JIDC | THE JOURNAL OF INFECTION IN DEVELOPING COUNTRIES

PANDEMIA DE CORONAVIRUS

Nitazoxanida contra COVID-19 en tres escenarios exploratorios

José Meneses Calderón[1,2], Ma. del Rocío Figueroa Flores[3], Leopoldo Paniagua Coria[1], Jesús Carlos Briones Garduño[1], Jazmín Meneses Figueroa[2], María José Vargas Contreras[2], Lilia de la Cruz Ávila[1], Salvador Díaz Meza[4], Reynaldo Ramírez Chacón[5], Srivatsan Padmanabhan[6], Hugo Mendieta Zerón[1,2,7]

[1] Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" (HMPMPS), Toluca, México
[2] Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx), Toluca, México
[3] Práctica Privada, Toluca, México
[4] Hospital General "Dr. Nicolás San Juan", Toluca, México
[5] Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Tabasco, México
[6] St. Joseph Medical Center, Tacoma, WA, Estados Unidos
[7] Ciprés Grupo Médico (CGM), Toluca, México

Resumen

Introducción: La nitazoxanida ha demostrado eficacia in vitro contra las infecciones por coronavirus (MERS, SARS, SARS-CoV-2). El objetivo de este informe es describir los resultados del tratamiento de pacientes COVID-19 positivos con nitazoxanida en tres entornos clínicos: embarazo/puerperio, pacientes hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna y en un entorno ambulatorio.

Metodología: Seguimiento prospectivo y reporte de casos de COVID-19 en tres situaciones diferentes, mujeres embarazadas, pacientes hospitalizados que reciben atención médica en un Servicio de Medicina Interna y pacientes ambulatorios residentes en la Ciudad de Toluca y la Ciudad de México.

Resultados: La experiencia con un primer grupo de 20 mujeres, embarazadas (17) o en puerperio inmediato (3) tuvo éxito en 18 casos con dos muertes desafortunadas. Los cinco casos tratados en un servicio de Medicina Interna mostraron un resultado positivo con dos pacientes destetados de la ventilación mecánica. De los 16 pacientes restantes tratados en un entorno ambulatorio, todos se curaron. La nitazoxanida parece ser útil contra el SARS-CoV-2, no sólo en una intervención temprana, sino también en condiciones críticas, así como en el embarazo sin efectos no deseados para los bebés. Como terapia complementaria se utilizó budesonida que parece contribuir a la mejora clínica.

Conclusiones: La nitazoxanida podría ser útil contra COVID-19 como régimen seguro y disponible para ser probado de manera masiva inmediatamente.

PALABRAS CLAVE: tratamiento ambulatorio; medicina interna; nitazoxanida; embarazo; SARS-CoV-2.

J Infect Dev Ctries 2020; 14(9):982-986. doi:10.3855/jidc.13274

(Recibido 15 junio 2020 - Aceptado 24 agosto 2020)

Copyright © 2020 Meneses Calderón et al. Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo la Licencia de Creative Commons Attribution, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que la obra original se cite

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) se ha convertido en una pandemia mundial [1]. Esta enfermedad muestra un amplio espectro de enfermedades, en su mayoría leves pero un pequeño porcentaje con enfermedades graves, que a veces requieren tratamiento intensivo. La mortalidad en el subgrupo de enfermedades graves es alta [2] y aumenta aún más si los pacientes terminan necesitando ventilación mecánica [3]. En situaciones tan críticas y desesperadas, los médicos se enfrentan al desafío de tomar decisiones difíciles pero siempre teniendo en cuenta los mejores intereses de los pacientes [4,5].

Desafortunadamente, actualmente no existe un estándar de tratamiento ampliamente aceptado en el manejo farmacológico de los pacientes con COVID-19 [6] y el reposicionamiento de los medicamentos existentes [7] parece ser la única opción plausible para la mayoría de la población mundial con escasos recursos.

