With COVID-19	Completed	No Results Available	COVID-19 Drug Treatment	Drug: IVERMECTIN (IVER P®) arm will receive IVM 600 µg / kg once daily plus standard care. CONTROL arm will receive standard care.
142	Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection	Completed	Has Results	Covid19	Drug: Ivermectin and Doxycycline Drug: Standard of care
143	Effectiveness of Ivermectin and Doxycycline on COVID-19 Patients	Completed	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin and Doxycycline Drug: Standard of care
144	Ivermectin In Treatment of COVID 19 Patients	Recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin
145	Ivermectin for Severe COVID-19 Management	Completed	Has Results	COVID-19	Drug: Ivermectin
146	Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management	Completed	Has Results	COVID 19	Drug: Ivermectin (IVM)
147	Inhaled Ivermectin and COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Ivermectin Powder
148	Outpatient Use of Ivermectin in COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin Pill Drug: Placebo
149	Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients	Completed	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
150	The (HD)IVACOV Trial (The High-Dose Ivermectin Against COVID-19 Trial)	Not yet recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin 0.6mg/kg/day Drug: Ivermectin 1.0mg/kg/day Drug: Placebo Drug: Hydroxychloroquine
151	COVIDIVERmectin: Ivermectin for Treatment of Covid-19	Recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin Other: Placebo
152	Ivermectin and Nitazoxanide Combination Therapy for COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19	Combination Product: Ivermectin plus Nitazoxanide Other: Standard Care
153	Study in COVID-19 Patients With Ivermectin (CORVETTE-01)	Recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin 3 MG Drug: Placebo
154	Ivermectin Role in Covid-19 Clinical Trial	Completed	No Results Available	Covid19	Drug: ivermectin Drug: hydroxychloroquine Drug: Placebo
155	Ivermectin vs. Placebo for the Treatment of Patients with Mild to Moderate COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Ivermectin Oral Product
156	Safety and Efficacy of Ivermectin and Doxycycline in Treatment of Covid-19	Not yet recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin and Doxycycline Other: Placebo
157	Ivermectin as a Novel Therapy in COVID-19 Treatment	Recruiting	No Results Available	COVID	Drug: Ivermectin
158	Evaluation of Ivermectin Mucoadhesive Nanosuspension as Nasal Spray in Management of Early Covid-19	Recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: intranasal Ivermectin spray
159	Ivermectin in Adults with Severe COVID-19.	Recruiting	No Results Available	Covid19 severe acute respiratory syndrome	Drug: Ivermectin Other: Placebo
160	Ivermectin in Treatment of COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID	Drug: Ivermectin
161	Efficacy of Ivermectin in COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID	Drug: Ivermectin 6 MG Oral Tablet (2 tablets)
162	Max Ivermectin COVID 19 Study Versus Standard of Care Treatment for COVID 19 Cases. A Pilot Study	Recruiting	No Results Available	COVID	Drug: Ivermectin
163	The Efficacy of Ivermectin and Nitazoxanide in COVID-19 Treatment	Recruiting	No Results Available	COVID	Drug: Ivermectin Drug: Nitazoxanide with ivermectin
164	Efficacy and Safety of Ivermectin and Doxycycline in Combination or IVE Alone in Patients With COVID-19 Infection.	Completed	No Results Available	COVID-19 Patients	Drug: Ivermectin + Doxycycline + Placebo Drug: Ivermectin + Placebo Drug: Placebo



Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
165	Efficacy, Safety and Tolerability of Ivermectin in Subjects Infected with SARS-CoV-2 With or Without Symptoms	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Ivermectin Drug: Placebo
166	New Antiviral Drugs for Treatment of COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	COVID Drug Effect	Drug: Treatment group: will receive a combination of Nitazoxanide, Ribavirin and Ivermectin for a duration of seven days
167	Randomized Phase IIA Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Ivermectin to Obtain Negative PCR Results in Patients with Early Phase COVID-19	Recruiting	No Results Available	Covid19 Coronavirus Infection SARS-CoV Infection	Drug: Ivermectin Drug: Placebo
168	Ivermectin-Azithromycin-Cholecalciferol (IvAzCol) Combination Therapy for COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID	Drug: Ivermectin Drug: Azithromycin Drug: Cholecalciferol
169	Efficacy of Subcutaneous Ivermectin with or Without Zinc in COVID-19 Patients	Recruiting	No Results Available	Coronavirus Infection COVID Sars-CoV2	Drug: Ivermectin Injectable Solution Other: Injectable Placebo Drug: Zinc Drug: Placebo empty capsule Drug: Oral Ivermectin
170	Ivermectin, Aspirin, Dexamethasone and Enoxaparin as Treatment of Covid 19	Completed	Has Results	Severe Acute Respiratory Syndrome Ventilation Pneumonitis	Drug: Ivermectin 5 MG/ML oral solution, Aspirin 250 mg tablets Other: Ivermectin 5 mg/mL oral solution, Dexamethasone 4-mg injection, Aspirin 250 mg tablets Other: Ivermectin 5 MG/ML oral solution, Dexamethasone 4-mg injection, Enoxaparin injection. Inpatient treatment with mechanical ventilation in ICU.
171	The (HD)IVACOV Trial (The High-Dose Ivermectin Against COVID-19 Trial)	Not yet recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: Ivermectin 0.6mg/kg/day Drug: Ivermectin 1.0mg/kg/day Drug: Placebo Drug: Hydroxychloroquine

