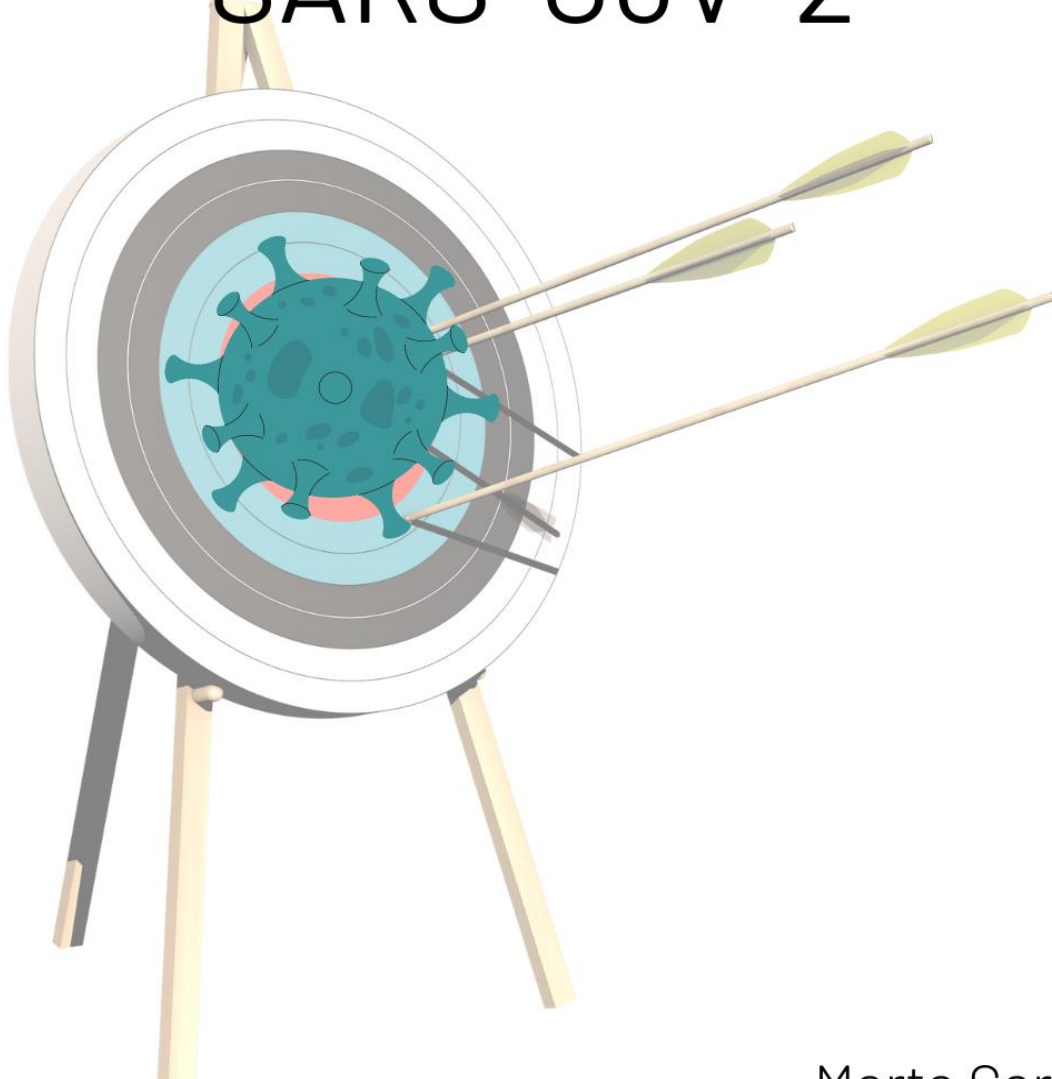


TRABAJO FIN DE GRADO



Universidad de Sevilla  
*Facultad de Farmacia*

# Enfoques terapéuticos frente al SARS-CoV-2



Marta García Ruiz





# Universidad de Sevilla – Facultad de Farmacia

*Trabajo de Fin de Grado. Revisión bibliográfica. Grado en  
Farmacia*

## ENFOQUES TERAPÉUTICOS FRENTE AL SARS-CoV-2

Alumna: Marta García Ruiz  
Tutora: Marina Sánchez Hidalgo  
Departamento de Farmacología

Sevilla, julio de 2021



## Abreviaturas

**3CLpro:** Proteasa tipo 3C

**AAK1:** Quinasa 1 asociada a la proteína adaptadora

**ADT:** Terapia de privación androgénica

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**AP-2:** Proteína adaptadora 2

**ARA II:** Antagonistas del receptor de angiotensina II

**CD147:** Grupo de diferenciación 147

**CIMA:** Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS

**COVID-19:** Enfermedad por coronavirus de 2019

**CQ/HCO:** Cloroquina/Hidroxicloroquina

**CTSL:** Catepsina L

**ECA2:** Enzima convertidora de angiotensina 2

**eEF1A:** Factor de elongación proteico células

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento

**FDA:** Administración de Medicamentos y Alimentos

**FEC-G:** Factor estimulante de colonias granulocíticas

**GAK:** Quinasa asociada a ciclina G

**HCoV:** Coronavirus humano

**IA:** Incidencia acumulada

**ICTV:** Comité Internacional de Taxonomía de Virus

**IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**IFN:** Interferón

**IL:** Interleucina

**JAK:** Janus Quinasa

**MCP-1:** Proteína quimiotáctica de monocitos-1

**MERS-CoV:** Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio

**NF-κB:** Factor de transcripción nuclear kappa B

**NIH:** Institutos Nacionales de Salud

**Nsp:** Proteína no estructural

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**Orf1a:** Marco abierto de lectura 1a

**PAMP:** Patrones moleculares asociados a patógenos

**PC:** Plasma convaleciente

**PIKfyve:** Fosfatidilinositol 3-fosfato-5-quinasa

**PRR:** Receptores de reconocimiento de patrones

**RBD:** Dominio de unión al receptor

**RdRp:** RNA polimerasa dependiente de RNA

**REEC:** Registro Español de Estudios Clínicos

**rhECA2:** Enzima convertidora de angiotensina 2 recombinante humana

**RT-PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

**SARS-CoV:** Coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo

**SARS-CoV-2:** Coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo

**SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio agudo

**TCZ:** Tocilizumab

**TMPRSS2:** Serín-proteasa transmembrana 2

**TNF-α:** Factor de necrosis tumoral alfa

## Resumen

**Introducción:** La pandemia de la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, ha provocado más de 3,8 millones de muertes en todo el mundo y más de 179 millones de casos. Los brotes epidémicos precedentes del MERS-CoV y SARS-CoV se suman a esta pandemia para definir la importancia de esta familia de virus para la salud pública. Esta enfermedad abarca un amplio abanico de características clínicas, siendo de especial importancia un grupo reducido de personas, cuya gravedad está determinada en gran parte por una respuesta hiperinflamatoria, resultado de una respuesta inmune desregulada.

**Objetivos:** La situación de emergencia sanitaria que se está viviendo durante la pandemia de la COVID-19, pone de manifiesto la necesidad de tratamientos específicos, seguros y efectivos, por ello el objetivo del presente TFG es revisar las posibles dianas farmacológicas claves para atacar al SARS-CoV-2, así como conocer los ensayos clínicos encaminados al tratamiento de la COVID-19 que se están llevando a cabo mundialmente.

**Metodología:** Se consultaron bases de datos científicas como PubMed, ScienceDirect y Scopus, empleando palabras clave y criterios de inclusión y exclusión, así como registros de ensayos clínicos tales como REEC y ClinicalTrials y páginas web como la de la OMS o la de la AEMPS.

**Resultados:** Existen diversos candidatos potenciales para tratar la COVID-19, basados en el propio virus, en la célula huésped y en la respuesta inmune, que podrían proporcionar resultados esperanzadores. A pesar del gran avance científico sin precedentes que se está realizando durante la pandemia y el triunfo que ha supuesto el desarrollo acelerado de vacunas, sólo los corticosteroides y recientemente el cóctel de anticuerpos REGN-CoV han mostrado reducir la mortalidad de la COVID-19.

**Conclusiones:** Numerosos ensayos clínicos se están llevando a cabo con fármacos reutilizados o novedosos para probar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la COVID-19. Los resultados son escasos pero prometedores y muchos de los ensayos clínicos podrían proporcionar resultados positivos cuando finalicen. Aún es necesaria una mayor comprensión de la etiopatogenia y fisiopatología de la COVID-19 para desarrollar terapias efectivas, seguras y específicas.

**Palabras clave:** COVID-19, diana terapéutica, ensayo clínico, SARS-CoV-2, tratamiento farmacológico

## Índice

1	Introducción .....	4
1.1	Antecedentes históricos de los coronavirus .....	4
1.1.1	Coronavirus humanos.....	4
1.1.2	SARS-CoV .....	4
1.1.3	MERS-CoV .....	5
1.2	Taxonomía, características genéticas y estructurales del SARS-CoV-2 .....	5
1.2.1	Taxonomía .....	5
1.2.2	Características genéticas y estructurales.....	5
1.3	Epidemiología, transmisión y magnitud de la pandemia de COVID-19.....	7
1.3.1	Parámetros epidemiológicos .....	8
1.3.2	Transmisión de la COVID-19 .....	9
1.4	Etiopatogenia.....	10
1.4.1	Ciclo de replicación.....	10
1.4.2	Respuesta inflamatoria y tormenta de citocinas .....	12
1.5	Manifestaciones clínicas de la COVID-19 .....	13
1.6	Técnicas diagnósticas de laboratorio.....	15
2	Objetivos.....	17
3	Metodología .....	17
4	Resultados y discusión .....	18
4.1	Estrategias terapéuticas en la COVID-19 .....	18
4.1.1	Dianas basadas en el huésped .....	19
4.1.2	Dianas basadas en el virus .....	23
4.1.3	Orientación terapéutica basada en la respuesta inmune .....	26
4.1.4	Otras dianas y terapias potenciales .....	28
4.2	Tratamiento de la COVID-19.....	32
4.2.1	Recomendaciones de la OMS sobre las opciones terapéuticas para tratar la COVID-19.....	32

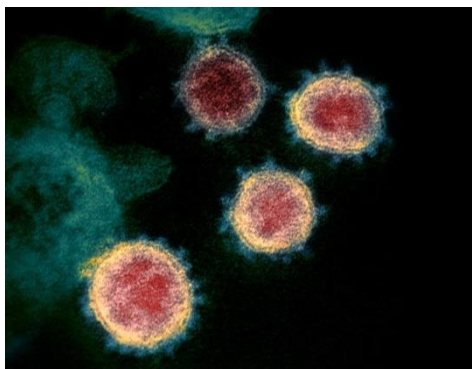
4.2.2	Protocolo actual de tratamiento de la COVID-19 .....	33
4.3	Prevención de la COVID-19: vacunas.....	34
5	Conclusiones.....	34
6	Bibliografía.....	35



## 1 Introducción

### 1.1 Antecedentes históricos de los coronavirus

Los coronavirus (CoVs) son un grupo de virus envueltos, pertenecientes a la familia *Coronaviridae* (Ruiz-bravo and Jiménez-Valera 2020). Deben su nombre al aspecto de la envoltura viral visualizada mediante microscopía electrónica, que consta de unas glicoproteínas que se proyectan desde la envoltura en forma de mazas, de forma que adquieren un aspecto de corona solar (Gómez Moriano, 2020; Wu et al., 2020) (ver **Figura 1**).



