



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Fármacos de uso frecuente en dermatología como terapia para COVID-19



M. Ortega-Peña^a y R. González-Cuevas^{b,*}

^a Escuela de Medicina, Universidad Mayor, Santiago, Chile

^b Servicio de Dermatología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile

Recibido el 3 de agosto de 2020; aceptado el 26 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 10 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Síndrome respiratorio agudo severo;
Coronavirus;
Antipalúdico;
Cloroquina;
Hidroxicloroquina;
Ivermectina;
Melatonina

KEYWORDS

Severe acute respiratory syndrome;
Coronavirus;
Antimalarials;
chloroquine;
Hydroxychloroquine;
Ivermectin;
Melatonin

Resumen Frente a la necesidad de encontrar una alternativa terapéutica que logre disminuir el impacto negativo de la COVID-19 y mejore el pronóstico actual de los pacientes, investigadores de todo el mundo se esfuerzan por aportar información que nos acerque a esta meta. Dentro de los potenciales fármacos, existen algunos de uso frecuente en dermatología: los antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina), la ivermectina, los antiandrógenos y la melatonina. Tanto estos como otros tratamientos se encuentran en la mira de la comunidad científica, siendo algunos foco de polémica y controversia. En el presente trabajo realizamos una revisión breve de los fármacos previamente mencionados, presentando los más recientes hallazgos con relación a su uso en la COVID-19.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Familiar Dermatologic Drugs as Therapies for COVID-19

Abstract Researchers the world over are working to find the treatments needed to reduce the negative effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and improve the current prognosis of patients. Several drugs that are often used in dermatology are among the potentially useful treatments: ivermectin, antiandrogenic agents, melatonin, and the antimalarial drugs chloroquine and hydroxychloroquine. These and other agents, some of which have proven controversial, are being scrutinized by the scientific community. We briefly review the aforementioned dermatologic drugs and describe the most recent findings relevant to their use against COVID-19.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ruben.gonzalez.c@gmail.com (R. González-Cuevas).

Introducción

El agente responsable de la actual pandemia de la COVID-19, el SARS-CoV-2, es un virus ARN que está estrechamente relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).

Si bien cada día existe más información sobre la COVID-19, aún hay muchos aspectos que se desconocen sobre su fisiopatología. Con el conocimiento que actualmente disponemos, se ha planteado un plan terapéutico con 3 líneas de acción: reducir la replicación viral, la hipercoagulabilidad y la respuesta inflamatoria descontrolada. Mientras se avanza en este camino, a la espera de una cura definitiva, se han propuesto y utilizado diversos fármacos de uso habitual en dermatología, tales como los antipalúdicos (AP), los anti-parasitarios y los antiandrógenos. En la presente revisión abordamos diferentes aspectos sobre estos, considerando su historia, su mecanismo de acción y su aplicación en la COVID-19 (fig. 1) (tabla 1).

Antipalúdicos

Son fármacos tradicionalmente usados contra la malaria. Debido a su efecto antiinflamatorio, inmunomodulador, fotoprotector y su utilidad como ahorradores de corticoides, son ampliamente utilizados en dermatología. Algunos de sus principales usos en dermatología son en el tratamiento del lupus cutáneo, la erupción polimorfa lumínica y la porfiria cutánea tarda, entre otros.

Historia

La cinchona es un árbol autóctono de Sudamérica, cuya corteza era utilizada por los nativos debido a sus propiedades antipiréticas. Es conocido el relato sobre su uso en el tratamiento de un cuadro febril que padecía la condesa española de Chinchón (esposa del virrey de Perú) en 1630, quien la habría introducido a Europa en 1640; sin embargo, algunos investigadores opinan fue traída mucho antes por misioneros jesuitas¹⁻⁴.

En aquel entonces la malaria era una enfermedad frecuente en Europa, que causaba la muerte de campesinos, emperadores y reyes. A pesar que el preparado de cinchona tuvo un notable éxito terapéutico, su uso no fue aceptado inicialmente^{1,3,5}. Sin embargo, algunos estaban convencidos de su efectividad y buscaron la forma de fomentar su uso como tratamiento de la malaria. Uno de los más audaces fue Robert Talbor, quien usó el preparado para curar a Carlos II y al hijo de Luis XIV. Este ingrediente secreto no fue revelado hasta después de la muerte de Talbor^{1-3,5}.

En 1820, Pierre Pelletier y Joseph Caventou aislaron el compuesto activo de la corteza, la quinina, el primer antimalárico natural. El preparado fue fundamental para prevenir y tratar la malaria en soldados destinados a zonas endémicas^{6,7}.

En 1894, Payne describió la erupción del lupus y creyó que era un trastorno vascular, prescribiendo quinina para inducir palidez, con excelentes resultados⁸. En 1940 la quinacrina, derivado sintético de la quinina, fue utilizado para la profilaxis de la malaria durante la Segunda Guerra Mundial y

se observó que los soldados que presentaban lupus o artritis reumatoide mejoraban al recibir este tratamiento^{9,10}. Estas observaciones motivaron a Page, en 1951, a tratar exitosamente con quinacrina a 18 pacientes con lupus cutáneo. Su trabajo fue publicado en la revista *The Lancet* en 1951 y estimuló el interés por las propiedades antiinflamatorias de los AP¹¹.

La cloroquina (CQ) fue sintetizada el año 1934 y posteriormente la hidroxicloroquina (HCQ) en 1955. Los ensayos clínicos en pacientes con lupus se realizaron con quinacrina (Atabrine) hasta 1961, posteriormente fue reemplazada por la CQ que era mejor tolerada. En la actualidad, la CQ continúa siendo el agente antimalárico de elección, excepto en las áreas del mundo donde se ha desarrollado resistencia a esta^{12,13}.