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
172	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Different Doses of Ivermectin for COVID-19	Recruiting	No Results Available	Coronavirus Infection	Drug: Ivermectin Other: Standard treatment for COVID-19
173	Safety & Efficacy of Low Dose Aspirin / Ivermectin Combination Therapy for Treatment of Covid-19 Patients	Not yet recruiting	No Results Available	Covid19	Drug: 3-dayIVM 200 mcg/kg/day/14- day 75mgASA/day + standard of care (intervention 1)

## ANEXO II

	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
1	Anti-Androgen Treatment for COVID-19	Completed	Has Results	COVID-19 SARS-CoV2 Androgenetic Alopecia Prostate Cancer Benign Prostatic Hyperplasia SARS (severe acute respiratory syndrome)	Drug: Proxalutamide Other: Standard of Care
2	Proxalutamide Treatment for COVID-19 Female Outpatients	Active, not recruiting	No Results Available	Covid19 SARS-CoV Infection	Drug: Proxalutamide Other: Standard of Care
3	Bicalutamide to Block TMPRSS in Males With COVID-19 Infection	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Bicalutamide 150 Mg Oral Tablet Drug: Placebo
4	Hormonal Intervention for the Treatment in Veterans With COVID-19 Requiring Hospitalization	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Degarelix Other: Saline
5	Enzalutamide Treatment in COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19 Corona Virus Infection	Drug: Enzalutamide Pill
6	Proxalutamide Treatment for Hospitalized COVID-19 Patients	Active, not recruiting	No Results Available	Covid19 SARS (severe acute respiratory syndrome)	Drug: Proxalutamide Drug: Standard of Care
7	Proxalutamide Treatment for COVID-19 Patients in Intensive Care Unit	Recruiting	No Results Available	Covid19 SARS (severe acute respiratory syndrome)	Drug: Proxalutamide Drug: Placebo
8	EAT-DUTA Andro CoV Trial	Completed	No Results Available	Covid19	Drug: Dutasteride 0.5 mg Drug: Azithromycin Drug: Nitazoxanide Drug: Placebo
9	Clinical Role of Testosterone and Dihydrotestosterone Which of Them Should be Inhibited in COVID-19 Patients - A Double-edged Sword?	Not yet recruiting	No Results Available	Covid19	Combination Product: Aerosolized 13 cis retinoic acid plus Inhalation Inhaled testosterone Drug: The standard therapy
10	Efficacy of Aerosol Combination Therapy of 13 Cis Retinoic Acid and Captopril for Treating Covid-19 Patients Via Indirect Inhibition of Transmembrane Protease, Serine 2 (TMPRSS2)	Not yet recruiting	No Results Available	Covid19	Combination Product: Aerosolized 13 cis retinoic acid plus Inhalation administration by nebulization captopril 25mg Drug: Drug: Standard treatment Standard treatment
11	Prospective Two-arm Study of Fertility in Men With COVID-19	Recruiting	No Results Available	Covid19 Fertility Issues	Diagnostic Test: Sperm test Diagnostic Test: hormone levels (testosterone, FSH, LH, prolactin) Diagnostic Test: SARS-CoV-2 Ig G levels Other: Testis pathology samples
12	Trial to Promote Recovery From COVID-19 With Endocrine Therapy	Withdrawn	No Results Available	COVID-19 SARS-CoV 2	Drug: Bicalutamide 150 Mg Oral Tablet
13	Camostat With Bicalutamide for COVID-19	Recruiting	No Results Available	Covid19 SARS-CoV Infection Coronavirus Infection	Drug: Camostat Mesilate Drug: Bicalutamide 150 mg

## ANEXO III

	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
1	COVID-19 In-vitro Diagnostic Test and Androgen Receptor Gene Expression	Enrolling by invitation	No Results Available	Covid19 Androgen Receptor Gene Overexpression	Genetic: COVID-19 Androgen Sensitivity Test (CoVAST)
2	In-vitro Diagnostic Test to Predict COVID-19 Mortality and Disease Severity	Recruiting	No Results Available	SARS-CoV 2 COVID-19 Androgenetic Alopecia Androgen Receptor Abnormal Androgen Deficiency	Diagnostic Test: CAG length <22 Diagnostic Test: CAG length >=22
3	Association of Androgenetic Alopecia and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).	Completed	No Results Available	Androgenetic Alopecia Coronavirus Disease 2019 Covid19 Male Pattern Baldness Female Pattern Baldness COVID-19 Pneumonia	
4	Study of the Kinetics of Antibodies Against COVID-19 (SARS-CoV-2) and of Cellular Subpopulations of the Immune System	Recruiting	No Results Available	COVID-19 Healthy Volunteers Chronic Disease Hematological Malignancies Solid Tumor	Biological: BNT162b2 Biological: Other vaccine against SARS-Cov-2
5	Description of the Population with Genitourinary Tumors and COVID-19	Recruiting	No Results Available	Covid19  Genito Urinary Cáncer	
6	A Study on the Immune-response to COVID-19 Vaccination in Cancer Patients - the IOSI-COVID-19-001 Study	Recruiting	No Results Available	Covid19 Cáncer	Procedure: Blood sample