**Figura 1. SARS-CoV-2 visualizado mediante microscopía electrónica de transmisión emergiendo de células cultivadas en el laboratorio. Imagen capturada y coloreada en los laboratorios Rocky Mountain. Tomada del flickr del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, (NIAID).**

#### 1.1.1 Coronavirus humanos

Existen cuatro géneros de coronavirus (CoVs) que pertenecen a la familia *Coronaviridae*; alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ) y delta ( $\delta$ ). Los causantes de infecciones en humanos son los  $\alpha$  y los  $\beta$ , que infectan principalmente a mamíferos y a aves. Los  $\beta$ -coronavirus son endémicos en todo el mundo y representan del 10 al 30% de infecciones del tracto respiratorio superior en adultos (Chaparro-Mérida and Franco-Lacato, 2020). La gran importancia del estudio de estos coronavirus como causantes de patologías graves en el ser humano, empieza a destacarse con la llegada del SARS-CoV (siglas en inglés de coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo) en 2003 y del MERS-CoV (siglas en inglés de coronavirus causante del síndrome respiratorio de oriente medio) en 2012, ambos  $\beta$ -coronavirus de origen zoonótico causantes de infecciones graves del tracto respiratorio inferior. Con la reciente emergencia del SARS-CoV-2 ha quedado definitivamente definida la importancia y gravedad de este grupo de virus (Čivljak et al., 2020; Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020; Yesudhas et al., 2021).

#### 1.1.2 SARS-CoV

El SARS-CoV surge en 2002 en la provincia china de Guandong, llegando a afectar a 29 países y ocasionando 8096 casos con 774 fallecimientos (OMS, 2003), lo que supone una tasa de letalidad del 9,6% (Reina and Fraile, 2020; Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020). En abril de 2004 la OMS declara acabada la transmisión persona a persona del virus (OMS, 2004).

La patología causada por el SARS-CoV se presenta como una neumonía atípica con signos y síntomas tales como fiebre, dolor de cabeza, tos y disnea, que pueden evolucionar a síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria potencialmente mortal (Lim et al., 2016).

### 1.1.3 MERS-CoV

Por otro lado, los casos de MERS se notifican por primera vez en 2012 en Arabia Saudí, con unos síntomas similares a los del SARS pero con una tasa de mortalidad mucho más elevada: los datos aportados por la OMS a diciembre de 2020, reflejan una tasa de mortalidad del 34,4% con 2566 casos notificados desde abril de 2012, 882 muertes y 27 países afectados (OMS, 2020). A diferencia del SARS-CoV, un patógeno con alta capacidad de transmisión, la difusión del MERS es más limitada geográficamente y a menudo los casos notificados provienen de brotes en los países del Medio Oriente o de viajes recientes a la región (Lim et al., 2016; Yin and Wunderink, 2018).

## 1.2 Taxonomía, características genéticas y estructurales del SARS-CoV-2

### 1.2.1 Taxonomía

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*) y a la subfamilia *Orthocoronavirinae* (ICTV, 2020). Esta subfamilia agrupa cuatro géneros según criterios genéticos y serológicos: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Los coronavirus  $\gamma$  y  $\delta$  tienden a infectar a pájaros mientras que los  $\alpha$  y los  $\beta$  infectan principalmente a mamíferos (Chaparro-Mérida and Franco-Lacato, 2020; Scavone et al., 2020), incluyendo a seres humanos. El SARS-CoV-2 es un *Betacoronavirus*, concretamente un  $\beta$ -2B, que presenta un 80% de similitud genética con el SARS-CoV y con otros coronavirus encontrados en murciélagos (Gómez Moriano, 2020).

### 1.2.2 Características genéticas y estructurales

El SARS-CoV-2 (y en general la familia *Coronaviridae*) se presenta como un virión con forma esférica y a veces pleomórfico, con diámetro de entre 60 y 140nm (Singh et al., 2021), rodeado por una bicapa lipídica (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2020; Ruiz-bravo and Jiménez-Valera 2020). Su genoma (**Figura 2**) consiste en una molécula de ARN monocatenario de polaridad positiva (+ssARN), cuyo tamaño es de 29,9 kilobases, siendo uno de los genomas de ARN viral más grandes (Chaparro-Mérida and Franco-Lacato, 2020; Gómez Moriano, 2020; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021). Esta molécula de ARN codifica al menos 27 proteínas; los dos primeros tercios del genoma los ocupan los genes de la replicasa, que generan dos poliproteínas (pp1a y pp1ab) las cuales se autoproteolizan para

generar hasta 16 proteínas no estructurales (nsp), que realizan todas las funciones relacionadas con el ciclo de replicación-transcripción viral y con la modulación de la respuesta inmune. El tercio restante codifica los genes de las proteínas estructurales (S,E,M y N) y un conjunto de genes no esenciales llamados específicos de género, implicados en la modulación de la patogénesis (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2020; Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020; Virología, 2020).

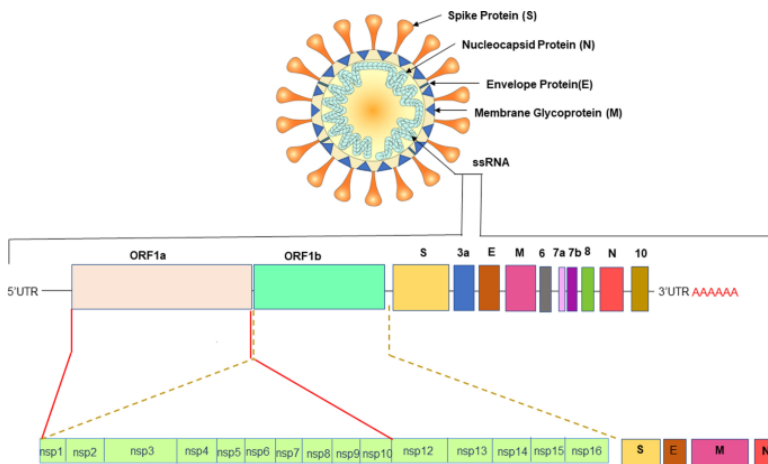


Figura 2. Representación de la estructura y del genoma del SARS-CoV-2. Tomada de Rastogi y et al., 2020.

La estructura del virión (**Figura 2**) consiste básicamente en una nucleocápside helicoidal que protege y alberga el material genético, que se encuentra asociado a múltiples copias de la *proteína N* y en una envoltura externa (Soto, 2020) que consta de una bicapa lipídica en la que se insertan tres proteínas estructurales distintas:

- La glicoproteína S (spike glycoprotein o glicoproteína espícula) forma trímeros que sobresalen hasta 20 nm de la superficie y que les da el aspecto característico a estos virus. Cada monómero contiene dos subunidades: S1 actúa como ligando de los receptores de las células diana (ECA2) y S2 que interviene en la fusión de la envoltura del virus con la membrana de la célula diana (Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021).
- La proteína M (membrane protein o proteína de membrana) se encuentra integrada en la envoltura y participa en el ensamblaje de los viriones en el interior de la célula infectada (morfogénesis viral), dando también forma a los viriones (Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020; Soto, 2020; Virología, 2020).
- La proteína E (envelope protein o proteína de envoltura) es pentamérica y también tiene un papel esencial en la morfogénesis viral, actuando también como factor de virulencia (Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020; Soto, 2020; Virología, 2020).

Con respecto a la tasa de mutación del SARS-CoV-2, se ha visto que es similar a la de otros virus del orden *Nidovirales* pero menor a la de otros virus de ARN (como el de la gripe o el del VIH), puesto que posee un mecanismo intrínseco de corrección de errores de replicación, del cual carecen otros virus de ARN. Hasta el momento, se han identificado diversas variantes con respecto a la secuencia considerada de referencia (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021). En la **tabla 1** se resumen las de mayor impacto para la salud pública:

**Tabla 1. Variantes del SARS-CoV-2 con mayor impacto.** Traducida de Eric Topol, 2021.

Variante	Nombre (OMS)	Transmisibilidad	Evasión inmune	Efectividad de las vacunas	Vacunas evaluadas
B.1.1.7	Alpha	+++	-	Sí	ARNm, AZ, J&J, Novavax
B.1.351	Beta	+	++++	Sí	ARNm, J&J, Novavax
P.1	Gamma	++	++	Sí	ARNm, AZ, Sinovac, Sinopharm
B.1.617.2	Delta	++++	++++	Sí	ARNm, AZ, Bharat

### 1.3 Epidemiología, transmisión y magnitud de la pandemia de COVID-19

A finales de diciembre de 2019, varios servicios de salud de Wuhan (provincia de Hubei, China) informaron de un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida, con síntomas tales como fiebre, tos, dolor torácico, disnea y en los casos más graves infiltración pulmonar bilateral e insuficiencia respiratoria. La mayoría de estos casos se vinculaban epidemiológicamente al mercado mayorista de mariscos de Huanan, ubicado en el centro de Wuhan donde se venden mariscos, pescados y animales vivos. El 9 de enero de 2020, se anuncia públicamente que el agente causal de esta nueva neumonía ha sido aislado y secuenciado de muestras de líquido de lavado broncoalveolar (Jin et al., 2020; Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020; Hu et al., 2021), identificándose como un nuevo betacoronavirus, designado SARS-CoV-2 (coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV). Este nuevo virus pronto empieza a extenderse por toda China, notificándose casos sin antecedentes de exposición al mercado de Huanan. A finales de enero, las cifras de nuevos contagios aumentan a miles por día y el día 30, la OMS declara el nuevo brote como emergencia de salud pública de importancia internacional. Así, a día de 24 de junio de 2021, la COVID-19 ha llegado a 192 países, ocasionando más de 180 millones de casos y casi 4 millones de muertes,

demostrando su elevada capacidad de transmisión (Center for Systems Science and Engineering (CSSE), 2021; OMS, 2021).