Mecanismo de acción

Un estudio realizado el año 2005 en células primates infectadas con SARS-CoV reporta un importante efecto antiviral de la CQ contra el virus¹⁴. Los AP interfieren en la glucosilación terminal del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA-II) (receptor usado por el SARS-CoV para ingresar en la célula huésped), lo cual influiría negativamente en la unión entre el virus y el receptor. Por otro lado, al ser una base débil, los AP se concentran en organelos con pH ácido, aumentándolo e interfiriendo la infección por el SARS-CoV, que utiliza los endosomas para entrar en la célula huésped¹⁴⁻¹⁶. Se cree que el SARS-CoV-2 también emplea el receptor ECA-II para entrar en la célula huésped, debido a que la secuencia de aminoácidos de los sitios de unión al receptor del SARS-CoV-2 es un 74% homóloga a la secuencia del SARS-CoV, lo que sugiere mecanismos de entrada celular similares o incluso idénticos para ambos virus¹⁷⁻²⁰. Colson et al.¹⁹ informaron de que la proteína pico (*spike protein*) del SARS-CoV-2 se escinde en el autofagosoma por proteasas de la célula huésped como las catepsinas, que pueden inhibirse debido al aumento del pH en el lisosoma como resultado de la acumulación de CQ²¹.

En algunos pacientes con la COVID-19 se ha reportado un aumento en las citocinas IL-6 e IL-10, lo cual podría progresar a una tormenta de citocinas, seguida por una falla multiorgánica potencialmente mortal^{22,23}. La HCQ y la CQ poseen efectos inmunomoduladores que podrían suprimir la respuesta inmunitaria descontrolada causada por el SARS-CoV-2²⁴⁻²⁶.

Yao et al.²⁷ proponen la HCQ como el «fármaco ideal» contra el SARS-CoV-2, ya que posee efectos antivirales e inmunomoduladores; los autores recomiendan el uso concomitante de HCQ en bajas dosis con un antiinflamatorio para ayudar a mitigar la tormenta de citocinas en pacientes en estado crítico.

Estudios en la COVID-19

Los estudios en AP se han centrado sobre todo en el uso de HCQ, la cual es mejor tolerada, con un mejor perfil de seguridad y ha mostrado una actividad antiviral más potente contra el SARS-CoV-2 *in vitro* con relación a la CQ^{26,27}.

En Nueva York, entre marzo y abril del 2020, se realizó un estudio observacional en pacientes con la COVID-19 tratados