Poco más de cinco meses después de la aparición de esta variedad de beta-coronavirus, cuatro hechos son relevantes. En primer lugar, la alta contagiosidad con la desagregación del núcleo familiar debido a la muerte de uno o más miembros de la familia afectada, especialmente aquellos con factores de riesgo y el impacto inusual en la morbilidad y mortalidad del personal de salud; teniendo en cuenta que todavía estamos en una fase ascendente de infecciones en México. En segundo lugar, estamos presenciando el aplastamiento de la economía mundial con el mayor impacto en países que tradicionalmente tienen economías débiles, como la mayoría, incluida la nuestra. La tercera cuestión es que la gran mayoría de los productos que se están probando contra COVID-19 están lejos de poder ser utilizados en la mayoría de las naciones debido a su baja disponibilidad y alto costo; y finalmente, la falta de una vacuna efectiva hace obligatorio ampliar el repertorio de terapias contra este virus.

Dado el razonamiento anterior, es muy válido identificar nuevas alternativas terapéuticas con fármacos que hayan demostrado actividad antiviral in vitro [8], que tengan un buen perfil de seguridad, y análisis de costo-beneficio que justifique su uso en la población numerosa en grupos de edad múltiples, incluidas las mujeres embarazadas. La nitazoxanida (NTZ), un medicamento utilizado en México durante muchos años como antiparasitario [9] con un costo muy bajo y fácilmente disponible en todo el territorio, se ajusta a este perfil. Este medicamento se encuentra dentro de los esquemas básicos de medicamentos de varias instituciones de salud y tiene un amplio historial de seguridad que abarca décadas.

Se ha propuesto recientemente el uso de otro fármaco antiparasitario, la ivermectina, en pacientes con Covid-19, pero tiene el inconveniente de que no se puede utilizar en mujeres embarazadas o en niños [10]. Por lo tanto, el objetivo fundamental de este informe es reposicionar la NTZ como una opción válida contra el SARS-CoV-2 con un papel similar al de oseltamivir contra la influenza.

La Nitaxozanida (NTZ), 2-(acetiloxi)-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida, es un fármaco anti infeccioso de amplio espectro que modula notablemente la supervivencia, el crecimiento y la proliferación de un rango de protozoos extracelulares e intracelulares, helmintos, bacterias anaeróbicas y microaerófilas, además de los virus [11]. Además, también se ha demostrado que el NTZ tiene propiedades antiinflamatorias [12].

La NTZ ha demostrado actividad in vitro contra otros coronavirus como el SARS-CoV-1, el SARS-CoV-2, el MERS-CoV [13] y el coronavirus murino [14]. Sobre la base de estos múltiples datos in vitro y animales, se cree que la NTZ también puede tener actividad in vivo contra el SARS-CoV-2. De hecho, se han investigado los efectos adversos asociados con este fármaco y son poco comunes [15]. Por ejemplo, los pacientes pueden experimentar cambios de color en la orina, diarrea, mareos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, erupción cutánea o urticaria y menos del 1% pueden experimentar síntomas más intensos, incluyendo anorexia, flatulencia, aumento del apetito, aumento de volumen de las glándulas salivales y mareos [16]

Aunque la actividad in vitro de la NTZ contra SARS-CoV-2 es alentadora, es evidente que se necesitan más datos para determinar su papel en el manejo de COVID-19. Sorprendentemente, los datos sobre la eficacia de la NTZ contra el coronavirus humano son limitados. Hay varias publicaciones que postulan actividad contra COVID-19 ya sea usado solo [17] o combinado con otros fármacos [12], pero desafortunadamente su utilidad potencial ha sido ampliamente ignorada. Aquí presentamos la experiencia con la NTZ en tres circunstancias: en embarazadas, en hospitalización aguda y en pacientes ambulatorios.

Metodología

Se trata de un seguimiento prospectivo y reporte de casos COVID-19 en tres situaciones diferentes, mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" (HMPMPS), pacientes hospitalizadas que reciben atención médica en el Servicio de Medicina Interna

TABLA 1. Características generales de los tres grupos.

