

REVISIÓN

Reposicionamiento de medicamentos para COVID-19

Drug repositioning for COVID-19

Vicente Benavides-Cordoba 

vicente.benavides@correounivalle.edu.co

Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Ciencias Básicas. Cali, Colombia

Resumen

El drug repositioning, es una estrategia que identifica nuevos usos de medicamentos aprobados, para tratar condiciones diferentes a las de su propósito original. Con el avance del COVID-19 y la declaración de pandemia; se ha convertido en la alternativa más cercana para frenar el avance del virus. Fármacos antimalariales, antivirales, antibióticos, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales entre otros están siendo estudiados; sus hallazgos, aunque preliminares, podrían establecer un punto de partida en la búsqueda de la solución. En este artículo, se presenta una selección de fármacos, de distinta clase y con potencial actividad para combatir al COVID-19, cuyos ensayos se encuentran en curso; y como las prueba de concepto, double blind, add-on event-driven, permitirían proponer investigaciones que generen resultados en menor tiempo y conservando los criterios de calidad para el desarrollo de medicamentos y su aprobación por las agencias reguladoras.

Abstract

Drug repositioning is a strategy that identifies new uses of approved drugs, to treat conditions different from their original purpose. With the advance of COVID-19 and the declaration of a pandemic; It has become the closest alternative to slow the advance of the virus. Antimalarial, antiviral drugs, antibiotics, glucocorticoids, monoclonal antibodies, among others, are being studied; his findings, although preliminary, could establish a starting point in the search for a solution. In this article, we present a selection of drugs, of different classes and with potential activity to combat COVID-19, whose trials are ongoing; and as proofs of concept, double blind, event-driven add-on, would allow proposing research that generates results in less time and preserving the quality criteria for drug development and approval by regulatory agencies.



ACCESO ABIERTO

Citación: Benavides CV. Colomb Med (Cali). 2020; 51(2):e-4279. <http://doi.org/10.25100/cm.v51i2.4279>

Recibido : 14 Abr 2020

Revisado : 17 Abr 2020

Aceptado : 20 Abr 2020

Publicado: 08 May 2020

Palabras clave:

COVID-19, Reposicionamiento de medicamentos, Pandemia, medicamentos, Alternativas terapéuticas

Keywords:

COVID-19, Drug repositioning, Pandemic, drugs, Therapeutic alternatives

Copyright: © 2020. Universidad del Valle.



Conflicto de intereses:

No hay

Agradecimientos:

Al profesor Mauricio Palacios Gómez de la Escuela de Ciencias Básicas de la Universidad del Valle

Autor de correspondencia:

Vicente Benavides. Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Ciencias Básicas. Cali, Colombia e-mail: vicente.benavides@correounivalle.edu.co

Contribución del estudio**1) ¿Por qué se realizó este estudio?**

Como consecuencia de la pandemia por COVID-19, investigadores de todo el mundo han enfocado sus esfuerzos en encontrar la solución; el reposicionamiento de medicamentos, es por el momento la opción más cercana de respuesta. En la revisión, se describen los tratamientos de reposicionamiento que buscan combatir el virus y cuáles son las alternativas para proponer estudios que equilibren la relación calidad/tiempo.

2) ¿Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

Centros de investigación, universidades y la industria farmacéutica, se han movilizado para proponer medicamentos aprobados con distinta indicación, que podrían tener un efecto sobre el SARS-CoV-2; todos los días se registran nuevos ensayos, y países como China y Estados Unidos lideran la cantidad de estudios propuestos. Es necesario que los países y agencias reguladoras, establezcan pautas flexibles que permitan facilitar la investigación sin el detrimento de la calidad; todos los actores involucrados deben tener una participación proactiva y actualizada. Las pruebas de concepto, double blind, add-on event-driven, ofrecen las características necesarias para obtener resultados confiables, reproducibles y en menor tiempo

3) ¿Qué aportan estos resultados?

Centros de investigación, universidades y la industria farmacéutica, se han movilizado para proponer medicamentos aprobados con distinta indicación, que podrían tener un efecto sobre el SARS-CoV-2; todos los días se registran nuevos ensayos, y países como China y Estados Unidos lideran la cantidad de estudios propuestos. Es necesario que los países y agencias reguladoras, establezcan pautas flexibles que permitan facilitar la investigación sin el detrimento de la calidad; todos los actores involucrados deben tener una participación proactiva y actualizada. Las pruebas de concepto, double blind, add-on event-driven, ofrecen las características necesarias para obtener resultados confiables, reproducibles y en menor tiempo

Introducción

La nueva enfermedad causada por el coronavirus COVID-19 fue reportada en la ciudad de Wuhan provincia de Hubei en China y se ha difundido rápidamente alrededor del mundo. Se han reportado pacientes contagiados en 210 países. El 12 de marzo fue declarada la pandemia por la Organización Mundial de la Salud¹.