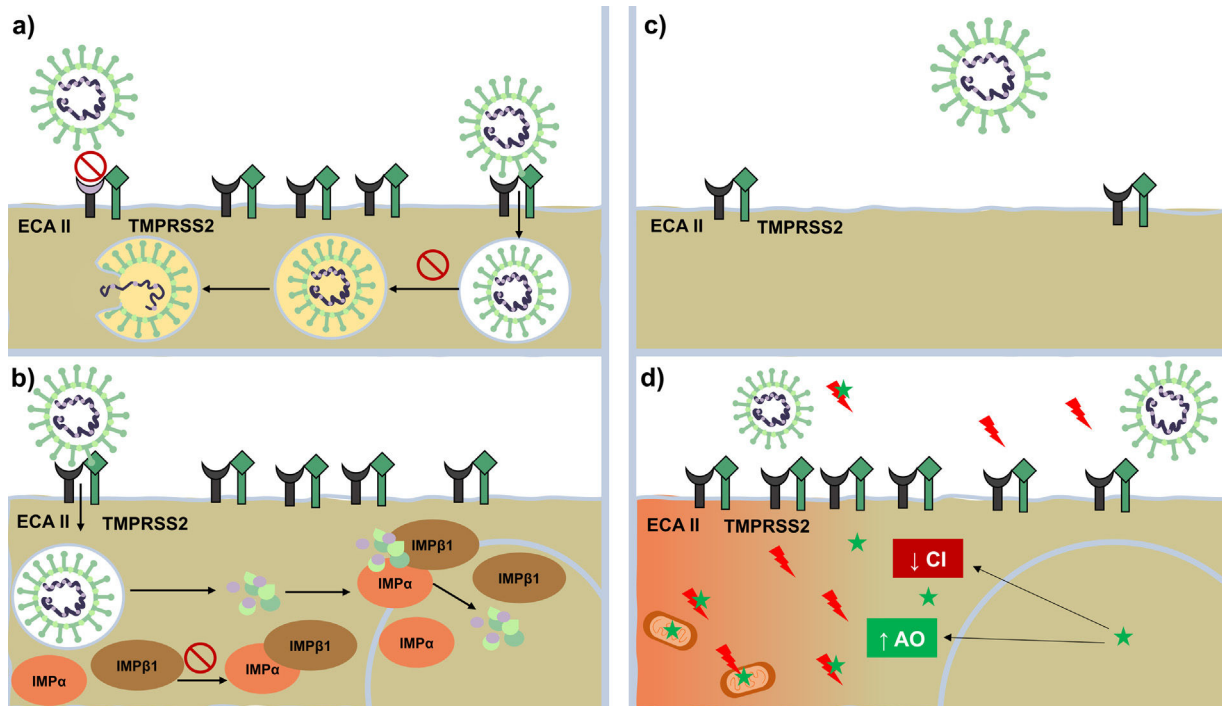


Figura 1 Mecanismo de acción contra SARS-CoV-2. Mecanismo de acción de antipalúdicos: interfieren con la glucosilación terminal del receptor ECA-II disminuyendo su afinidad con el SARS-CoV-2 y, por ende, disminuye la penetración viral. Por otro lado, altera la endocitosis y la proteólisis mediante la alcalinización del endosoma o vesículas endocíticas. Mecanismo de acción de ivermectina: bloquea la formación de la importina IMP α / β 1, impidiendo el transporte de proteínas virales al núcleo celular. Mecanismo de acción de antiandrógenos: disminuyen la expresión del receptor ECA-II y la serina proteasa TMPRSS2 en la membrana celular. Mecanismo de acción de melatonina (representada mediante una estrella de color verde): ejerce un potente efecto antioxidante (con un notable efecto protector sobre las mitocondrias y el núcleo celular) al bloquear de forma directa los radicales libres (rayos de color rojo) y aumentar la expresión de enzimas antioxidantes. Presenta un efecto antiinflamatorio por su capacidad de bloquear la acción de factores nucleares capaces de aumentar la producción de citocinas inflamatorias. AO: enzimas antioxidantes; CI: citocinas inflamatorias; ECA-II: receptor de enzima convertidora de angiotensina II; IMP β 1 y IMP α : importina beta e importina alfa; TMPRSS2: serina proteasa transmembrana TMPRSS2.

con HCQ (dosis de carga de 600 mg 2 veces el día 1, seguida de 400 mg al día durante 4 días) que no encontró una asociación significativa entre el uso de HCQ y la intubación o la muerte de los pacientes hospitalizados²⁸. Mehra et al.^{29,30} realizaron un análisis a partir de un registro multinacional con datos de pacientes hospitalizados por la COVID-19 entre diciembre del 2019 y abril del 2020 en 671 hospitales diferentes. Los autores no lograron confirmar los beneficios con el uso de HCQ o CQ administradas solas o en combinación con macrólidos. Los regímenes farmacológicos descritos se asociaron con una disminución de la supervivencia hospitalaria y una mayor frecuencia de arritmias ventriculares. Posteriormente, 3 de sus 4 autores se retractaron de los resultados debido a la dudosa veracidad de los datos y análisis realizados por Surgisphere Corporation.

Si bien múltiples autores han descartado el uso terapéutico de los AP durante esta pandemia, Mitjà et al. (marzo del 2020) propusieron su uso de forma profiláctica. Sin embargo, no lograron demostrar que su uso fuera efectivo para prevenir la infección ni la enfermedad por SARS-CoV-2 en individuos sanos expuestos a casos con PCR positiva^{31,32}.

Por otro lado, Million et al. (mayo del 2020) realizaron un metaanálisis sobre el efecto de la CQ y sus derivados en pacientes con COVID-19, enfrentándose a resultados

extremos: una marcada mejoría clínica versus un aumento en la mortalidad. En su trabajo los autores concluyen que los derivados de la CQ disminuyen la mortalidad de los pacientes con COVID-19 y manifiestan su preocupación por la cantidad de información errónea circulante, alertando que algunos estudios carecen de definiciones básicas de tratamiento y se vinculan a conflictos de interés. Recomendaron no realizar conclusiones apresuradas e interpretar sabiamente los resultados de los numerosos estudios que se publican día a día^{33,34}.

Ivermectina

Es un antiparasitario ampliamente usado en humanos a nivel mundial. En dermatología se ocupa frecuentemente en enfermedades como la escabiosis, demodicosis, pediculosis y actualmente también forma parte del arsenal farmacológico en el manejo de la rosácea.

Historia

En 1973, Satoshi Ōmura, microbiólogo del Instituto Kitasato de Tokio, obtuvo muestras de suelo de algunos lugares de

Tabla 1 Fármacos usados contra la COVID-19, sus mecanismos de acción y dosis usadas en estudios

Fármacos	Acción en COVID-19	Dosis en COVID-19
AP	Interfiere con la glicosilación terminal del receptor ECA-II disminuyendo su afinidad con el SARS-CoV-2 ¹⁴⁻¹⁶ . Interfiere con la acidificación lisosómica, esto interrumpe la endocitosis dependiente de pH. Disminuye la respuesta inmunitaria por disminución de autofagia celular e interrupción en la presentación de antígenos. Lo anterior disminuye la producción de citocinas inflamatorias que, a su vez, disminuye el daño tisular y endotelial, evitando así el inicio y la propagación de la inflamación autoinmune ^{7-16,21-23} .	HQC 400 a 600 mg al día por 5 días ⁸⁸ HQC 200 mg cada 8 h ⁸⁹ CQ 500 mg 2 veces al día o HCQ 200 mg al día por 10 días (días de tratamiento podrían variar de 5 a 20 días según severidad) ⁹⁰ HCQ 800 mg al día (día 1) y luego 400 mg diarios (día 2-7) ³²
Ivermectina	Acción <i>in vitro</i> contra el SARS-CoV-2. Se cree que sería gracias a al bloqueo que ejerce sobre la formación de IMP α / β 1 (fundamental para el transporte de proteínas virales del citoplasma al núcleo celular) ⁴² .	Ivermectina 600 μ g/kg al día ⁹¹ Ivermectina 600 μ g/kg al día durante 5 días consecutivos O 1.200 μ g/kg al día con el estómago vacío con agua durante 5 días consecutivos ⁹²
Antiandrógenos	Disminuyen la entrada del SARS-CoV-2 a la célula por su acción reguladora sobre TMPRSS2 y ECA-II (disminuye su expresión en la membrana celular) ⁴⁶⁻⁵⁰	Bicalutamida 150 mg diarios por 7 días, vía oral ⁵⁴ . Dutasterida 0,5 mg por día ⁹³
Melatonina	Uso como adyuvante por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras ⁷² . Bloquea al factor de transcripción nuclear NF- κ B, esto disminuye la producción de citocinas inflamatorias ^{73,74} . Reduce el estrés oxidativo: actúa directamente como «scavenger» de RL, promueve la expresión de enzimas con acción antioxidante y reduce la de aquellas que aumentan el estrés oxidativo ^{68,80} . Su efecto antioxidante contribuiría su efecto antiinflamatorio	Profilaxis en trabajadores de la salud: 2 mg de melatonina de acción prolongada en la noche durante 12 semanas ⁸⁶

Japón en búsqueda de compuestos antibacterianos. Seleccionaba los cultivos con potencial médico y los enviaba a los laboratorios Merck, Sharp & Dohme (MSD) en Nueva Jersey, donde su colaborador William Campbell evaluaba su efecto contra parásitos. En 1974 un cultivo proveniente de una muestra obtenida cerca de un campo de golf en Kawana (Tokio) mostró un efecto notable contra los helmintos. La bacteria aislada en el cultivo fue el *Streptomyces avermectinius*. El compuesto activo obtenido se denominó avermectina y fue modificado químicamente dando origen a la ivermectina, la cual se comercializó para su uso en animales en 1981³⁵⁻⁴⁰.