Variable	Mujeres embarazadas (N = 20)	Pacientes hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna (N=5)	Pacientes ambulatorios (N = 16)
IMC (kg/m2)	27.8 ± 5.1	32.5 ± 6.5	28.8 ± 4.1
Disnea (%)	60	100	43.8
Fiebre (%)	75	80	43.8
Dolor de cabeza (%)	35	100	81.3
Tos (%)	45	100	68.8
Dolor de garganta (%)	5	40	37.5
Dolor articular (%)	25	100	62.5
Dolor muscular (%)	25	80	62.5
Dolor torácico (%)	0	20	31.3
Secreción nasal (%)	10	0	50
Conjuntivitis (%)	0	40	6.3
Disgeusia/ageusia (%)	0	20	37.5
Anosmia (%)	0	0	37.5
PAM (mmHg)	89.2 ± 7.9	81.2 ± 3.6	89.3 ± 9.3
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	101.2 ± 21.6	75±10	98.7 ± 23.8
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	22.8 ± 2.8	24.2 ± 2	22.2 ± 3.1
Temperatura (°C)	37.7 ± 1.0	37.2 ± 1	37.9 ± 1.1
Saturación de O2 (%)	87.4 ± 8.3	78.8 ± 2.7	87.9 ± 6.3

PAM: Presión Arterial Media.

del Hospital General "Dr. Nicolás San Juan" (ambos hospitales están afiliados al Instituto de Salud del Estado de México (ISEM)) y pacientes ambulatorios de dos ciudades - Ciudad de Toluca y Ciudad de México.

Todos los pacientes dieron positivo para SARS -CoV-2 por RT-PCR cuantitativa (qRT-PCR) del tracto respiratorio. La información relativa a la sintomatología COVID-19, variables antropométricas, presión arterial, condiciones de comorbilidad, el tipo de tratamiento se documentó en una hoja de Excel diseñada específicamente para este informe.

Los análisis de sangre en los grupos que fueron vistos en el Hospital, fueron tomados después de un período de ayuno de ocho horas como mínimo y procesado siguiendo las indicaciones de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC). Se trataba de un estudio de riesgo cero y se eximió el formulario de consentimiento, ya que la información se obtuvo de archivos clínicos durante el uso rutinario. En todos los casos se conservó el anonimato de los pacientes.

FIGURA 1. Tomografía computarizada torácica de uno de los pacientes que murieron.

Resultados

La experiencia con el primer grupo de 20 mujeres embarazadas [17] o en puerperio inmediato [3] se muestra en la Tabla 1. La edad media de las pacientes fue de 25.5 ± 4.6 años con una importante variabilidad en la estancia hospitalaria, situándose entre 1 y 30 días. El tiempo con la sintomatología de COVID-19 antes de llegar a nuestro hospital fue de 2.5 días (rango 1-7), una muerte se produjo debido al retraso en la atención médica (el paciente tenía síntomas respiratorios durante casi una semana antes de llegar a nuestro Hospital).

La causa para llegar a la atención médica de tercer nivel fueron los síntomas de COVID-19 en la mitad de los pacientes, hemorragia obstétrica en tres casos, preeclampsia en dos casos y en un caso: taquicardia fetal, cervicovaginitis, cuello uterino desfavorable, parto prematuro y presentación pélvica del feto.

De hecho, en este grupo hubo dos muertes, en un caso por razones desconocidas el fármaco no se administró durante un fin de semana, pero en ambas muertes la Tomografía Computarizada (TC) evidenció lesión pulmonar severa **(Figura 1)**. En promedio, el síntoma de presentación más común en pacientes embarazadas / puerperales fueron fiebre (75%), disnea (60%) y tos (45%). Todos los pacientes recibieron soporte de oxígeno y tratamiento antibiótico empírico basado en claritromicina y levofloxacina.