### 1.3.1 Parámetros epidemiológicos

#### Periodo de incubación y periodo de latencia

El *periodo de incubación*, definido como la duración entre la exposición inicial y el inicio de los síntomas, es de entre 1 y 14 días, con una mediana de 5 a 7 días (BMJ, 2021; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021). Por otro lado, el *periodo de latencia* o intervalo de tiempo que precede inmediatamente al periodo infeccioso, ha resultado estar en torno a 3-4 días (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021)

#### Duración de la enfermedad

Con respecto a la *duración de la enfermedad*, el tiempo medio determinado desde el inicio de los síntomas hasta la remisión de los mismos, es, en casos leves, de 2 semanas y en casos graves o críticos, de entre 3-6 semanas. Se han notificado numerosos casos de pacientes con síntomas prolongados y recurrentes durante semanas o meses, situación que se ha denominado en ciertos contextos como COVID-19 persistente o “Long COVID” (National Institute for Health and Care Excellence, 2020; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021).

#### Número reproductivo básico

El *número reproductivo básico* ( $R_0$ ) es el número de personas a las que una persona infectada puede transmitir la enfermedad durante el tiempo que es contagioso (Organización Panamericana de la Salud, 2020) (medida de la transmisibilidad intrínseca de un agente infeccioso). Los primeros estudios estimaron el valor de  $R_0$  entre 2-3 en los primeros meses de epidemia en Wuhan (Salzberger et al., 2021). Actualmente, dos revisiones que recogen datos de 32 estudios con diversas metodologías, estiman valores de  $R_0$  de entre 1,5 y 6,5, también durante la epidemia de COVID-19 en Wuhan (son valores mayores a los atribuidos al SARS-CoV y al MERS-CoV, pero menores a los estimados para virus muy contagiosos como el del sarampión (Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020)).

Diversos estudios apuntan a que la transmisión del SARS-CoV-2 no es homogénea y que no todos los casos contribuyen de la misma forma a la transmisión de la enfermedad. De hecho, el reciente estudio de Yang y colaboradores (Yang et al., 2021) ha encontrado que el 2% de las personas infectadas generan el 90% de las infecciones contraídas en la comunidad, actuando como superportadores y generando eventos de superpropagación.

### Incidencia y tasa de letalidad

Para evaluar la *incidencia* a nivel nacional se está utilizando la *incidencia acumulada* (IA) a 7 y a 14 días. Cuando se observan los datos con respecto a una semana, es posible tener una idea de la situación más reciente, sin embargo, la IA a 14 días permite valorar la probabilidad de rebrote y estudiar la tendencia en el tiempo de la infección, pudiéndose así tomar las medidas pertinentes para controlar la pandemia.

Se define la *tasa de letalidad* como el porcentaje de personas afectadas por una enfermedad que mueren en un periodo determinado y se calcula dividiendo el número de casos mortales de la enfermedad entre el número total de casos de la enfermedad, multiplicado por 100 (Organización Panamericana de la Salud, 2020). Por tanto, se ve influenciada por la capacidad del sistema de detectar los casos fallecidos y por la capacidad de identificar todos los casos de la enfermedad, lo cual está suponiendo una gran dificultad debido al elevado número de casos asintomáticos que presenta esta enfermedad (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021).

En el caso de España, a 10 de mayo de 2021, la tasa de letalidad se sitúa en un 2,2%, existiendo diferencias entre las distintas Comunidades Autónomas. La que presenta una mayor tasa de letalidad actualmente es Asturias con un valor de 3,8% y la de menor es Melilla, con un 1,1%. Con respecto a los grupos de edad y al sexo, la mayor proporción de muertes se ha dado entre los mayores de 70 años, así como se ha visto que la letalidad es mayor en hombres que en mujeres (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021).

### **1.3.2 Transmisión de la COVID-19**

#### **1.3.2.1 Fuente de infección**

La fuente primaria de infección más probable de la COVID-19 parece ser animal, de la misma forma que en otros brotes ya mencionados por coronavirus. El animal que actúa como reservorio natural del SARS-CoV-2 y el posible hospedador intermediario transmisor al ser humano es aún una incógnita. Según diversos estudios filogenéticos, el virus más cercano al SARS-CoV-2 es el BatCoV RATG13, aislado de un murciélago del sudeste asiático y que es idéntico en un 96% al SARS-CoV-2 a nivel genético (Jin et al., 2020; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021). La hipótesis más aceptada sobre el origen del SARS-CoV-2 es que un virus de murciélago evolucionase hacia el SARS-CoV-2 a través de hospedadores intermediarios (Jin et al., 2020; Reina and Fraile, 2020; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021). Con respecto al hospedador intermediario, se han propuesto diversos animales: el estudio de Ji y colaboradores (Reina and Fraile, 2020) propone a las serpientes como huésped intermediario. Por otro lado, se ha descrito la presencia de

secuencias genéticas relacionadas con el SARS-CoV-2 en el pangolín de Malasia (similitud de entre 85,5%-92,4%) (Asselah et al., 2021) Sin embargo, aún son necesarios más estudios que prueben estos hechos y el origen ancestral sigue sin ser establecido.

### 1.3.2.2 Mecanismo de transmisión humano-humano

La principal vía de transmisión del SARS-CoV-2 de persona a persona es la vía respiratoria, produciéndose mediante *gotículas* respiratorias (aquellas secreciones >100 micras y que descienden al suelo rápidamente por efecto de la gravedad, pero que pueden recorrer una distancia de hasta dos metros desde la persona que las emite) o *aerosoles* (emisiones respiratorias <100 micras que se caracterizan por quedar suspendidas en el aire durante un tiempo) emitidos por una persona infectada al hablar, respirar, gritar, toser, estornudar y cantar, que pueden provocar el contagio a una persona susceptible. Esto puede ocurrir de forma directa (contacto cercano entre una persona infectada y una persona susceptible que se contagia cuando el virus entra en contacto con su boca, nariz o conjuntiva) o de forma indirecta (mediante fómites, teniendo menos peso que el contacto directo ya que la carga viral en superficies y objetos es menor y a veces indetectable). Está constatado que el riesgo de transmisión aumenta hasta 20 veces en distancias cortas, en entornos cerrados con mala ventilación y con la realización de actividades que provoquen que se generen más gotículas respiratorias y aerosoles (Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP, 2021) (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021).

Por último, el contagio madre-hijo vía intrauterina se considera poco probable, pudiendo ocurrir en una minoría de casos en el tercer trimestre. Durante el parto hay bajo riesgo de transmisión y la forma más frecuente de transmisión madre-hijo sería la infección postparto. (Wiersinga et al., 2020; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021). En cuanto a la lactancia, no se ha detectado el virus viable en la leche materna, por lo que las autoridades sanitarias recomiendan a las mujeres infectadas continuar con la lactancia, ya que el beneficio se considera mayor que el riesgo (Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP, 2021).

## 1.4 Etiopatogenia

### 1.4.1 Ciclo de replicación

#### Adsorción y penetración:

El primer paso de la infección a nivel celular es la interacción del virus con el receptor de la célula diana de manera específica, para que se produzca su internalización mediante endocitosis (**Figura 3**). Así, la glicoproteína S se va a unir al receptor ECA2 presente en la superficie celular. ECA2 (Enzima convertidora de angiotensina 2) es un enzima transmembrana

que se expresa en la superficie celular de diversos órganos como pulmón, corazón, hígado, endotelio, riñón, testículo e intestino, con diversas funciones tales como el control de la presión pulmonar y otros procesos vasculares y pulmonares (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2020; Virología, 2020). La subunidad S1 de la glicoproteína S es la que interacciona con ECA2 mediante el dominio de unión al receptor (RBD) mientras que la subunidad S2 es la responsable de la fusión de la membrana del virus con la de la célula diana (Soto, 2020). Para que se produzca la endocitosis, es necesario que la proteína S sea escindida por la serín-proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) para así exponer el péptido de fusión (S2) al receptor ECA2. De la misma forma, esto ocurre en el ciclo del SARS-CoV, sin embargo, un aspecto diferencial del SARS-CoV-2 es que la proteína S puede ser cortada por otra proteasa celular (furina) que disminuiría la dependencia de TMPRSS2 para entrar en la célula y permitiendo la infección de un mayor número de tipos celulares (Soto, 2020; Virología, 2020).

#### Descapsidación, síntesis y replicación:

Tras la entrada en la célula y la liberación del genoma viral, comienza la traducción de este ARN genómico, que va a actuar directamente como ARNm al ser de polaridad positiva (Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020). De este modo, se generan dos poliproteínas pp1a y pp1ab que van a ser cortadas mediante un proceso autoproteolítico, generando las diferentes proteínas no estructurales, así como el complejo replicasa-transcriptasa (ARN-polimerasa dependiente de ARN) que se encargará de replicar y transcribir los diferentes ARN subgenómicos (Chaparro-Mérida and Franco-Lacato, 2020; Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020). Así, dicho complejo va a sintetizar copias del genoma destinadas a los viriones hijos y ARN subgenómicos para generar las cuatro proteínas estructurales (de las que S y M van a ser glicosiladas en el aparato de Golgi) y las proteínas accesorias (Chaparro-Mérida and Franco-Lacato, 2020; Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020).