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus de ARN monocatenario positivo. Similar al SARS y al MERS, el genoma codifica proteínas no estructurales como la proteasa tipo 3 quimotripsina, proteasa tipo papaína, le helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN; y proteínas estructurales como glicoproteína de la espiga y proteínas accesorias². Hasta el momento, no hay vacunas que estén aprobadas. Sin embargo, aproximadamente 37 laboratorios de investigación y centros académicos iniciaron a desarrollar la vacuna solo unas semanas después de los primeros reportes³. El desarrollo de vacunas ya tiene un punto de inicio partiendo del conocimiento obtenido de las epidemias de SARS-CoV y MERS y la selección de antígenos basadas en estas. Sin embargo, para que una vacuna tenga un perfil de seguridad consistente en todas las poblaciones y pueda imitar la respuesta inmunológica, se necesitarían varios meses en caso de éxito⁴.

La otra opción sería desarrollar nuevas moléculas que permitan tratar la enfermedad de acuerdo a su estadio; sin embargo, este proceso podría ser aún más lento. Además de que el desarrollo de medicamentos *de novo* tiene lugar en un ambiente donde los hallazgos de la investigación preclínica podrían no ser replicados⁵. Igualmente, cuando se hagan investigaciones en seres humanos sobre nuevas moléculas, es necesario hacerse varias preguntas que podrían mejorar los diseños, y evitar algunos fracasos; preguntas como si ¿el

medicamento alcanzo el blanco? ¿El medicamento modificó el blanco? ¿Cuál fue la dosis respuesta? Y ¿cuáles son las características de los pacientes del estudio?, Para responder a estas preguntas se necesitan recursos financieros y tiempo que en muchas ocasiones deben ser abundantes ⁶.

De acuerdo con los avances en tecnología y en conocimiento de la enfermedad humana, el traslado de esos beneficios en avances tienen gran expectativa; los desafíos de la industria farmacéutica son grandes y desgastantes ⁷ los costos y el tiempo requerido para el desarrollo de un medicamento han hecho que el trabajo con la industria sea menos atractivo para los investigadores ⁸ y aún más en la crisis económica mundial secundaria a la pandemia.

Debido a esto, la estrategia que podría ofrecer resultados en menor tiempo, con mejores niveles de seguridad y a más bajo costo es la conocida como *Drug Repurposing* o Reposicionamiento de Medicamentos. Esta estrategia consiste en identificar nuevos usos de medicamentos aprobados diferentes a la indicación original terapéutica ⁹, se diferencia del uso *Off Label* en que requiere investigación y desarrollo para conseguir la aprobación de agencias regulatorias ¹⁰. Tiene varias ventajas; primero, el riesgo de fallas por toxicidad es bajo, debido a que el medicamento es suficientemente seguro y en estudios preclínicos y en humanos en estudio temprano han sido probados; Segundo, el tiempo es reducido ya que estudios preclínicos y de seguridad ya se han realizado y tercero los recursos necesarios son menores ¹¹. Estas ventajas pueden generar una rápida recuperación de la inversión (300 millones de dólares en reposicionamiento contra 2-3 billones de dólares en el estudio de una nueva molécula) y en caso de falla hay menor pérdida ¹². Cerca de 3,422 medicamentos que han sido descritos en ensayos clínicos con humanos, se encuentran en fase de comercialización alrededor del mundo, por lo que la posibilidad de selección es amplia ¹³.

Tres actores se han identificado en el campo del *repurposing*; la academia, los institutos de investigación y por supuesto, la industria farmacéutica, cada uno con características particulares. En la academia y los institutos de investigación, hay menos necesidad de éxito económico o comercial, pero dependen de la consecución de recursos provenientes del estado u otro financiador; por otra parte la industria farmacéutica cuenta con la plataforma completa para hacer los ensayos, pero no siempre están motivados porque muchos países no reconocen las patentes de segundo uso ¹⁴.