Los datos obstétricos de esta serie de pacientes son los siguientes: promedio de gestaciones: 2.2 (rango 1-5), partos vaginales: 0.5 (rango 0-2), abortos: 0.3 (rango 0-1), cesáreas: 1.2 (rango 0-3). Cinco mujeres estaban todavía embarazadas cuando fueron dadas de alta del hospital, doce bebés estaban sanos y sin ningún síntoma de COVID-19, por desgracia, dos bebés perdieron a sus madres. Hubo tres pérdidas fetales debido a: embarazo ectópico, muerte fetal a las 16 semanas de embarazo y una muerte postnatal por complicaciones prematuras. Sorprendentemente, uno de los embarazos exitosos fue una mujer con linfoma de Hodgkin.

Aunque la mayoría de las mujeres tenían un IMC normal, había dos con obesidad, registrando 37.1 y 35.6 cada una. Dos pacientes presentaron preeclampsia. Es importante destacar que 30% de las mujeres embarazadas desarrollaron diarrea transitoria después de comenzar la NTZ, pero no lo suficiente para detener el tratamiento.

En el caso de los pacientes hospitalizados, en este abordaje inicial se prescribió el fármaco a sólo cinco pacientes, tres varones y dos mujeres (edad media 45.2 ± 13.5 años) como uso fuera indicación mientras se pensaba en iniciar un ensayo aleatorizado. En este sentido, la respuesta fue bastante prometedora, con dos pacientes (un hombre y una mujer) en ventilación mecánica que

TABLA 2. Valores de laboratorio de las mujeres embarazadas y pacientes hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna.

Variable	Mujeres embarazadas (N = 20)	Pacientes hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna (N=5)
Hemoglobina (g/dL)	**12.4 ± 2.4**	**14.5 ± 2.1**
Hematocrito (%)	**36.4 ± 6.6**	**42.4 ± 6.9**
Leucocitos (células/mm3)	**10930.0 ± 5564.2**	**5484 ± 893**
Linfocitos (células/mm3)	**1706.5 ± 1986.9**	**747 ± 286.3**
Plaquetas (células/mm3)	**202300 ± 65531.9**	**330599.8 ± 30778.3**

fueron capaces de ser destetados de apoyo ventilatorio después de seis días en ambos casos. Desarrollaron neumonía asociada al ventilador y fueron tratados con levofloxacino.

Características de los pacientes en este grupo: dos pacientes tenían obesidad de grado II (IMC 39.4), dos tenían sobrepeso. Otras condiciones comórbidas fueron la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Todos estos pacientes hospitalizados recibieron enoxaparina y paracetamol.

Llama nuestra atención que el 100% de los pacientes remitieron disnea, dolor de cabeza, tos y dolor articular, y el 80% tenía fiebre. Ocho pacientes tenían sobrepeso, cuatro con obesidad grado I, dos con obesidad grado II y sólo dos tenían peso normal.
En el tercer escenario con pacientes ambulatorios, nuestra primera experiencia fue con 16 pacientes (edad media 47.8 ± 16.9), ocho hombres y ocho mujeres. En esta cohorte, dos pacientes tenían obesidad de grado II, cuatro tenían obesidad de grado I, ocho tenían sobrepeso y sólo un caso por género tenía peso normal. El síntoma más frecuente fue dolor de cabeza al 81.3% y el siguiente dolor articular y muscular al 62.5%. Las comorbilidades fueron dos pacientes con DMT2 y uno con hipertensión y EPOC.

Discusión

La dosis antiparasitaria habitual de NTZ es de 500 mg dos veces al día. Sin embargo, la dosis antiviral es diferente [18]. Previamente, la NTZ 600 mg de acción prolongada se utilizó dos veces al día durante 5 días, en un estudio en pacientes con influenza aguda no complicada con efectos adversos menores y demostró reducir la duración de los síntomas [19]. Sin embargo, sobre la base de la farmacocinética de este fármaco [20], la dosis utilizada en el informe de la serie de casos ha sido de 500 mg cada 6 horas [18].

Resulta interesante que, una previa publicación de revisión incluyó sólo a 64 mujeres embarazadas en el análisis de 13 artículos [21]; eso es relativamente poco ya que en este abordaje inicial, el conjunto de pacientes comenzó con 20 mujeres, con una mortalidad del 10%.