#### Ensamblaje

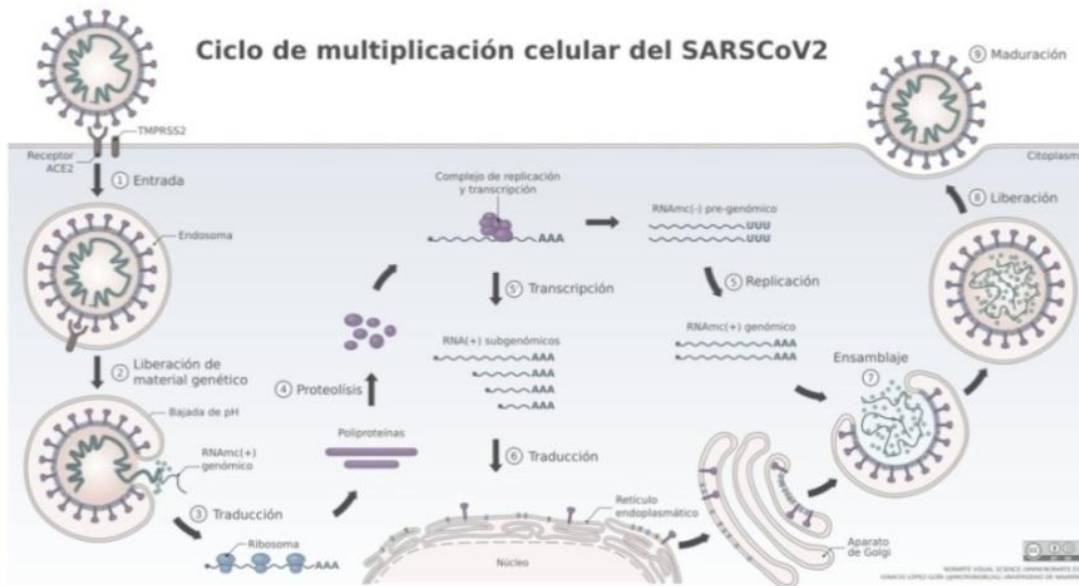
Los ARN genómicos virales recién fabricados se van a encapsular asociándose cada uno con una proteína N y formándose la nucleocápside (Soto, 2020). Posteriormente el resto de proteínas estructurales van a ensamblarse junto con la nucleocápside, dando lugar a nuevas partículas víricas que emergen de los compartimentos RE-AG (retículo endoplasmático-aparato de Golgi).

#### Liberación

Finalmente, las nuevas partículas víricas se fusionarán con la membrana celular, liberándose nuevas copias del SARS-CoV-2 maduro mediante exocitosis (Chaparro-Mérida and Franco-Lacato, 2020).



Durante el ciclo replicativo, el virus altera diversas vías bioquímicas celulares lo cual lleva en última instancia a la muerte celular mediante mecanismos de necroptosis y piroptosis (Ramón y Cajal, 2020).

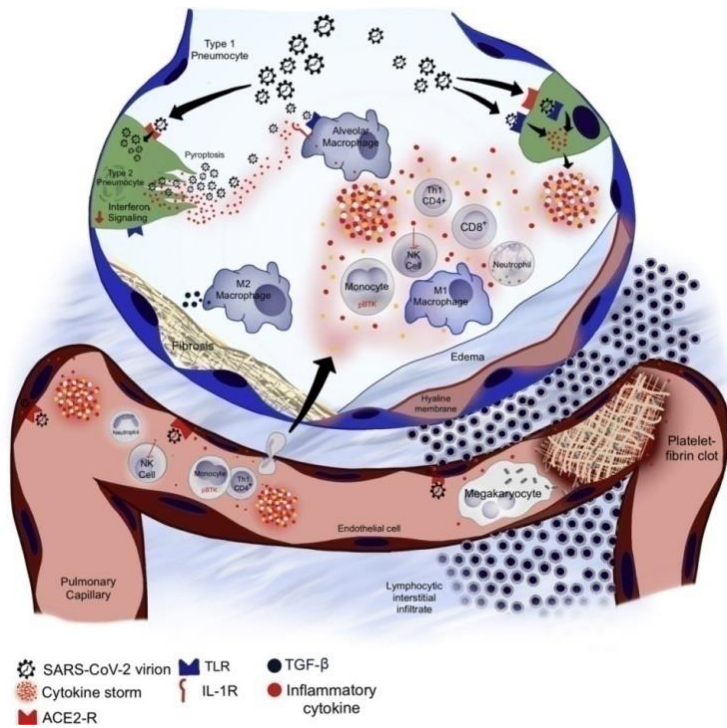


**Figura 3. Ciclo de multiplicación celular del SARS-CoV.2 Explicado en el texto** Tomada de NorArte, autor Ignacio López-Goñi.

#### 1.4.2 Respuesta inflamatoria y tormenta de citocinas

Aunque la patogenia exacta de esta enfermedad aun no es conocida del todo, la evidencia actual apunta a que la gravedad y la mortalidad de la COVID-19 está estrechamente relacionada con un síndrome hiperinflamatorio (denominado “tormenta de citocinas”) ocasionado por una respuesta inmune innata desregulada del huésped frente al virus. Así, en los casos graves de COVID-19, se produce una respuesta inflamatoria aberrante caracterizada por liberación de citocinas pro-inflamatorias y otros mediadores inflamatorios como IFN-  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ), MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1), TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), IL-6 y IL-1 $\beta$ , IL-2 (interleucinas 6, 1 $\beta$  y 2) y FEC-G (factor estimulante de colonias granulocíticas), entre otros, que puede desencadenar en síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y en insuficiencia orgánica extrapulmonar (**ver figura 4**). Además, la liberación de estas sustancias provocan la activación de, neutrófilos y células endoteliales, que llevan a un cuadro de hipercoagulabilidad y daño endotelial, que termina por modificar el endotelio hasta un estado procoagulante (Esmailzadeh and Elahi, 2021; López-Reyes et al., 2021; Napoli et al., 2021).

Por lo tanto, la respuesta inmune del hospedador y la gravedad de la inflamación desencadenada, parecen jugar un papel esencial en la patogénesis de la COVID-19, por lo que su estudio profundo es una de las claves para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas.



**Figura 4. Mecanismo patológico de la COVID-19 grave.** Tomada de Gustine and Jones, 2021. Se observa en la parte superior un alvéolo pulmonar y en la parte inferior un capilar pulmonar. La replicación viral activa en el interior de los neumocitos tipo 2 (células verdes) provoca la muerte celular y la liberación de ácidos nucleicos virales y citocinas proinflamatorias, que son reconocidos por neumocitos vecinos y macrófagos alveolares residentes (mediante receptores de reconocimiento de patrones, PRR). Así, estas células desencadenan la producción de citocinas y proinflamatorias, así como

también se produce el reclutamiento otras células inmunitarias (monocitos, células T CD4+ y CD8+ y neutrófilos entre otras) hacia el parénquima pulmonar y hacia el espacio intersticial, que aumentan la inflamación produciendo también citocinas. De esta forma se establece un circuito de retroalimentación proinflamatoria que desencadena en una tormenta de citocinas que en último término puede llevar al síndrome de dificultad respiratoria aguda.

### 1.5 Manifestaciones clínicas de la COVID-19

Las manifestaciones clínicas de la COVID-19 abarcan un espectro amplio que va desde la ausencia de síntomas y cuadros catarrales hasta neumonías graves que pueden evolucionar a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y fallo multiorgánico (Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020). La sintomatología más frecuente en los casos confirmados por laboratorio es: fiebre, tos seca, astenia, expectoración, disnea, dolor de garganta, mialgia, escalofríos, náuseas o vómitos, congestión nasal y conjuntival y diarrea (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021). Aunque toda la población se puede considerar susceptible a la enfermedad, la OMS informa que “las personas con riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2 son los mayores de 60 años, aquellos con problemas médicos subyacentes como hipertensión arterial, problemas cardíacos o pulmonares, diabetes o cáncer”.

De forma análoga al SARS-CoV y teniendo en cuenta que la afinidad del SARS-CoV-2 por ACE-2 es de 10 a 20 veces mayor, se ha postulado que uno de los mecanismos de patogénesis del

SARS-CoV-2 podría ser la disminución de la expresión de ACE-2 tras la infección de las células pulmonares, lo cual se relaciona con la lesión pulmonar aguda y el SDRA, siendo este último la principal causa de mortalidad por COVID-19 (Esmaeilzadeh and Elahi, 2021).

Algunos autores diferencian tres fases en la enfermedad: en la primera fase, el virus se replica en la mucosa respiratoria y se producen síntomas inespecíficos (fiebre, mialgia, cefalea) y respiratorios, acompañados frecuentemente de linfopenia. Además, se ha visto que el SARS-CoV-2 puede ocasionar un daño transitorio en las células del epitelio olfatorio, lo cual podría explicar la anosmia y ageusia observadas con frecuencia en los casos de COVID-19. En la segunda fase, la infección llega al tracto respiratorio inferior y continúan los síntomas respiratorios e inespecíficos. Se produce neumonía que puede ser leve o cursar de forma grave, con signos como hipoxia o taquipnea. También en esta fase agrava la linfopenia y se produce una elevación del dímero D, indicador de trastornos de la coagulación. Desde este momento, la situación puede evolucionar favorablemente y producirse una eliminación viral efectiva, o bien el paciente puede entrar en un estado crítico (tercera fase), caracterizado por un estado de profunda dificultad respiratoria que requiere respiración asistida, así como de un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica que podría evolucionar a choque séptico con síntomas y signos como coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico (Cevik et al., 2020; Ruiz-bravo and Jiménez-Valera, 2020).

Con respecto a la COVID persistente, se trata de un fenómeno por el que algunas personas que han pasado el primer episodio de COVID-19 (independientemente de la gravedad) experimentan síntomas prolongados y recurrentes durante semanas o meses.