Entre las enfermedades en las que los investigadores están utilizando el reposicionamiento se encuentran el cáncer (talidomida, metformina, clorpromazina, digoxina, doxiciclina) ¹⁵⁻¹⁷, enfermedades neurodegenerativas como Parkinson (ambroxol, amantadina) ¹⁸, enfermedades víricas e infecciosas (azitromicina, ácido micofenólico) ^{19,20}, asma y alergias (ruxolitinib, imatinib, metformina) ²¹, dolor neuropático (gabapentina, amitriptilina) ²², enfermedad renal (levosimendan, allopurinol) ²³ y enfermedad cardiovascular - pulmonar (taladafil, fasudil) ²⁴⁻²⁶.

Los mejores ejemplos de *Drug Repurposing* están en el sistema cardiovascular, desde el uso de aspirina como antiagregante plaquetario ²⁷, a la aprobación de Sildenafil, un medicamento utilizado previamente para la disfunción eréctil que es ahora el tratamiento de primera línea en la hipertensión pulmonar ^{28,29}.

Alternativas terapéuticas en el manejo de la infección por SARS-COV-2

Desde que se iniciaron a conocer los primeros reportes de coronavirus a finales del 2019 en China, se han iniciado estudios con medicamentos aprobados para otras enfermedades. A la fecha, hay 908 estudios registrados en www.clinicaltrials.gov; de estos, 560 estudios de intervención en donde están incluidos ensayos clínicos de reposicionamiento en Covid-19 en su mayoría provenientes de China ³⁰.

Figura 1. Medicamentos estudiados en las distintas etapas de severidad de COVID-19

Severidad	Medicamentos	Evaluación
Profilaxis en personal de salud	Interferon Alpha-1b Hidroxicloroquina Emtricitabina/Tenofovir + Disoproxil	Síntomas Relacionados Reacciones adversas al medicamento RT-PCR Positiva durante el seguimiento Tiempo hasta el primer evento clínico Necesidad de hospitalización / UCI Medición de medicamentos en plasma
Profilaxis en población general	Hidroxicloroquina Interferon Alfa n3	Síntomas Relacionados Reacciones adversas al medicamento RT-PCR Positiva durante el seguimiento Diferencia en la incidencia de infección Necesidad de hospitalización / UCI Medición de medicamentos en plasma
Pacientes con diagnóstico de COVID19 no hospitalizados	Lopinavir/Ritonavir Umifenovir Colchicina Azitromicina + Hidroxicloroquina Hidroxicloroquina Anluohuaxian Talidomida Deferoxamina Ciclesonida Ácido Tranexómico Peginterferon Lambda-1a Cloroquina Levamisol + Budesonida + Formoterol	Mortalidad Requerimiento de VMI o VMNI Necesidad de hospitalización / UCI PaO2 Proteína C reactiva Conteo linfocitario Tiempo hasta recuperación clínica* Tiempo hasta RT-PCR negativa Carga viral de SARS-CoV2 Reacciones adversas al medicamento
Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID19	Hidroxicloroquina Azitromicina + Hidroxicloroquina Camostat Mesilate Piclínidosos Lopinavir/Ritonavir Ibuprofeno Anakinra + Tocilizumab Famotidina	Mortalidad Requerimiento de VMI o VMNI Días en hospitalización Requerimiento de hospitalización / UCI PaO2 Proteína C reactiva Conteo linfocitario Tiempo hasta recuperación clínica* Tiempo hasta RT-PCR negativa Carga viral de SARS-CoV2 Reacciones adversas al medicamento
Pacientes con neumonía con diagnóstico de COVID19	Xiyanping Lopinavir/Ritonavir + alfa-interferon Carrimicina Ritonavir + Oseltamivir Favipiravir + Hidroxicloroquina Pirfenidona Bromexina + Umifenovir + Interferon α2b Azitromicina + Hidroxicloroquina Tocilizumab Danoprevir/Ritonavir Bevacizumab Escin Fingolimod Baricitanib Ganovo + Ritonavir + Interferon Colchicina IFX-1 Darunavir + Cobicistat Maviriblumab Tetrandina Defibrotide Symbicort Tofacitinib	WHO Ordinal Scale** Mortalidad Necesidad de UCI Requerimiento de VMI o VMNI Índice de severidad de neumonía*** Tiempo hasta recuperación clínica* Tiempo hasta RT-PCR negativa Proteína C reactiva Conteo linfocitario Dimero D Cambios en Pa/FiO2 Cambios en hemoglobina Función renal y hepática Niveles de Interleukina 6 PaO2 Cambios en el score SOFA Respuesta radiológica Carga viral de SARS-CoV2 Score de hiperinflamación Reacciones adversas al medicamento