Cuando se comprobó que la ivermectina era segura y eficaz, MSD en conjunto con la Organización Mundial de la Salud, el Programa especial para la Investigación y Capacitación de Enfermedades Tropicales (TDR) y el Programa de Control de la Oncocercosis (OCP) iniciaron un estudio para usarla en humanos (1982). En 1987 se aprueba su uso en humanos combatiendo con éxito la oncocercosis en países africanos^{35,41}.

En el año 2015 se otorga el premio Nobel de Fisiología y Medicina a sus descubridores: Omura y Campbell.

Mecanismo de Acción

Varios estudios muestran que la ivermectina posee actividad antiviral de amplio espectro. Se ha demostrado *in vitro* su

efecto contra ciertos flavivirus, el virus de chikunguña y el virus de la inmunodeficiencia humana. El mecanismo exacto al que se puede atribuir este efecto aún no se ha validado, pero se cree que sería gracias a su acción sobre IMP α / β 1, un transportador de proteínas virales, fundamental para algunos virus ARN. La ivermectina es capaz de disociar el heterodímero preformado de IMP α / β 1 o impedir su formación, impidiendo el transporte de proteínas virales al núcleo de la célula huésped⁴².

Estudios en la COVID-19

Patel et al. (enero del 2020) realizaron un estudio que incluyó a pacientes con COVID-19 de 169 hospitales ubicados en Norteamérica, Europa y Asia. El estudio contó con 704 casos de pacientes tratados con ivermectina (150 μ g/kg) y 704 controles. Los resultados del estudio indican que la tasa de mortalidad fue significativamente menor en los pacientes tratados con ivermectina. Actualmente, la preimpresión del estudio no se encuentra disponible, los autores aparentemente se han retractado de sus hallazgos debido a incoherencias e inconvenientes de los datos obtenidos de Surgispgere.

Por otro lado, el estudio *in vitro* de Caly et al. (marzo del 2020) muestra una reducción del 99,98% del ARN viral de SARS-CoV-2 a las 48 h en cultivos celulares Vero-hSLAM tratados con 5 μ M de ivermectina. La concentración inhibitoria media de la ivermectina se determinó en \sim 2 μ M y los autores

reportaron que no se observó toxicidad con las concentraciones evaluadas⁴². Sin embargo, Momekov y Momekova (mayo del 2020) advierten de que los datos de las concentraciones inhibitorias *in vitro* publicadas en este trabajo, y en especial la concentración de 5 $\mu\text{mol/l}$, prácticamente no pueden alcanzarse con los regímenes de dosificación conocidos hasta ahora en humanos⁴³.

Por eso, pese a que la ivermectina posee grandes ventajas, aún faltan ensayos clínicos y otros estudios que demuestren su utilidad.

Antiandrógenos

Los andrógenos desempeñan un papel importante en la homeostasis metabólica y la salud reproductiva de hombres y mujeres, teniendo efectos fisiológicos importantes en la piel. A su vez, pueden contribuir al desarrollo de ciertas enfermedades cutáneas, como el acné, la alopecia androgénica, el hirsutismo y la hidradenitis supurativa, entre otras⁴⁴.

Algunos fármacos con acción antiandrogénica son: el acetato de ciproterona, la espironolactona, la dutasterida, la finasterida y la flutamida.

Historia

El desarrollo farmacológico comenzó en 1962 con los antiandrógenos esteroideos: el acetato de ciproterona, el acetato de clormadinona, el acetato de megestrol y el dienogest.

La flutamida fue el primer antiandrógeno no esteroideo aprobado por la Food and Drug Administration para el cáncer de próstata. Este medicamento de primera clase todavía forma la base estructural de otros antiandrógenos no esteroideos, como la enzalutamida y la apalutamida^{45,46}.

En 1970, Dorfmann definió los antiandrógenos como sustancias que impiden la expresión de la actividad del andrógeno en el efector.

Mecanismo de acción

La relación entre la COVID-19 y los andrógenos podría ser explicada por el mecanismo de entrada del SARS-CoV-2 a las células huésped. La serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2 por sus siglas en inglés) y el receptor ECA-II son factores críticos para la entrada del SARS-CoV-2 a las células humanas y los andrógenos se relacionan con la actividad de ambos. A pesar de que existen otras proteasas involucradas, la TMPRSS2 es de particular interés, ya que es un gen regulado por andrógenos, previamente estudiado por su asociación con el cáncer de próstata⁴⁶⁻⁵⁰.

Estudios en la COVID-19

Numerosos estudios han demostrado que las complicaciones y los casos más graves por SARS-CoV-2 son más frecuentes en la población masculina, presentando, a su vez mayor mortalidad; no es claro si lo anterior es debido a factores biológicos, hábitos o diferencias en las tasas de comorbilidad⁵¹. Esto ha impulsado a la comunidad científica a encontrar el factor que predispone a los hombres a

cuadros más graves. Algunos investigadores comparten la teoría de un efecto crucial de los andrógenos en la severidad de la COVID-19, observando que aquellos pacientes masculinos que presentaban un fenotipo hiperandrogénico presentaban mayor carga viral, diseminación de SARS-CoV-2 y severidad del compromiso pulmonar. Lo anterior muy probablemente se relaciona con el mecanismo de acción descrito previamente⁴⁸.