Según el Instituto Nacional de Estadística de Reino Unido, se estima que 1 de cada 5 personas tienen síntomas más allá de las 5 semanas y 1 de cada 10 más allá de las 12. Los síntomas referidos por estos pacientes son muy variados y numerosos, así como pueden afectar a todos los sistemas y aparatos (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021). Los 5 síntomas más frecuentes (**ver figura 5**) identificados en un meta-análisis realizado por Lopez-León y colaboradores (Lopez-Leon et al., 2021) (de entre un total de 55 identificados) fueron fatiga, cefalea, trastorno de atención, pérdida de cabello y disnea.

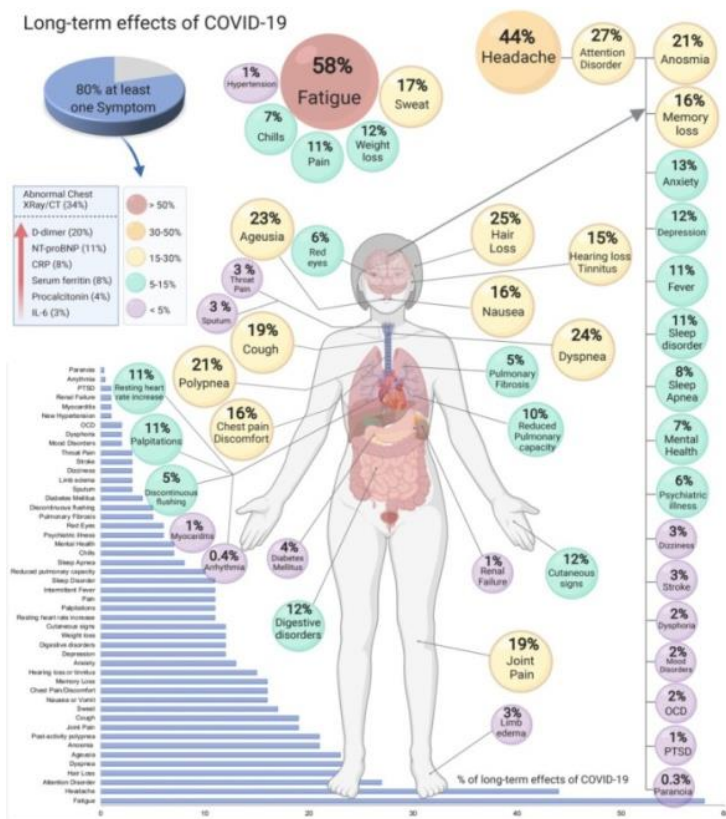


Figura 5. Efectos a largo plazo de la COVID-19. Tomada de López-León et al., 2021.

### 1.6 Técnicas diagnósticas de laboratorio

A continuación se resumen las técnicas más empleadas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 (Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2021; Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP, 2021; Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2021), reflejadas también en la **figura 6**:

Diagnóstico molecular por PCR convencional: se trata de la detección de ARN viral mediante RT-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa) en muestras de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo. Las dianas habitualmente empleadas del genoma viral son los genes Orf1a (marco abierto de lectura 1a), RdRp( RNA polimerasa dependiente de RNA), N (proteína de la nucleocápside) y E (proteína de la envoltura). Presenta una elevada sensibilidad y especificidad, así como se considera la técnica de referencia (“Gold Standard”) para diagnosticar la infección activa en pacientes sintomáticos y asintomáticos. Entre sus limitaciones, encontramos: la necesidad de personal especializado para la toma de muestra y de equipos costosos, la existencia de falsos negativos y el tiempo de espera de los resultados, en torno a 24 horas, que puede retrasar la aplicación de medidas de control.

Detección de antígenos en muestras de exudado nasofaríngeo: son técnicas inmunocromatográficas, que se basan en la detección de proteínas del SARS-CoV-2, concretamente se emplea como antígeno diana la proteína S. La muestra empleada es exudado nasofaríngeo. Su principal ventaja es que se presentan en kits que incluyen todo el material necesario para la realización de la prueba y proporcionan un diagnóstico rápido (15-20 minutos). Hasta la fecha han mostrado presentar baja sensibilidad y especificidad (por debajo del 60%). En agosto de 2020 se desarrollaron nuevas pruebas de detección de antígenos con buenos resultados de sensibilidad y especificidad cuando se realizan en pacientes sintomáticos con 5 o menos días de evolución.

Detección de anticuerpos: son técnicas fundamentalmente de enzimoimmunoanálisis (ELISA), quimioluminiscencia e inmunocromatográficas. Pueden realizarse en muestras de suero, plasma, sangre completa o sangre capilar, siendo en este último caso menor la sensibilidad. Cuando se detectan los anticuerpos totales, se determinan principalmente dos tipos de Inmunoglobulinas: las IgM (indican infección aguda) e IgG (indican infección pasada). Cuando ambas son detectadas, se interpretaría como una infección subaguda en curso. Es importante recalcar que no existen evidencias actuales de una relación entre anticuerpos IgG detectados y la producción en cantidad suficiente de anticuerpos neutralizantes frente al virus. La sensibilidad de estas pruebas varía según el día de realización de la prueba con respecto al inicio de los síntomas, siendo mayor cuanto más tiempo ha pasado.

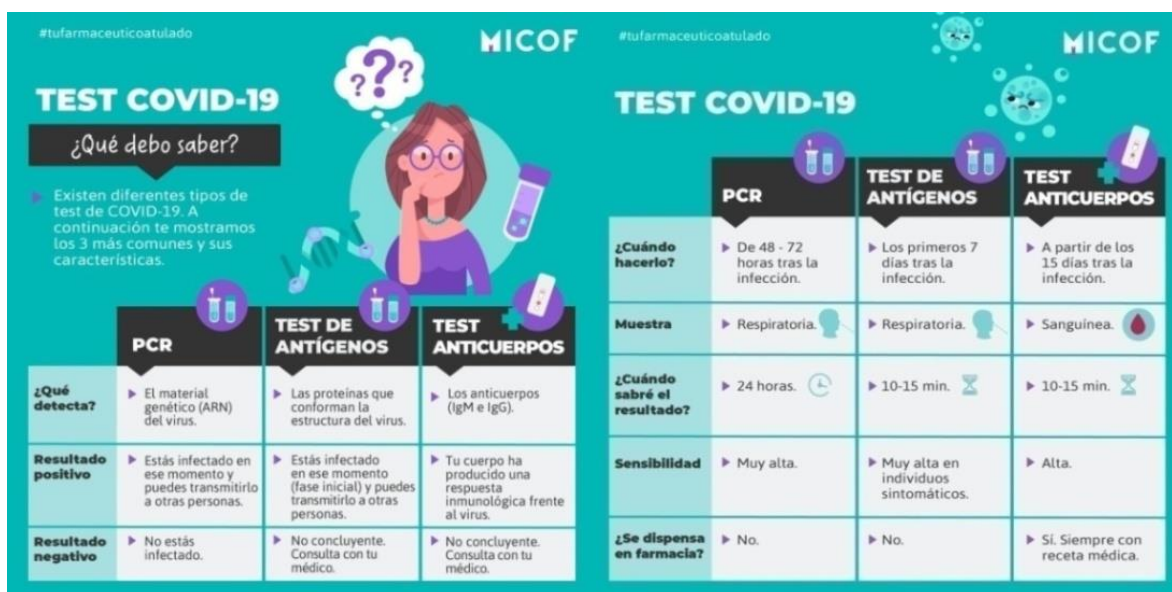


Figura 6. Infografía sobre las pruebas diagnósticas para la detección del SARS-CoV-2. Tomada de la página oficial del Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia.

## 2 Justificación y objetivos

La pandemia de la COVID-19 ha generado problemas de índole social, económico, científico y sanitario a nivel mundial, poniendo de manifiesto las carencias y fortalezas de todos estos sistemas, así como la falta de preparación de la población para afrontar esta situación. Se está haciendo un esfuerzo global sin precedentes para frenar el avance de la pandemia y, aunque la evolución a nivel científico del conocimiento de este nuevo virus está siendo rápida, aún existen muchas incógnitas que deben ser esclarecidas para afrontar de forma efectiva esta problemática. Por tanto y teniendo en cuenta la gravedad de la situación que se está viviendo, es importante analizar y revisar los enfoques terapéuticos frente al SARS-CoV-2 que se están abordando para frenarlo. Por ello, el objetivo del presente trabajo fin de Grado, es realizar una revisión bibliográfica actualizada encaminada a describir todas las posibles dianas terapéuticas y fármacos que están siendo investigados para tratar y prevenir la infección por SARS-CoV-2, incidiendo en los mecanismos de acción, así como los fármacos que actualmente forman parte de los ensayos clínicos para la COVID-19.

## 3 Metodología

Para la elaboración de la presente revisión bibliográfica, se han empleado diversos recursos electrónicos. Para ello, se procedió a realizar una búsqueda durante los meses de Mayo y Junio de 2021, consultándose diversas bases de datos, tales como PubMed, Scopus, ScienceDirect y Fama, así como también en Google Académico, y empleando las siguientes palabras clave: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “therapeutic strategies”, “ treatment”, “therapeutic target” y “clinical trial”, entre otras. A continuación, se filtraron los resultados obtenidos mediante las opciones “full text”, los idiomas “english” y “spanish”, así como se limitaron los resultados a los años desde el 2020 hasta el 2021. Sin embargo, para aquellos apartados relacionados con los brotes epidémicos precedentes, se extendió la búsqueda a años anteriores (2003 y 2012 según fuese SARS-CoV o MERS-CoV).

De dichas bases de datos se escogieron principalmente artículos de revisión de revistas especializadas. Además, una vez realizada la búsqueda principal y seleccionados los artículos relevantes que cumplían los criterios de inclusión, se emplearon términos específicos de dianas farmacológicas reflejadas en los artículos seleccionados. También se consultaron diversos ensayos clínicos llevados a cabo en España, mediante la página web REEC (Registro Español de Estudios Clínicos, perteneciente a la AEMPS), así como en otras partes del mundo en la página ClinicalTrials.gov (que pertenece al NIH o National Institutes of Health). Por otro lado, se consultaron páginas web de diversos organismos oficiales como la OMS (Organización Mundial

de la Salud), FDA (Food and Drug Administration), EMA (European Medicines Agency), Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España y CIMA (Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS) entre otros.