Por orden de frecuencia, los principales síntomas reportados por las mujeres embarazadas fueron diferentes de los reportados por Huag et al. para la población general: fiebre (69.2%), disnea (61.5%) y tos (46.2%) [22]. Esta diferencia podría atribuirse a los cambios fisiológicos durante el embarazo que confunden a las mujeres y probablemente la disnea se subestima.
Como era de esperar, las mujeres embarazadas estaban más anémicas que las pacientes hospitalizadas en un Servicio de Medicina Interna. Por el contrario, el grupo en el servicio de Medicina Interna tenía linfopenia a la mitad del nivel para el valor de referencia de nuestra población.

El hecho de que en el Servicio de Medicina Interna el 100% de los pacientes tuvieran linfopenia, lo que contrasta con los porcentajes reportados por otros grupos, por ejemplo, el 63% descrito por Huang [22], probablemente sea revelador de que nuestros pacientes se encontraban en un estado más crítico al buscar atención hospitalaria.

Otro punto a considerar es la importancia de la TC de tórax [23]. Debido al gran número de casos de COVID-19 que abruma el sistema de diagnóstico en México, no es posible retrasar el tratamiento mientras se espera un resultado de PCR, y la imagen tomográfica es de gran ayuda en la toma de una decisión.

No menos importante que la administración temprana de NTZ es la adición de esteroides en pacientes seleccionados. 100% de los pacientes hospitalizados (mujeres embarazadas y del Servicio de Medicina Interna) recibieron Clexane (enoxaparina) 40 mg S.C. una vez al día. En el grupo ambulatorio 13 (81.25%) los pacientes recibieron Zinc en una dosis de 220 mg/día como tratamiento complementario basado en sus efectos inmunomoduladores [24].

La baja mortalidad en esta pequeña experiencia clínica en relación con los datos nacionales e internacionales se puede explicar en parte debido a la edad de los adultos jóvenes. Otra cuestión a analizar es la intervención temprana con NTZ, que podría ser un factor crítico para reducir el resultado adverso.

Conclusión

El autor sugiere humildemente NTZ podría ser útil contra COVID-19 como una opción de tratamiento segura y viable para ser probado de una manera masiva inmediatamente. Finalmente, los autores cuestionan si el tratamiento contra COVID-19 siempre ha estado con nosotros, y si es así, cuántas vidas podrían haberse salvado con una manera más organizada, inclusiva y coordinada de evaluar varios esquemas teniendo en cuenta datos previos contra otros coronavirus (SARS y MERS). Una lección que aprender para futuras pandemias.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el personal sanitario del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" y del Hospital General "Dr. Nicolás San Juan", que han atendido a los pacientes. En memoria de todos los fallecidos comprometidos con su labor de salvar vidas, en medio de inconcebibles ataques de la misma sociedad a la que se presta un servicio lleno de fe. Este estudio no recibió ningún tipo de apoyo financiero.

Contribuciones de los Autores

JMC, MRFF, LPC y JCBG: conceptualización, revisión de la literatura. JMF y MJVC: gestión de datos, seguimiento de pacientes. LCA: atención médica de las mujeres embarazadas/puerperales.
SDM: atención médica de los pacientes atendidos en un Servicio de Medicina Interna. RRC: revisión crítica y a cargo de atención médica. SP: discusión intelectual, edición en inglés y revisión del manuscrito final. HMC: gestión de datos, redacción de borradores y edición final del manuscrito.