Goren et al. (marzo del 2020) realizaron un estudio sobre la prevalencia de alopecia androgénica (AGA) en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Contaron con 41 pacientes masculinos, 29 de estos (71%) fueron diagnosticados con AGA significativa⁵². Tras esta observación preliminar y dar a conocer ciertas limitaciones en su estudio, los autores se plantean realizar un ensayo clínico para determinar si existe una correlación⁵².

Montopoli et al. (abril del 2020) observaron que aquellos pacientes con cáncer de próstata en terapia de deprivación androgénica (ADT por sus siglas en inglés) presentaban un riesgo significativamente más bajo de infección por SARS-CoV-2 en comparación con aquellos pacientes que no recibieron ADT (OR 4,05; IC del 95%, 1,55-10,59). Una diferencia aún mayor se encontró al comparar a pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con ADT con aquellos con cualquier otro tipo de cáncer (OR 4,86; IC del 95%, 1,88-12,56). Los autores finalmente concluyen que los pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con ADT estarían parcialmente protegidos de la infección por SARS-CoV-2⁵³.

Un estudio realizado en células cardíacas derivadas de células madre embrionarias humanas destaca la capacidad de los inhibidores de la 5 alfa-reductasa para reducir los niveles de ECA-II y, por lo tanto, disminuir la internalización viral⁴⁷.

Actualmente, siguen en curso ensayos clínicos que evalúan la acción de los antiandrógenos y la terapia hormonal en la COVID-19^{54,55}.

Melatonina

La melatonina es un derivado del aminoácido triptófano. Es el principal producto neuroendocrino de la glándula pineal. Poco tiempo atrás era considerada exclusivamente una hormona reguladora del ritmo circadiano y los biorritmos estacionales. Hoy sabemos que lo anterior solo corresponde a la «punta del iceberg», ya que posee propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras, termorreguladoras y antitumorales, entre otras, y pese a que su uso es limitado actualmente en la dermatología presenta un potencial prometedor⁵⁶⁻⁵⁸.

Historia

Para conocer la historia de la melatonina, es necesario conocer a su descubridor: Aaron Lerner, quien fue un dermatólogo de renombre internacional: fundador y presidente del Departamento de Dermatología de Yale. Recibió numerosos premios y reconocimientos por su investigación dermatológica, pero sobre todo es reconocido ser el descubridor de la melatonina.

Lerner siempre mostró interés por la pigmentación cutánea y escribió un artículo con Thomas Fitzpatrick, donde describen la bioquímica de la formación de la melanina y la pigmentación⁵⁹. El trabajo fue publicado en la revista *Physiological Reviews* y estableció a ambos como expertos mundiales en el tema.

Realizó un estudio en pacientes con enfermedad de Addison, buscando el factor pituitario responsable de la hiperpigmentación característica de esta patología, descubriendo con sus compañeros la hormona estimuladora de melanocitos.

Lerner y sus colegas llegaron a Yale en 1955. Mientras esperaba que se completara su laboratorio, un miembro de su equipo llamado Yoshiyata Takahashi encontró un estudio del año 1917, donde se observó que extractos pineales de bovinos podían aclarar el color de renacuajos. Lerner y su equipo decidieron investigar si aquel factor pineal era una molécula ya conocida o algo distinto. El estudio duró 4 años y culminó con el descubrimiento de la melatonina en 1958⁶⁰⁻⁶².

En 1964, Marczynski demostró que la melatonina es un promotor del sueño⁶³.

Mecanismo de acción y uso en la COVID-19

Inicialmente, la COVID-19 genera un deterioro de la respuesta inmunitaria del huésped. El SARS-CoV-2 logra evadir la respuesta inmunitaria innata e induce la apoptosis y disminución de los linfocitos T. Posteriormente, la replicación viral acelerada conlleva a muerte celular, daño endotelial y vascular. Lo anterior genera una liberación masiva de citocinas inflamatorias, también llamada «tormenta de citocinas», que recluta y activa células inmunitarias no infectadas, generando una respuesta inflamatoria sistémica excesiva con gran repercusión pulmonar⁶⁴.

Si bien la melatonina no es un fármaco viricida, se ha postulado como útil para reducir los efectos deletéreos causados por los virus del ébola, el dengue, la encefalomiocarditis y la encefalitis equina venezolana, entre otros⁶⁵⁻⁷¹.

La propuesta de uso de melatonina como adyuvante se basa principalmente en su capacidad para disminuir el impacto negativo de la respuesta inmunitaria descontrolada provocada por el SARS-CoV-2 y la regulación e interrupción de ciertas vías de señalización activadas por este virus. Zhang et al. (2020) se basan en la fisiopatología de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 y otros virus para proponer que melatonina sería útil en el tratamiento de la COVID-19 por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁷².

Dentro de los efectos antiinflamatorios de la melatonina, destaca la capacidad de bloquear al factor de transcripción nuclear NF- κ B, el cual fomenta la inflamación mediante la producción de citocinas inflamatorias que promueven la exacerbación y la mantención de la inflamación sistémica en la COVID-19^{73,74}. La melatonina ha demostrado reducir los niveles de IL-6 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con periodontitis crónica y pacientes con esclerosis múltiple, entre otras enfermedades⁷⁵⁻⁷⁷. La IL-6 no solo es un mediador importante en la tormenta de citocinas, sino que sus niveles se han correlacionado estrechamente con la gravedad y el resultado del síndrome de distrés respiratorio agudo, junto con la carga viral de SARS-CoV-2 en sangre,

por lo que su disminución podría beneficiar a los pacientes que cursan la fase hiperinmune de la COVID-19⁷⁸.