#### 4 Resultados y discusión

##### 4.1 Estrategias terapéuticas en la COVID-19

En esta revisión bibliográfica, las potenciales dianas terapéuticas se van a dividir según el enfoque en cuatro apartados. Por un lado, se repasarán las dianas farmacológicas más relevantes del huésped, para continuar con los objetivos más interesantes del propio SARS-CoV-2. Posteriormente se desarrollarán aquellas terapias enfocadas a la respuesta inmune del huésped, debido a la importancia de la respuesta inmune en la COVID-19. Para terminar, se profundizará en aquellas dianas o tratamientos potenciales que no puedan ser incluidos en ninguno de los apartados anteriores. En la **figura 7** se resumen algunas de las dianas farmacológicas que se tratarán en el presente trabajo.

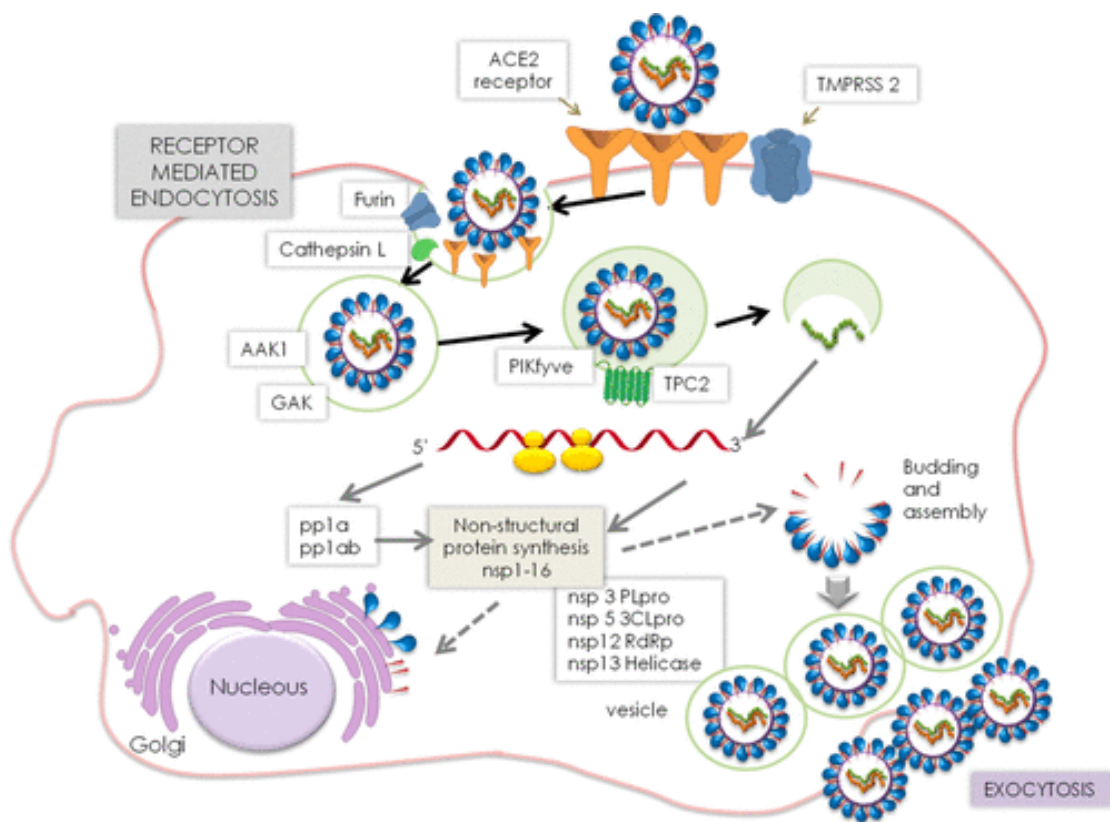


Figura 7. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 con las principales dianas farmacológicas candidatas para el desarrollo de tratamientos. Tomada de Gil y colaboradores (Gil et al., 2020)

#### 4.1.1 Dianas basadas en el huésped

Cuando se dirige la terapia hacia elementos del huésped, se ofrece una barrera de protección genética, lo cual supone una ventaja frente a los posibles mecanismos de resistencia viral desarrollados por el virus (Gil et al., 2020).

##### 4.1.1.1 *Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2)*

Se sabe que el SARS-CoV-2 infecta a las células humanas uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), presente en las membranas de las células huésped, y lo hace mediante el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S (concretamente de la subunidad S1). Por tanto, este receptor del huésped representa un objetivo farmacológico cuya inhibición o modulación puede ser una estrategia para tratar la COVID-19. En este sentido, las estrategias pueden ir encaminadas en distintas direcciones (Gil et al., 2020):

Interferir en la dinámica de interacción virus-hospedador RBD-S-ECA2 empleando moléculas de pequeño tamaño que bloqueen la entrada viral al impedir dicha interacción.

Uso de IECA (inhibidores del enzima convertidora de angiotensina) o ARA II (antagonistas del receptor de angiotensina II). La evidencia actual apunta a que los IECA y los ARA provocan un aumento de ECA2, pudiendo no ser beneficiosos en la COVID-19 al potenciar la entrada viral en las células pulmonares (Zhang et al., 2020). Sin embargo, algunos autores consideran que podrían tener un efecto beneficioso al disminuir la inflamación generalizada. Diversas sociedades de cardiología recomiendan no interrumpir el tratamiento con estos fármacos en pacientes con COVID-19 que los tomaran previamente, ya que el beneficio supera al riesgo (Salian et al., 2021). Sin embargo, aún son requeridos estudios adicionales del empleo de estos medicamentos en la COVID-19.

Uso de ECA2 soluble: ya que se ha visto que la infección por SARS-CoV-2 provoca una regulación a la baja de la expresión de ECA2 (Gil et al., 2020; Kanimozhi et al., 2021), se ha propuesto que la administración de ECA2 soluble podría tener un papel beneficioso al unirse competitivamente con la proteína S del virus (disminuyendo la unión con el ECA2 de la célula huésped y por tanto la propagación viral), así como rescatando la actividad de ECA2 celular, ya que la disminución de este receptor contribuye a la lesión pulmonar y por tanto, esta estrategia supondría la protección del pulmón (Zhang et al., 2020). Se comprobó que la administración de ECA2 recombinante humana (rhECA2; APN01, GSK2586881) en pacientes con SDRA era segura, con una disminución plasmática de IL-6 (Zhang and Baker, 2017). Así, la rhECA2 se está probando en distintos ensayos clínicos para tratar la COVID-19 (ver **tabla 2**). En un estudio realizado por Monteil y colaboradores (Monteil et al., 2021) se ha visto que el uso de la ECA2 soluble puede mejorar el efecto del remdesivir en la infección por SARS-CoV-2.



#### 4.1.1.2 *Serina proteasa transmembrana celular 2 (TMPRSS2)*

Como ya se mencionó, la serina proteasa transmembrana celular 2 (TMPRSS2) es también un objetivo clave en el desarrollo de terapias eficaces y específicas, ya que es esencial en la entrada viral, al participar en la escisión de la proteína S (Asselah et al., 2021; Trougakos et al., 2021), fundamental para que la membrana de la célula huésped se fusione con la del virus. En este sentido y ya que los HCoV-2 altamente patógenos requieren también de esta proteasa, se han propuesto diversos candidatos que interfieren en la TMPRSS2: se vio que el uso de **mesilato de camostat** (inhibidor de serín-proteasa) demostró actividad *in vitro* frente al SARS-CoV-2, reduciendo significativamente la entrada celular del virus (Breining et al., 2021). Diversos ensayos clínicos se están llevando a cabo en todo el mundo para probar la eficacia y seguridad de este fármaco para tratar la COVID-19 (ver **tabla 2**).

Por otro lado, otra estrategia podría ser la inhibición a nivel transcripcional de TMPRSS2, mediante compuestos relacionados con andrógenos (Stopsack et al., 2020) ya que parece ser que pueden reducir la expresión de TMPRSS2. Esto es así porque su expresión en los pulmones parece estar modulada en parte por ellos: los estudios de Deng y colaboradores mostraron que la regulación por andrógenos promueve la entrada del SARS-CoV-2 en los neumocitos. Esto podría suponer una explicación a la mayor gravedad y mortalidad de la COVID-19 en hombres, así como un fundamento en la potencial terapia antiandrogénica para tratar la infección por SARS-CoV-2. Además, se sabe que los andrógenos modulan la respuesta inmune, aumentando neutrófilos circulantes y la secreción de IL-10, IL-2, IL-8, TGF-beta lo cual supondría otro argumento a favor de que este mecanismo está implicado en la mayor gravedad de la COVID-19 en hombres (Deng et al., 2021). Siguiendo estas premisas, se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos probando terapias de deprivación androgénica (ADT por sus siglas en inglés) y antiandrógenos: **degarelix** (antagonista de GnRH), **dutasterida** (ADT) y **enzalutamida** (antiandrógeno de segunda generación), entre otros (ver **tabla 2**) (Deng et al., 2021).

#### 4.1.1.3 *Proteasa furina*

Se ha visto que la proteasa furina también está involucrada en el proceso de infección ya que el SARS-CoV-2 contiene un sitio de escisión de furina en la proteína S (FCS), que lo diferencia del resto de CoVs relacionados y que podría mejorar la entrada viral en la célula al preactivar la proteína S del virus y exponer los dominios de unión y fusión, mejorando la transmisibilidad y patogénesis. Por tanto la inhibición de furina representa una estrategia que podría perseguirse para controlar la infección por SARS-CoV-2, sin embargo debido al papel pleiotrópico de enzimas similares a furina, los inhibidores podrían provocar efectos secundarios preocupantes y representar una limitación (Gil et al., 2020; Salian et al., 2021; Trougakos et al.,

2021). Sin embargo, existen fármacos recientes que inhiben la actividad de furina, tales como **el inhibidor de furina I y el inhibidor de furina convertasa (clorometilcetona)** y han sido empleadas a la infección por VIH demostrando ser relativamente seguras (Zhang and Tang, 2021). Aún son necesarios estudios adicionales y ensayos que evalúen el efecto de estos candidatos para combatir la infección por SARS-CoV-2.