Referencias

1. Acter T, Uddin N, Das J, Akhter A, Choudhury TR, Kim S (2020) Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. Sci Total Environ 730: 138996.
2. CDC COVID-19 Response Team (2020) Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 69:382-386.
3. Zareifopoulos N, Lagadinou M, Karela A, Karantzogiannis G, Velissaris (2020) Intubation and mechanical ventilation of patients with COVID-19: what should we tell them? Monaldi Arch Chest Dis 90: 191-192.
4. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, Heavner MS (2020) Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. Pharmacotherapy 40: 416-437.
5. Chan PS, Berg RA, Nadkarni VM (2020) Code blue during the COVID-19 pandemic. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 13: e006779.
6. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y (2020) Infectious diseases society of america guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Clin Infect Dis Preprint: 32338708.
7. Serafin MB, Bottega A, Foletto VS, da Rosa TF, Hörner A, Hörner R (2020) Drug repositioning is an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19. Int J Antimicrob Agents 55:105969.
8. Rossignol J-F (2014) Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. Antiviral Res 110: 94-103.
9. Romero Cabello R, Guerrero LR, Muñóz García MR, Geyne Cruz A (1997) Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. Trans R Soc. Trop Med Hyg 91: 701-703.
10. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM (2020) The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res 178: 104787.
11. National Center for Biotechnology Information (2020) PubChem Compound Summary for CID 41684, Nitazoxanide. Available: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nitazoxanide. Accessed: 10 June 2020.
12. Kelleni MT (2020) Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. Pharmacol Res 157: 104874.
13. Rossignol J-F (2016) Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Infect Public Health 9: 227-230.
14. Cao J, Forrest JC, Zhang X (2015) A screen of the NIH clinical collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. Antiviral Res 114: 1-10.
15. Gilles HM, Hoffman PS (2002) Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. Trends Parasitol 18: 95-97.
16. Hemphill A, Mueller J, Esposito M (2006) Nitazoxanide, a broad-spectrum thiazolide anti-infective agent for the treatment of gastrointestinal infections. Expert Opin Pharmacother 7: 953-964.
17. Mahmoud DB, Shitu Z, Mostafa A (2020) Drug repurposing of nitazoxanide: can it be an effective therapy for COVID-19? J Genet Eng Biotechnol 18: 35.
18. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, Neary M, Sharp J, Liptrott NJ, Valentijn A, David C, Rannard SP, O'Neill PM, Aljayyoussi G, Pennington SH, Ward SA, Hill A, Back DJ, Khoo SH, Bray PG, Biagini GA, Owen A (2020) Prioritization of anti-SARS-Cov-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics [published online ahead of print, 2020 May 21]. Clin Pharmacol Ther: 108: 775-790.
19. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, Bardin M, Rossignol JF; US Nitazoxanide Influenza Clinical Study Group (2014) Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Infect Dis 14: 609-618.
20. Rajoli RK, Pertinez H, Arshad U, Box H, Tatham L, Curley P, Neary M, Sharp J, Liptrott NJ, Valentijn A, David C, Rannard SP, Aljayyoussi G, Pennington SH, Hill A, Boffito M, Ward SA, Khoo SH, Bray PG, O'Neill PM, Hong WD, Biagini G, Owen A (2020) Dose prediction for repurposing nitazoxanide in SARS-CoV-2 treatment or chemoprophylaxis. medRxiv. Preprint. 32511548.
21. Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA, Favilli A, Gerli S, Ferrazzi E (2020) Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review. Int J Gynaecol Obstet 150: 41-46.
22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395: 497-506.
23. Wei J, Xu H, Xiong J, Shen Q, Fan B, Ye C, Dong W, Hu F (2020) 2019 Novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: Serial computed tomography findings. Korean J Radiol 21: 501-504.
24. Zhang R, Liu X, Xiong Z, Huang Q, Yang X, Yan H, Ma J, Feng Q, Shen Z (2018) The immunomodulatory effects of Zn-incorporated micro/nanostructured coating in inducing osteogénesis. Artif Cells Nanomedicina Biotechnol 46 Suppl 1:1123-1130.

Autor correspondiente

Hugo Mendieta Zerón, MD. PhD.

Jefe del Departamento de Investigación del Hospital Maternal Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz".
Paseo Tollocan s/n. Col. Universidad, Toluca, México, C.P. 50010
Tel: 722 276 5540
Fax: 722 2194122
Email: drmendietaz@yahoo.com

Conflicto de intereses:

No se declara ningún conflicto de intereses.

CORTESÍA DE:
LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V.

LIOMONT

ParaMix® nitazoxanida