El estado proinflamatorio de la COVID-19 produce un exceso de especies reactivas de oxígenos (ERO) y radicales libres (RL) que resultan dañinos para el organismo. La melatonina interactúa directamente con las ERO, actuando como una especie de «scavenger» de RL. Además, promueve la expresión de enzimas con acción antioxidante y reduce la de aquellas que aumentan el estrés oxidativo^{79,80}. El efecto antioxidante de la melatonina también contribuiría con el efecto antiinflamatorio de esta. Estos y otros aspectos sobre el uso de melatonina en la COVID-19 son profundizados en el trabajo de Zhang et al. (marzo del 2020), que ha sido elogiado y respaldado por autores que se suman a la propuesta del uso de melatonina en la COVID-19^{81,82}.

Otros autores sostienen la importancia de introducir agentes antioxidantes a la terapia de la COVID-19 con el objetivo de disminuir la cantidad de muertes por complicaciones cardíacas, donde el estrés oxidativo tendría un papel fundamental^{83,84}.

Recientemente, se propuso su uso en conjunto con la vitamina D con la que tendría un poderoso efecto sinérgico⁸⁵.

La melatonina es un fármaco económico y seguro con efectos potencialmente beneficiosos en la COVID-19. Actualmente, existen 2 ensayos clínicos sobre el uso de melatonina en la COVID-19. El primero pretende evaluar la eficacia de la melatonina en la profilaxis de la COVID-19 en trabajadores de la salud y el segundo estudia la eficacia y la seguridad de la melatonina intravenosa en pacientes con COVID-19 ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos^{86,87}.

Conclusión

Para finalizar, es importante recordar que existen muchos otros candidatos potenciales para combatir la COVID-19. En esta revisión nos enfocamos en aquellos de uso frecuente en Dermatología. Vemos cómo estos fármacos, muy distintos entre sí, con vías y acciones sin relación aparente, podrían ser útiles. Algunos han sido utilizados previamente en enfermedades víricas (AP e ivermectina) y otros que han pasado un tanto desapercibidos por los medios, dado su uso en enfermedades restringidas (antiandrógenos y melatonina).

Considerando el perfil bioquímico de la melatonina y el gran impacto que ha tenido la actual pandemia en la economía mundial, parece importante realizar más ensayos clínicos que sustenten su uso en la COVID-19.

Tras una amplia revisión de la literatura disponible sobre la COVID-19 nos damos cuenta que existe una gran cantidad de información disponible. Sin embargo, creemos que pese a la urgencia es fundamental mantener la calidad y meticulosidad de los estudios, ya que conclusiones aceleradas con base en estudios mal diseñados retrasa y entorpece el proceso científico. Por parte de los lectores, también es fundamental realizar un análisis crítico de los estudios que se publican día a día.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Thompson CJS. The history and lore of cinchona. *Br Med J*. 1928;2:1188–90.
- Jaramillo-Arango J. A critical review of the basic facts in the history of cinchona. *Bot J Linn Soc*. 1949;53:272–311.
- Burba J. Cinchona bark. University of Minnesota Libraries; 2018 [consultado 12 Sep 2020], Disponible en: <https://www.lib.umn.edu/bell/tradeproducts/cinchonabark#n14>.
- Harrison N. In celebration of the Jesuit's powder: A history of malaria treatment. *Lancet*. 2015;15:1143, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00246-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00246-7).
- Levy S, Azoulay S. Stories about the origin of quinine and quinidine. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:635–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.1994.tb01304.x>.
- Shanks GD. How World War 1 changed global attitudes to war and infectious diseases. *Lancet*. 2014;384:1699–707, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61786-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61786-4).
- Eyal S. The fever tree: From malaria to neurological diseases. *Toxins (Basel)*. 2018;10:491, <http://dx.doi.org/10.3390/toxins10120491>.
- Payne JF. A postgraduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J*. 1894;4:223–9.
- Office of Surgeon General. Circular letter N 153 The drug treatment of malaria, suppressive and clinical. *JAMA*. 1943;123:205–8.
- Chang AY, Piette EW, Foering KP, Tenhave TR, Okawa J, Werth VP. Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: A prospective analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147:1261–7, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2011.191>.
- Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet*. 1951;2:755–8.
- Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus*. 1996;5:S2–23, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203396005001021>.
- González-Sixto B, García-Doval I, Oliveira R, Posada C, García-Cruz MA, Cruces M. Aspectos prácticos de la quinacrina como tratamiento del lupus eritematoso cutáneo: serie de casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:54–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2009.07.002>.
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69, <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>.
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:722–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5).
- Ohkuma S, Poole B. Cytoplasmic Vacuolation of mouse peritoneal macrophages and the uptake into lysosomes of weakly basic substances. *J Cell Biol*. 1981;90:656–64, <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.90.3.656>.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269–71, <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
- Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14:69–71, <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
- Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105932, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>.
- Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:1620, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>.
- Tripathy S, Dassarma B, Roy S, Chabalala H, Matsabisa MG. A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: Repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106028, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106028>.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Chen L, Liu HG, Liu W, Liu K, Shang J, Deng Y, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43:E005, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005>.
- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: Implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:155–66, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>.
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3:722–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5).
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang W, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16, <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;71:732–9, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2411–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>.
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736:31180-6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
- Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction-hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [retraction of: *Lancet* 2020 May 22]. *Lancet*. 2020;395(10240):1820, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6).
- Paliani U, Cardona A. COVID-19 and hydroxychloroquine: Is the wonder drug failing? [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *Eur J Intern Med*. 2020;S0953-6205:30240-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.002>.
- Mitjà O, Ubals M, Corbacho-Monné M, Alemany A, Suñer C, Tebe C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention of Covid-19 Transmission and Disease. *Medrxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157651>.
- Million M, Gautretac P, Colson P, Roussel Y, Dubourg G, Chabriere E, et al. Clinical efficacy of chloroquine derivatives in COVID-19 infection: Comparative meta-analysis between the big data and the real world. *New Microbes New Infect*. 2020;38:100709, <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100709>.
- Million M, Roussel Y, Raoult D. Chloroquine and COVID-19: A western medical and scientific drift? *Eur J Intern Med*. 2020;S0953-6205:30266-71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.020>.
- Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin: A success story. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2:984–9, <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1048>.
- Campbell WC. The genesis of the antiparasitic drug ivermectin. En: Weber RJ, Perkins DN, editores. *Inventive minds*. New York: Oxford University Press; 1992. p. 194-214 [consultado 27 Ago 2020]. Disponible en:

- [https://books.google.cl/books?hl=es&lr=&id=VU885vUQ9bQC&oi=fnd&pg=PA194&dq=Campbell,+W.C.+\(1992\)+The+genesis+of+the+antiparasitic+drug+ivermectin.++In++Inventive+Minds+\(eds.+Weber,+R.J.+and+Perkins,+D.N.\).+Oxford+University+Press,+New+York,+pp.+194%E2%80%93214.+&ots=By6K-qlp6&sig=MupzZGOW_YZP23l-MKjhBsp.lSA&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.cl/books?hl=es&lr=&id=VU885vUQ9bQC&oi=fnd&pg=PA194&dq=Campbell,+W.C.+(1992)+The+genesis+of+the+antiparasitic+drug+ivermectin.++In++Inventive+Minds+(eds.+Weber,+R.J.+and+Perkins,+D.N.).+Oxford+University+Press,+New+York,+pp.+194%E2%80%93214.+&ots=By6K-qlp6&sig=MupzZGOW_YZP23l-MKjhBsp.lSA&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false).
37. Burg RW, Miller BM, Baker EE, Birnbaum J, Currie SA, Hartman R, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979;15:361–7, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.15.3.361>.
 38. Miller TW, Chaiet L, Cole DJ, Cole LJ, Flor JE, Goegelman RT, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: Isolation and chromatographic properties. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979;15:368–71, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.15.3.368>.
 39. Egerton JR, Ostlund DA, Blair LS, Eary CH, Suhayda D, Cifelli S, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: Efficacy of the B1a component. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979;15:372–8, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.15.3.372>.
 40. White AT, Newland HS, Taylor HR, Erttmann KD, Keyvan-Larijani E, Nara A, et al. Controlled trial and dose-finding study of ivermectin for treatment of infectious diseases. *J Infect Dis.* 1987;156:463–70, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/156.3.463>.
 41. Greene BM, White AT, Newland HS, Keyvan-Larijani E, Dukuly ZD, Gallin MY, et al. Single dose therapy with ivermectin for onchocerciasis. *Trans Assoc Am Physicians.* 1987;100:131–8.
 42. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:1047872, <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
 43. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: Antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2020;34:469–74, <http://dx.doi.org/10.1080/13102818.2020.1775118>.
 44. Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D. Spironolactone in Dermatology: Uses in acne, hidradenitis suppurativa female pattern baldness, and hirsutism. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111:639–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2020.03.001>.
 45. Ito Y, Sadar MD. Enzalutamide and blocking androgen receptor in advanced prostate cancer: Lessons learnt from the history of drug development of antiandrogens. *Res Rep Urol.* 2018;10:23–32, <http://dx.doi.org/10.2147/RRU.S157116>.
 46. Schröder FH, Radlmaier A. Steroidal antiandrogens. En: Jordan VC, Furr BJ, editores. *Hormone therapy in breast and prostate cancer.* Cancer drug discovery and development. Totowa: Humana Press; 2009. p. 325–46, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59259-152-7_15.
 47. Ghazizadeh Z, Majd H, Richter M, Samuel R, Zekavat SM, Asgharian H, et al. Androgen regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. *bioRxiv.* [Preprint]. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.12.091082>. May 15:2020.05.12.091082.
 48. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:308–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>.
 49. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4.), <http://dx.doi.org/10.3390/v12040372>.
 50. Bertram S, Dijkman R, Habjan M, Heurich A, Gierer S, Glo-wacka I, et al. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J Virol.* 2013;87:6150–60, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.03372-12>.
 51. Serge R, Vandromme J, Charlotte M. Are we equal in adversity? Does Covid-19 affect women and men differently? *Maturitas.* 2020;138:62–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.009>.
 52. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Moreno-Arrones OM, et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain —A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19:1545–7, <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.13443>.
 53. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Ruge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: A population-based study (N = 4532). *Ann Oncol.* 2020;S0923–7534, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>, 39797-0.
 54. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Trial to promote recovery from COVID-19 with endocrine therapy (RECOVER) 2020 [consultado 19 Jul 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374279?term=bicalutamide&cond=covid-19&draw=2&rank=1>.
 55. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Hormonal intervention for the treatment in veterans with COVID-19 requiring hospitalization (HITCH) 2020 [consultado 19 Jul 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04397718?term=degarelix&cond=covid-19&draw=2>.
 56. Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, Slominski RM, Reiter RJ, Paus R. Melatonin: A cutaneous perspective on its production metabolism, and functions. *J Invest Dermatol.* 2018;138:490–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.025>.
 57. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev.* 1991;12:151–80, <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-12-2-151>.
 58. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: One of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:3863–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7>.
 59. Lerner AB, Fitzpatrick TB. Biochemistry of melatonin formation. *Physiol Rev.* 1950;30:91–126, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.1950.30.1.91>.
 60. Barchas JD. Aaron Lerner: Perspectives and lessons learned from the melatonin days. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2085–9, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5701010>.
 61. Arendt J. Aaron Lerner, who discovered melatonin. *J Pineal Res.* 2007;43:106–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079x.2007.00457.x>.
 62. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80:2587, <http://dx.doi.org/10.1021/ja01543a060>.
 63. Marczyński TJ, Yamaguchi N, Ling GM, Grodzinska L. Sleep induced by the administration of melatonin (5-methoxy-n-acetyltryptamine) to the hypothalamus in unrestrained cats. *Experientia.* 1964;20:435–7, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02152134>.
 64. Felsensteina S, Herbertb JA, McNamarab PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;215:108448, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>.
 65. Anderson G, Maes M, Markus RP, Rodriguez M. Ebola virus: Melatonin as a readily available treatment option. *J Med Virol.* 2015;87:537–43, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.24130>.
 66. Paemane A, Hitakarun A, Roytrakul S, Smith DR. Screening of melatonin α -tocopherol, folic acid, acetyl-L-carnitine and resveratrol for anti-dengue 2 virus activity. *BMC Res Notes.* 2018;11:307, <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-018-3417-3>.