Severidad	Medicamentos	Evaluación
SARS	Lopinavir/Ritonavir + Rivabirina	WHO Ordinal Scale ** Mortalidad Días de VM o de VMNI
	Hidroxicloroquina	Tiempo hasta destete de oxígeno
	Metilprednisolona	Índice de severidad de neumonía***
	Ecuzimab	Tiempo hasta recuperación clínica*
	Ruxolitinib	Tiempo hasta SARS-CoV2 RNA indetectable
	Tocilizumab	Egreso hospitalario
	Bevacizumab	Días de Hospitalización /UCI
	Dexametasona	Necesidad de ECMO
	Aviptadil	PaO2/FiO2
	Sargramostim	Dimero D
	Remdesivir	Conteo linfocitario
	Talidomida	Cambios en factores de complemento C3/C4
	Ruxolitinib	Proteína C reactiva
	DAS-181	Función renal y hepática Tiempo hasta RT-PCR negativa Reacciones adversas al medicamento

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Grave, UCI: Unidad de Cuidado Intensivo, PaO2: Presión arterial de oxígeno, VMI: Ventilación mecánica invasiva, VMNI: Ventilación mecánica no invasiva, ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea, RNA: Ácido ribonucleico

* Recuperación clínica: Alivio de la fiebre, eliminación de la tos, saturación de oxígeno en niveles de normalidad mantenida durante 72 horas.

** 0: No evidencia clínica o virológica de infección, 1: No limitación de actividades, 2: Limitación de actividades, 3: No oxígeno suplementario, 4: Oxígeno por canula o mascarilla, 5: Ventilación no invasiva u oxígeno a alto flujo, 6: Ventilación mecánica, 7: Ventilación + soporte de órgano adicional, 8: Muerte

*** SpO2 ≤ 93% o PaO2/FiO2 ≤ 300, frecuencia respiratoria ≥ 30/min, requerimiento de soporte de oxígeno o soporte ventilatorio

La cloroquina, que inicialmente fue aprobada para el tratamiento de la malaria ³¹, y que ha sido estudiada en aproximadamente 400 enfermedades, con el primer ensayo en 1946 ³², fue evaluada para el tratamiento de la infección por SARS-CoV del 2003 ³³ y ahora en la pandemia por SARS-CoV-2 ³⁴. Hidroxicloroquina, un análogo de la cloroquina, es un medicamento ampliamente utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas ³⁵, es el fármaco más estudiado en la actualidad para COVID-19. La hidroxicloroquina se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal luego de 30 a 50 días, es un 4-aminoquinolona con propiedades inmunosupresoras, antiautofágicas y antimalarial. Aunque su mecanismo de acción es desconocido, puede suprimir la función inmune interfiriendo con el procesamiento y presentación de antígenos ^{36,37}. Es un medicamento con un riesgo/beneficio superior al de la cloroquina y permite utilizar dosis superiores. En COVID 19, están registrados 133 ensayos clínicos, tomando diferentes grados de severidad, que va desde uso profiláctico en población general y en trabajadores de salud ³⁸, a pacientes con síndrome respiratorio agudo grave (SARS). Se cree que tal como sucedió con SARS-CoV, se podría reducir la carga viral de pacientes en estadios pre y post infección, además de disminuir la expresión de CD154 en las células T. ³⁹

Los resultados obtenidos hasta el momento son controversiales, mientras por un lado, han reportado que el tratamiento con hidroxicloroquina no generó efectos adicionales al tratamiento estándar y en su lugar incrementó el riesgo de soporte ventilatorio ⁴⁰; por otro, investigadores Franceses documentaron que la adición de azitromicina al tratamiento de hidroxicloroquina puede generar efectos sinérgicos al mejorar la eliminación del virus cuando son utilizadas en conjunto. Es necesario aclarar que son estudios preliminares y que requieren amplios tamaños de muestra para generar una conclusión definitiva ⁴¹. Esta mezcla se está estudiando en el tratamiento de pacientes con y sin complicaciones (Tabla 1).

Otro grupo de medicamentos que se están ensayando para combatir la pandemia son los antivirales. En Wuhan, más del 85% de los pacientes recibieron medicamentos como Oseltamivir, Remdesivir, Ganciclovir, Lopinavir/Ritonavir, Ribavirina ^{42,43}. Estos antivirales han sido combinados con corticoesteroides sistémicos e inhalación de interferón en el tratamiento de pacientes con complicaciones severas ⁴⁴. Con Remdesivir, se lograron resultados

satisfactorios; se obtuvo mejoría clínica en un 68% de los pacientes con SARS; con reducción significativa de la mortalidad, días de hospitalización y días de ventilación mecánica; este estudio fue desarrollado con pacientes de Estados Unidos, Japón, Italia, Austria, Francia, Alemania, Holanda, España y Canadá⁴⁵, sin embargo, así como con Hidroxicloroquina; su efectividad deberá ser contrastada con más ensayos clínicos y en más pacientes.