#### **4.1.1.4 Catepsina L (CTSL)**

Como ya se ha mencionado, la activación de la proteína S es esencial para que el SARS-CoV-2 ingrese en la célula huésped por endocitosis. Se ha visto que las catepsinas lisosomales son también críticas en el SARS-CoV-2. Así, en un estudio llevado a cabo por Ou y colaboradores (Ou et al., 2020) en el que se trataron células HEK293/hACE2 con diversos inhibidores de catepsinas, se vio que la entrada de pseudoviriones se redujo en más de un 90%, siendo destacable el hecho de que la mayor inhibición la produjo el inhibidor selectivo de catepsina L (SID26681509), sugiriendo que la catepsina L es la más importante en el proceso de entrada viral (Gil et al., 2020). De este modo, los inhibidores de la catepsina L pueden suponer buenas opciones terapéuticas, como ya se utilizó en la infección por SARS-CoV el inhibidor **SSAA09E1** para prevenir la progresión de la fibrosis pulmonar en el SDRA (Gil et al., 2020).

#### **4.1.1.5 Quinasa 1 asociada a la proteína adaptadora 2 (AAK1) y quinasa asociada a ciclina G (GAK)**

AAK1 y GAK son proteínas quinasas del hospedador que modulan el tráfico viral durante la entrada, ensamblaje y liberación de diversos virus de ARN tales como el virus del Ébola, del dengue o de la hepatitis C. AAK1 tiene un papel clave en la endocitosis mediada por receptores mediante la fosforilación de la proteína adaptadora-2 (AP-2) y GAK tiene funciones en el tráfico mediado por clatrina, promoviendo la unión de esta proteína a la membrana plasmática y a la red trans-Golgi. Ya que el SARS-CoV-2 entra en la célula por endocitosis mediada por receptores, la AAK1 y la GAK son candidatos potenciales para ser dianas farmacológicas (Gil et al., 2020). En este sentido y aunque su mecanismo no sea exclusivo sobre dichas dianas (ver **figura 8**), el **baricitinib** (indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) resultó ser un prometedor fármaco para tratar la COVID-19, de hecho, su uso de emergencia fue autorizado por la FDA en noviembre de 2020. Este fármaco se dirige a múltiples dianas farmacológicas, aunque su principal mecanismo es la inhibición selectiva y reversible de las Janus kinasas 1 y 2 (JAK1 y JAK2), que son enzimas implicadas en la transducción de señales intracelulares que se dirigen desde receptores de membrana hasta citocinas y factores de crecimiento implicados en la hematopoyesis, en la inflamación y en la función inmune. De hecho, la vía JAK-STAT transduce

señales que llevan a un aumento de los niveles de interferones alfa y beta e interleucina-6, elementos aumentados durante la tormenta de citocinas que ocurre en la COVID-19 grave (López-Muñoz and Guirao Guerra, 2020). Además, el **baricitinib** (ver tabla 2) también inhibe a AAK1 y a la GAK, por lo que podría reducir la endocitosis viral mediada por receptor. En conclusión, este fármaco, al inhibir la vía JAK1/JAK2 puede reducir la tormenta de citocinas (reduciendo la inflamación sistémica y el daño pulmonar), así como también puede disminuir la endocitosis del SARS-CoV-2 al inhibir la AAK1 (Gudu et al., 2021). Para la autorización de uso de emergencia de este medicamento, la FDA se ha apoyado en un ensayo clínico ACTT-2 en el que se ha comparado en 1033 pacientes la eficacia de la administración conjunta de baricitinib y remdesivir en comparación con la administración de remdesivir solo, observándose un mejor resultado en la combinación para reducir el tiempo de recuperación y acelerar la mejoría en el estado clínico entre los pacientes con COVID-19, sobre todo entre aquellos que recibieron oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva, así como se asoció a una menor proporción de eventos adversos graves (Gudu et al., 2021; Kalil et al., 2021).

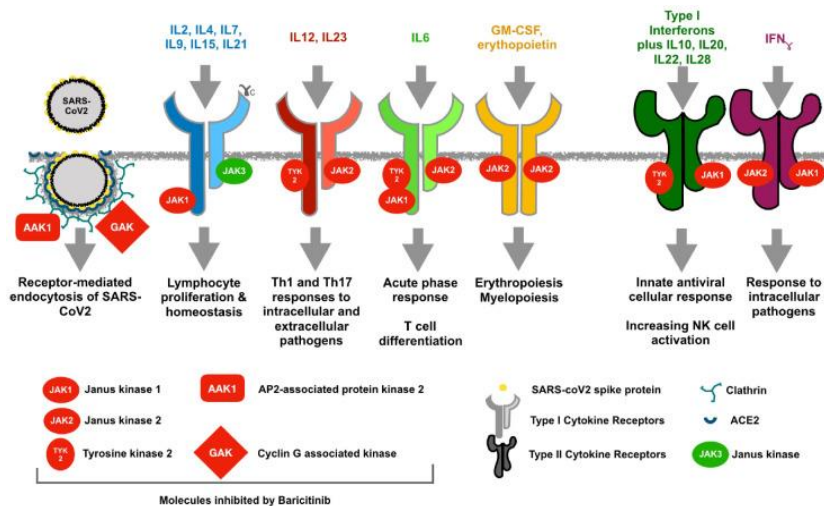


Figura 8. Dianas moleculares del baricitinib. Tomada de Gudu et al., 2021

#### 4.1.1.6 Fosfatidilinositol 3-fosfato-5-quinasa (PIKfyve)

En la endocitosis, el fosfatidilinositol-3,5-bisfosfato (PI(3,5)P2), desempeña una función esencial, regulando el proceso dinámico de maduración del endosoma. Es sintetizado en el endosoma temprano principalmente por la fosfatidilinositol 3-fosfato-5-quinasa (PIKfyve) (Ou et al., 2020). Se trataron células 293/hACE2 con **apilimod** (ver tabla 2) (potente inhibidor de PIKfyve, identificado inicialmente como inhibidor de la producción de IL-12 y IL-23) y se redujo significativamente la entrada de pseudoviriones SARS-CoV-2 de forma dependiente de la dosis. Estos datos sugieren que PIKfyve es una diana farmacológica interesante para desarrollar estrategias dirigidas a combatir infecciones por virus que ingresan en la célula huésped por endocitosis, como es el caso del SARS-CoV-2.

## 4.1.2 Dianas basadas en el virus

### 4.1.2.1 Proteínas estructurales

#### 4.1.2.1.1 Glicoproteína espiga o de pico (S)

Como ya se ha comentado en distintas ocasiones, la glicoproteína S del SARS-CoV-2 es esencial en el proceso de infección viral de las células huésped, al igual que ocurre en otros miembros de la familia *Coronaviridae*. Esta proteína consta de tres partes: el gran dominio de la membrana externa, el dominio transmembrana y la cola intracelular. Las subunidades de unión al receptor S1 y S2 se ubican en la región de las zonas exteriores. S1 se une al receptor de la célula huésped (ECA2 principalmente) y así el virus se adhiere a la célula. Tras ello la conformación cambia y la membrana viral se fusiona con la membrana celular mediante la subunidad S2 (Zhang and Tang, 2021).

La subunidad S1 contiene un dominio N-terminal (NTD) y un dominio C-terminal, conocido como dominio de unión al receptor (RBD), mediante el cual interacciona con ECA2. Concretamente dicha interacción la lleva a cabo mediante el motivo de unión al receptor (RBM) del RBD. El RBD del SARS-CoV-2 se expone menos que el RBD del SARS-CoV pero su afinidad de unión es más fuerte, de hecho, la interacción con ECA2 mejorada del SARS-CoV-2 se debe a mutaciones en residuos clave en la estructura del dominio, que permite establecer interacciones más fuertes (Shagufta and Ahmad, 2021; Zhang and Tang, 2021). Se ha visto que el fragmento RBD del SARS-CoV-2 recombinante puede unirse a ECA2 y evitar que el virus entre en la célula. También el anticuerpo SARS-CoV RBD puede unirse al RBD del SARS-CoV-2, siendo mayor la fuerza con la que se une al segundo, por lo que los anticuerpos recombinantes de ambos virus contra RBD pueden emplearse para inhibir la entrada del SARS-CoV-2 en la célula huésped (Tai et al., 2020). Además, el anticuerpo monoclonal **CR-3022** que actúa sobre el SARS-CoV puede unirse al RBD del SARS-CoV-2 y podría emplearse solo o en combinación con otros medicamentos para inhibir el reconocimiento SARS-CoV-2-S-RBD – ECA2.

En un estudio realizado por Alexpandi y colaboradores (Alexpandi et al., 2020), se identificó el **Rilapladib** (indicado para el tratamiento de placas ateroscleróticas y para la enfermedad de Alzheimer) como inhibidor de la entrada celular al dirigirse al RBD de la proteína S del SARS-CoV-2. Un estudio de acoplamiento molecular, (Caly et al., 2020) demostró que el antiparasitario de amplio espectro **ivermectina** puede unirse al SARS-CoV-2-S-RBD, inhibiendo el acoplamiento al receptor ECA2 humano.

Por otro lado, el estudio llevado a cabo por Baum y colaboradores (Baum et al., 2020) demostró que el cóctel de anticuerpos **REGN-COV2 (REGN10987 + REGN10933)**, cuyo mecanismo se dirige a la proteína S (cada anticuerpo se une a una región diferente de la proteína para intentar

contrarrestar la tasa de mutación del virus), puede prevenir y tratar la infección por SARS-CoV-2 en macacos Rhesus y hámsteres. Diversos ensayos clínicos están en marcha para probar la eficacia clínica de este cóctel para tratar la COVID-19 (**ver tabla 2**).