67. Crespo I, Miguel BS, Laliena A, Alvarez M, Culebras JM, González-Gallego J, et al. Melatonin prevents the decreased activity of antioxidant enzymes and activates nuclear erythroid 2-related factor 2 signaling in an animal model of fulminant hepatic failure of viral origin. *J Pineal Res.* 2010;49:193–200, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00787.x>.
68. Valero N, Mosquera J, Alcocer S, Bonilla E, Salazar J, Álvarez-Mon M. Melatonin, minocycline and ascorbic acid reduce oxidative stress and viral titers and increase survival rate in experimental Venezuelan equine encephalitis. *Brain Res.* 2015;1622:368–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2015.06.034>.
69. Reiter RJ, Ma Q, Sharma R. Treatment of ebola and other infectious diseases: Melatonin “goes viral”. *Melatonin Res.* 2020;3:43–57, <http://dx.doi.org/10.32794/mr11250047>.
70. Ben-Nathan D, Maestroni GJ, Lustig S, Conti A. Protective effects of melatonin in mice infected with encephalitis viruses. *Arch Virol.* 1995;140:223–30, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01309858>.
71. Bonilla E, Valero-Fuenmayor N, Pons H, Chacin-Bonilla L. Melatonin protects mice infected with Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Cell Mol Life Sci.* 1997;53:430–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s000180050051>.
72. Zhang TR, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences.* 2020;250:117583, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>.
73. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov.* 2020;6:14, <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>.
74. Zhang JY, Ding CH, Ling YL, Dong CF, Tan JQ, Xian XH. [Inhibitory effect of melatonin on the expression of nuclear factor-kappaB during acute lung injury in rats]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2008;20:604–6. PMID: 18926072.
75. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, et al. The effects of melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum melatonin and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacol.* 2019;27:67–76, <http://dx.doi.org/10.1007/s10787-018-0539-0>.
76. Sánchez-López AL, Ortiz GG, Pacheco Moises FP, Mireles-Ramírez MA, Bitzer-Quintero OK, Delgado-Lara D, et al. Efficacy of melatonin on serum pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Med Res.* 2018;49:391–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcme.d.2018.12.004>.
77. Zarezadeh M, Khorshidi M, Emami M, Janmohammadi P, Kord-varkaneh H, Mohammad Mousavi S, et al. Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur J Nutr.* 2020;59:1803–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-019-02123-0>.
78. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102537, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
79. Magesh S, Chen Y, Hu L. Small molecule modulators of Keap1-Nrf2-ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents. *Med Res Rev.* 2012;32:687–726, <http://dx.doi.org/10.1002/med.21257>.
80. Wu X, Ji H, Wang Y, Gu C, Gu W, Hu L, et al. Melatonin alleviates radiation-induced lung injury via regulation of miR-30e/NLRP3 axis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;4087298, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/4087298>.
81. Herrera EA, González-Candia A. Comment on melatonin as a potential adjuvant treatment for COVID-19. *Life Sci.* 2020;253:117739, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117739>.
82. Salles C. Correspondence COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020;253:117716, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117716>.
83. Wang JZ, Zhang RY, Bai J. An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. *Int J Cardiol.* 2020;312:137–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.009>.
84. Loffredo L, Violi F. COVID-19 and cardiovascular injury: A role for oxidative stress and antioxidant treatment? *Int J Cardiol.* 2020;312:136, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.066>.
85. Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer CD, Tajer CD, Mariani J, Ferder L, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* 2020;254:117808, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>.
86. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Efficacy of melatonin in the prophylaxis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among healthcare workers. (MeCOVID) 2020 [consultado 19 Jul 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04353128>.
87. Registro Español de Estudios Clínicos (reec). Ensayo clínico para explorar la eficacia y seguridad de melatonina en pacientes con covid-19 ingresados en unidad de cuidados intensivos. 2020 [consultado 19 Jul 2020]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>
88. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;192:E450–3, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.200528>.
89. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105949, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
90. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020;57:279–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.
91. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Ivermectin effect on SARS-CoV-2 replication in patients with COVID-19 2020 [consultado 24 Jul 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381884?term=IVERMECTINA&cond=COVID19&draw=2&rank=2>.
92. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. COVidIVERmectin: Ivermectin for treatment of Covid-19 (COVER) 2020 [consultado 24 Jul 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04438850?term=IVERMECTINA&cond=COVID19&draw=2&rank=4>.
93. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Anti-androgen treatment for COVID-19. 2020 [consultado 24 Jul 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04446429?term=antiandrogens&cond=covid19&draw=2&rank=1>.