La inmunoterapia ha mostrado efectividad en el tratamiento de enfermedades infecciosas, el uso de anticuerpos monoclonales es una nueva era en la prevención de estas, por su versatilidad y especificidad^{46,47}, La terapia con anticuerpos que se enlacen con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, podrían bloquear la entrada del virus a la célula^{48,49}. Con esta hipótesis, hay 15 ensayos con anticuerpos monoclonales registrados en *Clinical Trials* de los cuales se están realizando solamente en pacientes complicados, ninguno en paciente estable o en profilaxis.

Famotidina, un antagonista de los receptores H2 de histamina; ha demostrado efectos en el sistema inmune⁵⁰. Está siendo estudiado actualmente y resultados obtenidos en pacientes en China, pueden generar expectativas positivas, actualmente en Estados Unidos, están en fase de reclutamiento; la reducción significativa de la mortalidad y su baja probabilidad de efectos adversos genera un atractivo para los investigadores^{51,52}. Glucocorticoides (Metilprednisolona y Dexametasona) como monoterapia con resultados discretos⁵³, o acompañando otros medicamentos como talidomida⁵⁴; antiinflamatorios como la colchicina⁵⁵ o medicamentos que aún no tienen su mecanismo de acción claro como la pirfenidona, están siendo estudiados para ser reposicionados en Covid-19; Fármacos con usos distintos entre sí, que pretenden ahora combatir la pandemia.

China y Estados Unidos lideran la mayor parte de los ensayos, sin embargo, países como Italia, España, Reino Unido, Canadá, Dinamarca⁵⁶ también participan en la búsqueda de un medicamento que pudiese cambiar el rumbo de una crisis que por el momento solo se puede comparar con las guerras mundiales de inicios del siglo XX. Con todas las limitaciones, los ensayos de reposicionamiento son una estrategia atractiva, que proporcionan la posibilidad de combinaciones que busquen sinergismo⁵⁷; la búsqueda de estos tratamientos son obligaciones adquiridas por la ciencia y la salud pública.

Estudios para evaluar el reposicionamiento de medicamentos

Hay controversias sobre las recomendaciones máximas y mínimas y los requerimientos esenciales para conducir un buen ensayo clínico de reposicionamiento de medicamentos. La infraestructura, la preparación de productos, materiales, protocolos, formas de reporte, bases de datos, estadísticas, monitoreo y reportes, así como las evaluaciones de laboratorio muchas veces son insuficientes⁵⁸ y su disponibilidad es reservada, situación que se atenúa con la pandemia⁵⁹. por lo que las recomendaciones máximas deberían ser flexibles al momento de aprobar estudios.

La iniciativa COVID-19 Clinical Research Coalition establece pautas flexibles que permitan desarrollar investigación; refiere que no se debe ser controlar la agenda de investigación, sino facilitarla; y se proponen 4 objetivos: primero, facilitar las revisiones rápidas por parte de los comités de ética y las agencias regulatorias; segundo, facilitar los permisos para la importación de medicamentos y materiales así como se hizo con los ensayos de la vacuna para Ebola; tercero, asegurar estrategias simples de recolección de datos suficientes para robustecer los análisis de eficacia y cuarto, proveer un marco de referencia a los gobiernos para compartir los resultados obtenidos antes de realizar las publicaciones en revistas científicas⁶⁰. El cumplimiento de estos objetivos, permitirán hacer estudios en tiempos más cortos y con los recursos suficientes para asegurar la calidad. Es así como la Food and Drug Administration FDA en Estados Unidos⁶¹, y el INVIMA en Colombia, aprobaron vía fast track el uso de hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados.

Para avanzar y generar resultados rápidos y confiables, se podría pensar en hacer una prueba de concepto, double blind, add-on event-driven. En los estudios Add-On, un grupo recibe el tratamiento estándar, mientras el otro grupo además del tratamiento estándar reciben el medicamento a probar. Al usar estos estudios, la comparación de eficacia relativa o absoluta podría ser obtenida en cortos periodos de tiempo⁶². La FDA reconoce los diseños Add-On en oncología, desórdenes del comportamiento, estudios del VIH y falla cardíaca⁶³. En esta metodología se desarrollan procesos con el tiempo y se producen resultados que se convierten en eventos que finalmente conducen a resultados adicionales a medida que se desarrolla la narrativa⁶⁴.

A diferencia de la mayoría de enfermedades, hasta el momento no existen tratamientos comprobados para COVID-19, es por esto que hay 183 estudios registrados que utilizan placebo como comparador del medicamento a re-proponer⁶⁵⁻⁶⁴. Se espera que los comités de ética estén dispuestos a cumplir con las necesidades que el conflicto ético que el grupo placebo genera, con actualización suficiente para controlar los aspectos éticos sin impedir la ejecución de los proyectos. Probablemente existirán problemas, uno de ellos sería el ingreso de participantes vinculados al sistema de salud que podrían “sabotear” el estudio, tomando el medicamento sin pertenecer al grupo experimental o probando al mismo tiempo otro fármaco con la esperanza de evitar un contagio o de tratar la enfermedad.

Conclusión

En conclusión, la difusión de estos hallazgos debe ser responsable evitando la evidencia⁶⁸ anecdótica 66. Las diferencias de concentraciones plasmáticas de los medicamentos de persona a persona podrían generar más reacciones adversas, y por eso, ensayos clínicos rápidos, pero con alta calidad científica deben ser realizados³⁸. Mientras llega la vacuna, el reposicionamiento de medicamentos, seguirá siendo la primera estrategia de investigación contra esta crisis, que por el momento, ha cambiado el ritmo de vida de la humanidad.

Referencias

1. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) - events as they happen; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
2. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(3):149-50. Doi: 10.1038/d41573-020-00016-0
3. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1-9. Doi: 10.12932/ap-200220-0772
4. Della G, Jonsdottir, I. Lewis D. Challenges in early clinical development of adjuvanted vaccines. *Vaccine*. 2015;33:47-51. Doi: 10.1016/j.vaccine.2015.02.031
5. Esch EW. BA, Huh D. Organs-on-chips at the frontiers of drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(4):248-60. Doi: 10.1038/nrd4539
6. Lythgoe MP, Rhodes CJ, Ghataorhe P, Attard M, Wharton J, Wilkins MR. Why drugs fail in clinical trials in pulmonary arterial hypertension, and strategies to succeed in the future. *Pharmacol Therapeutics*. 2016;164:195-203. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.012
7. Waring MJ, Arrowsmith J, Leach AR, Leeson PD, Mandrell S, Owen RM, et al. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(7):475-88. Doi: 10.1038/nrd4609
8. Pushpakom S, Iorio F, Eyers P, Escott K, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges

- and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(1):41-58. Doi: 10.1038/nrd.2018.168
9. Ashburn T, Thor K. Drug Repositioning: Identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(8):673-83. Doi: 10.1038/nrd1468
10. Minghetti P, Lanati E, Godfrey J, Solà-Morales O, O. W, S. S. From off-label to repurposed drug in non-oncological rare diseases: definition and state of the art in selected EU countries. *MA@PoC.* 2017;1 (1): e87-e97. Doi: 10.5301/maapoc.0000016
11. Breckenridge A, Jacob R. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(1):1-2. Doi: 10.1038/nrd.2018.92
12. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature.* 2016;534(7607):314-6. Doi: 10.1038/534314a
13. Corsello S, Bittker J, Liu Z, Gould J, McCarren P, Hirschman J, et al. The drug repurposing hub: a next-generation drug library and information resource. *Nat Med.* 2017;23(4):405-8. Doi: 10.1038/nm.4306
14. Cha Y, Erez T, Reynolds I, Kumar D, Ross J, Koytiger G, et al. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *British J Pharmacology.* 2018;175(2):168-80. Doi: 10.1111/bph.13798
15. Sleire L, Førde HE, Netland IA, Leiss L, Skeie BS, PØ. E. Drug repurposing in cancer. *Pharmacol Res.* 2017;124:74-91 Doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.013
16. Chen PC, Liu X, Y. L. Drug Repurposing in anticancer reagent development. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2017;20(5):395-402. Doi: 10.2174/1386207319666161226143424
17. Gilbert DC, Vale C, Haire R, Coyle C, Langley RE. Repurposing vitamin D as an anticancer drug. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28(1):36-41. Doi: 10.1016/j.clon.2015.10.004
18. Athauda D, Foltynie T. Drug repurposing in Parkinson's disease. *CNS drugs.* 2018;32(8):747-61. Doi: 10.1007/s40263-018-0548-y
19. Mercorelli B, Palù G, Loregian A. Drug repurposing for viral infectious diseases: how far are we? *Trends Microbiol.* 2018;26(10):865-76. Doi: 10.1016/j.tim.2018.04.004
20. Konreddy AK, Rani GU, Lee K, Choi Y. Recent drug-repurposing-driven advances in the discovery of novel antibiotics. *Curr Med Chem.* 2019;26(28):5363-88. Doi: 10.2174/0929867325666180706101404
21. Kruse RL, Vanijcharoenkarn K. Drug repurposing to treat asthma and allergic disorders: progress and prospects. *Allergy.* 2018;73(2):313-22. Doi: 10.1111/all.13305
22. Sisignano M, Parnham MJ, Geisslinger G. Drug repurposing for the development of novel analgesics. *Trends Pharmacological Sci.* 2016;37(3):172-83. doi: 10.1016/j.tips.2015.11.006
23. Panchapakesan U, Pollock C. Drug repurposing in kidney disease. *Kidney Int.* 2018;94(1):40-8. Doi: 10.1016/j.kint.2017.12.026
24. Walton GM, Stockley JA, Griffiths D, Sadhra CS, Purvis T, Sapey E. Repurposing treatments to enhance innate immunity. Can statins improve neutrophil functions and clinical outcomes in COPD? *J Clin Med.* 2016;5(10):89. Doi: 10.3390/jcm5100089
25. George CH, Mitchell AN, Preece R, Bannister ML, Yousef Z. Pleiotropic mechanisms of action of perhexiline in heart failure. *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26(9):1049-59. Doi: 10.1080/13543776.2016.1211111
26. Korkmaz-Icöz S, Radovits T, Szabó G. Targeting Phosphodiesterase 5 as a Therapeutic Option Against Myocardial Ischaemia/Reperfusion Injury and for Treating Heart Failure. *Br J Pharmacol.* 2018;175(2):223-31. Doi: 10.1111/bph.13749

27. Fuster V, Chesebro J. Aspirin for primary prevention of coronary disease. *Eur Heart J*. 1995; Suppl E:16-20. Doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_E.16
28. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(4):411-22. Doi: 10.2147/vhrm.2006.2.4.411
29. Baker NC, Ekins S, Williams AJ, Tropsha A. A bibliometric review of drug repurposing. *Drug Discov Today*. 2018;23(3):661-72. Doi: 10.1016/j.drudis.2018.01.018
30. COVID 19 - List Results - ClinicalTrials.gov 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
31. Schlitzer M. Malaria Chemotherapeutics Part I: History of antimalarial drug development, currently used therapeutics, and drugs in clinical development. *ChemMedChem*. 2007;2(7):944-86. Doi: 10.1002/cmdc.200600240
32. Loeb F, Clark W, Coatney G. Activity of a New Antimalarial Agent, Chloroquine (SN 7618). *J Am Med Assoc*. 1946;130:1069. Doi: 10.1001/jama.1946.02870160015006
33. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(1):264-8. Doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085
34. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-3. Doi: 10.5582/bst.2020.01047
35. Costedoat-Chalumeau N, Dunogu e B, Morel N, Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in Lupus. *Presse Med*. 2014;43(6 Pt 2). Doi: 10.1016/j.lpm.2014.03.007
36. PubChem. Hydroxychloroquine compound summary 2020. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroxychloroquine>
37. Hughes G. Hydroxychloroquine: an update. *Lupus*. 2018;27(9):1402-3. Doi: 10.1177/0961203318787040
38. Yazdany J, Kim A. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine during the COVID-19 pandemic: What Every Clinician Should Know. *Ann Intern Med*. 2020(3):1-3. Doi: 10.7326/M20-1334
39. Zhou D, Dai S, Tong Q. COVID-19: A Recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020. Doi: 10.1093/jac/dkaa114 [Epub ahead of print]
40. Barbosa J, Kaitis D, Freedman R, Le K, Lin X. Clinical outcomes of hydroxychloroquine in hospitalized patients. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
41. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, 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. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
42. Cunningham AG, H. Koh, D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care*. 2020;24:91. doi: 10.1186/s13054-020-2818-6
43. Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
44. Liu Y, Li J, Feng Y. Critical care response to a hospital outbreak of the 2019-nCoV infection in Shenzhen, China. *Crit Care*. 2020;24(1):56. doi: 10.1186/s13054-020-2786-x

45. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
46. Sui J, Li W, Roberts A, Matthews LJ, Murakami A, Vogel L, et al. Evaluation of human monoclonal antibody 80R for immunoprophylaxis of severe acute respiratory syndrome by an animal study, epitope mapping, and analysis of spike variants. *J Virol*. 2005;79(10):5900-6. doi: 10.1128/JVI.79.10.5900-5906.2005
47. Both L, Banyard AC, van Dolleweerd C, Wright E, Ma JKC, Fooks AR. Monoclonal antibodies for prophylactic and therapeutic use against viral infections. *Vaccine*. 2013;31(12):1553-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.01.025
48. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;66:193-292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3
49. Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):10-8. Doi: 10.12932/AP-200220-0773.
50. Jafarzadeh A, Nemati M, Khorramdelazad H, Hassan ZM. Immunomodulatory properties of cimetidine: Its therapeutic potentials for treatment of immune-related diseases. *Int Immunopharmacol*. 2019;70:156-166. doi:10.1016/j.intimp.2019.02.026
51. Rogosnitzky, M., Berkowitz, E., & Jadad, A. R. Delivering Benefits at Speed through Real-World Repurposing of Off-Patent Drugs: The COVID-19 Pandemic as a Case in Point. *JMIR Public Health Surveill*. 2020. Doi: 10.2196/1999 [Epub ahead of print]
52. Borrel B. New York clinical trial quietly tests heartburn remedy against coronavirus. *Science*; 2020. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/new-york-clinical-trial-quietly-tests-heartburn-remedy-against-coronavirus>
53. Zhou Y, Qin Y, Lu Y, Sun F, Yang S, Harypursat V, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J*. 2020. Doi: 10.1097/CM9.0000000000000791 [Epub ahead of print]
54. Thalidomide combined with low-dose glucocorticoid in the treatment of COVID-19 Pneumonia. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0395/v1>
55. Deftereos S, Siasos G, Giannopoulos G, Vrachatis D, Angelidis C, Giotaki S, et al. The greek study in the effects of colchicine in COVID-19 complications prevention (GRECCO-19 Study): rationale and study design. *Hellenic J Cardiol*. 2020. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.002 [Epub ahead of print]
56. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*. 2020;367(6485):1412-3. Doi: 10.1126/science.367.6485.1412
57. Rosa S, Santos W. Clinical trials on drug repositioning of COVID-19. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e40 Doi: 10.26633/RPSP.2020.40
58. Wilson M, Fleming K, Kut iM, Looi L, Lag oN, Ru K. Access to pathology and laboratory medicine services: a crucial gap. *Lancet*. 2018;391(10133):1927-38. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30458-6
59. COVID-19: what science advisers must do now. Nature Publishing Group; 2020 [updated 2020-03-18]. Available from: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-00772-4/d41586-020-00772-4.pdf>
60. Abdullah N, Abril M, Amare A, Amuasi J, Auewarakul P, Augier A, et al. Global Coalition to Accelerate COVID-19 Clinical research in resource-limited settings. *Lancet*. 2020;395(10233):1322-1325. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30798-4

61. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of Covid-19 in certain hospitalized patients, (2020). Available from: <https://www.fda.gov/media/136535/>
62. Charles H, Evans J, Suzanne T. Statistical approaches to analysis of small clinical trials: National Academies Press (US); 2001. Available from: <https://www.nap.edu/read/10078/chapter/5>
63. Brody T. Clinical Trials - 2nd Edition: Elsevier; 2016. Available from: <https://www.elsevier.com/books/clinical-trials/brody/978-0-12-804217-5>.
64. Mills A, Durepos G, Wiebe E. Event-driven research. In: Encyclopedia of Case Study Research. SAGE; 2010. Available from: <https://methods.sagepub.com/reference/encyc-of-case-study-research/n133.xml>. doi: 10.4135/9781412957397
65. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2 - mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):216-28. Doi: 10.14336/AD.2020.0228
66. ClinicalTrial.gov. Hydroxychloroquine versus placebo in COVID-19 patients at risk for severe disease. University Hospital, Angers; 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325893>.
67. ClinicalTrial.gov. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. Regeneron Pharmaceuticals; 2020 . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298>.
68. Zimmer C. Scientists identify 69 drugs to test against the Coronavirus. *New York Times.* 2020 20200322. Available from: <https://www.nytimes.com/2020/03/22/science/coronavirus-drugs-chloroquine.html>