#### 4.1.2.2 *Proteínas no estructurales (nsps)*

Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 tiene 16 proteínas no estructurales (nsps) altamente conservadas, con diversas funciones, entre ellas la de la formación del complejo replicación-transcripción (RTC). Las nsps del SARS-CoV-2 representan objetivos interesantes a la hora de desarrollar terapias, especialmente aquellas que son vitales para el virus y en este sentido, la tasa de éxito aumenta con la comprensión de su función en la infección viral, así como con la disponibilidad de la estructura cristalina de la proteína en cuestión y su ligando. Por todos estos motivos, nos centraremos en dos de las nsps del SARS-CoV-2: la proteasa similar a quimotripsina o proteasa principal (3CLpro o Mpro, nsp5) y la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp, nsp12) cuyos cofactores son nsp7 y nsp8 (Gil et al., 2020; Shagufta and Ahmad, 2021).

##### 4.1.2.2.1 *Proteasa 3CLpro*

La proteasa principal (3CLpro) se encarga de escindir y transformar las dos grandes poliproteínas pp1a y pp1ab que codifica el genoma del SARS-CoV-2, para así transformarse en nsps maduros. Es crucial para el ciclo del virus por lo que es un objetivo clave en el desarrollo de fármacos antivirales (Gil et al., 2020). Se ha visto que la similitud entre la 3CLpro del SARS-CoV y del SARS-CoV-2 es muy elevada (>95%), se espera que los inhibidores que funcionan con el primero, también tengan éxito en el segundo, ya que en los últimos años se han diseñado numerosas moléculas de pequeño tamaño que inhiben la 3CLpro del SARS-CoV (Shagufta and Ahmad, 2021).

**Lopinavir y ritonavir** son dos inhibidores de proteasa empleados para tratar la infección por VIH. Se estudiaron las interacciones de unión de estos dos fármacos con la proteasa principal del SARS-CoV-2 empleando modelos moleculares y métodos químicos cuánticos (Nutho et al., 2020), revelándose un efecto antiviral del lopinavir pero no del ritonavir contra el SARS-CoV-2 *in vitro* (Choy et al., 2020). Además, los estudios farmacocinéticos revelaron que la combinación de estos fármacos podría ampliar la exposición sistémica al lopinavir y mantener su concentración en plasma durante más tiempo, al inhibir el ritonavir el metabolismo del lopinavir. La combinación de estos fármacos en un ensayo clínico llevado a cabo por Ye y colaboradores, demostró ser eficaz para reducir la temperatura corporal y restaurar la homeostasis, sin efectos significativos en la mejoría clínica y en la reducción de la mortalidad por COVID-19 (Ye et al., 2020). De hecho, tras la obtención de los resultados provisionales en el

ensayo “SOLIDARITY” impulsado por la OMS, en el que se evaluaban 4 fármacos, entre ellos lopinavir/ritonavir, se decidió interrumpir los tratamientos, tras no obtener datos que respaldasen una reducción en la mortalidad, en la reducción de la necesidad de respiración asistida, ni en la duración de la hospitalización (OMS, 2021).

En el estudio llevado a cabo por Jin y colaboradores (Jin et al., 2020) se encontraron compuestos potencialmente exitosos frente a la COVID-19 y candidatos a ensayos clínicos, como **Ebselen (ver tabla 2)** y **N3** los cuales fueron evaluados en un ensayo *in vitro* mostrando actividades de inhibición prometedoras contra el SARS-COV-2 (Mei and Tan, 2021).

#### 4.1.2.2.2 ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp o nsp12)

La ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) es una enzima crucial en el ciclo de vida del SARS-CoV-2, como ocurre en otros virus de ARN. RdRp media la replicación y transcripción del genoma de ARN durante el ciclo de infección y requiere de la participación de otras dos nsps que actúan como cofactores: nsp7 y nsp8. El hecho de que esta enzima no está presente en las células humanas y su vital importancia para el ciclo viral, hacen de ella un objetivo farmacológico prometedor para desarrollar terapias antivirales (Gil et al., 2020; Shagufta and Ahmad, 2021).

El **Remdesivir**, antiviral de amplio espectro, es un profármaco que se metaboliza intracelularmente en un análogo de adenosina trifosfato que inhibe a la RdRp. Fue el primer medicamento aprobado por la FDA para su uso de emergencia en el tratamiento de la COVID-19. En un principio se vio que este fármaco era significativamente eficaz contra CoVs altamente patógenos como el MERS-CoV y el SARS-CoV (Sheahan et al., 2017). Partiendo de esta base, este antiviral se probó frente al SARS-CoV-2 en células Vero E6, siendo los resultados bastante alentadores. Tras ello, diversos ensayos clínicos se pusieron en marcha en todo el mundo para examinar su potencial terapéutico en pacientes con COVID-19 (Wang et al. 2020), sin embargo, aunque en general los resultados fueron buenos y con un buen perfil de seguridad, parece ser que su eficacia en el tratamiento de la COVID-19 tuvo resultados dispares entre los distintos ensayos clínicos (Singh et al. 2020). El 20 de noviembre de 2020, la OMS emite una recomendación condicional contra el uso de remdesivir en pacientes hospitalizados, independientemente de la gravedad de la enfermedad, ya que se considera que no existe evidencia que respalde que este fármaco mejore la supervivencia, la necesidad de ventilación mecánica ni el tiempo de mejoría clínica de los pacientes con COVID-19. Del mismo modo, se considera que se necesita una mayor investigación de este fármaco que proporcione o no certeza en su uso para pacientes con COVID-19 (**ver tabla 2**) (OMS, 2020).

### 4.1.3 Orientación terapéutica basada en la respuesta inmune

La respuesta inmunitaria innata es esencial en la actividad antiviral de nuestro organismo. Esta respuesta se basa en la detección viral mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que reconocen a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). En el caso de los virus de ARN, el ARN genómica viral o los intermedios de replicación, son reconocidos por medio de receptores de ARN endosómico como TLR3 y TLR7 o por el sensor de ARN citosólico RIG-I/MDA5, entre otros. Este proceso induce la activación de diversas vías de señalización que da como resultado la inflamación y el inicio de la respuesta inmune celular. Estas vías activan distintos factores de transcripción esenciales, tales como el factor regulador de interferón 3 (IRF3), el factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) y AP-1. Consecuentemente, estos elementos promueven en última instancia la producción de interferones de tipo I (IFN-I) y de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (Gil et al., 2020). Como ya se mencionó, una respuesta inmune exagerada puede llevar a una reacción inflamatoria excesiva que causa signos clínicos graves de COVID-19. Por tanto, orientar los tratamientos hacia la respuesta inmune innata, es una opción muy interesante y prometedora.

#### 4.1.3.1 Interferón de tipo I

El SARS-CoV-2 puede obstaculizar la producción de IFN-I al afectar a sus vías de señalización. En un estudio *in vitro* se vio que el SARS-CoV-2 era especialmente sensible al tratamiento con IFN- $\alpha$  y  $\beta$ . Además, se informó que el tratamiento triple temprano de la COVID-19 con IFN- $\beta$ 1b, lopinavir y ritonavir fue más efectivo inhibiendo la infección y reduciendo la progresión de la enfermedad que el tratamiento con lopinavir-ritonavir. Diversos ensayos clínicos están evaluando la eficacia y seguridad de la inmunoterapia basada en interferones (**ver tabla 2**), para tratar la COVID-19 en etapas tempranas (Esmailzadeh and Elahi, 2021).

#### 4.1.3.2 Terapia de plasma convaleciente (PC):

Mediante la infusión de plasma convaleciente de pacientes recuperados del SARS-CoV-2 puede lograrse la inmunidad pasiva de pacientes con COVID-19. El plasma convaleciente puede bloquear la progresión de la infección y revertir el proceso inflamatorio mediante diversos mecanismos: la presencia de anticuerpos neutralizantes IgM e IgG (producidos mediante una respuesta inmune competente del paciente recuperado) que reducirían la progresión de la infección y activarían al sistema del complemento. Además, el PC contiene citocinas inmunomoduladoras y autoanticuerpos que controlan el proceso hiperinflamatorio y la tormenta de citocinas (Bloch et al., 2020). La FDA ya aprobó el uso de PC para tratar a pacientes hospitalizados con COVID-19, sin embargo, hasta el momento no ha demostrado reducir la mortalidad en estos pacientes (**ver tabla 2**).

#### 4.1.3.3 Corticosteroides:

Teniendo en cuenta que la COVID-19 provoca una gran respuesta inflamatoria sistémica y que fueron empleados para tratar las infecciones por SARS-CoV y por MERS-CoV, la terapia con corticosteroides parece una opción coherente (Kifle et al., 2021). Diversos ensayos clínicos se están llevando a cabo en todo el mundo para valorar su seguridad y eficacia en la COVID-19, entre ellos, el ensayo RECOVERY publicó los resultados preliminares, en los que se informó de una reducción en la tasa de mortalidad asociada a la administración de **dexametasona** (Izda et al., 2021) (activa la transcripción de genes corticoide-sensibles, induciendo efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y antiproliferativos al reducir la formación, liberación y actividad de los mediadores antiinflamatorios) en pacientes hospitalizados que requerían oxigenación suplementaria, pero no entre los que recibían asistencia respiratoria. El hecho de que los corticosteroides reduzcan la mortalidad en comparación con placebo o tratamiento estándar, ha sido respaldado por un meta-análisis prospectivo de 7 ensayos clínicos que incluían a 1703 pacientes (Sterne et al., 2020). Además, otros estudios informan que los corticosteroides de corta duración y a dosis bajas, pueden retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad (**ver tabla 2**) (Hu et al., 2020; Bartoletti et al., 2021). Por tanto y con base a la evidencia actual, los NIH (National Institutes of Health, EEUU), recomiendan el uso de dexametasona 6mg al día durante 10 días (o hasta el alta) para pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieran oxigenación suplementaria.

#### 4.1.3.4 Tocilizumab:

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado antagonista de IL-6, al unirse tanto a las formas solubles como a las unidas a las membranas al receptor de esta interleucina. Se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide (Izda et al., 2021). Se ha evidenciado que los pacientes gravemente enfermos de COVID-19 tienden a tener niveles elevados de citocinas proinflamatorias, entre ellas la IL-6, lo cual se ha relacionado con un aumento de la mortalidad (Tang et al., 2020). Numerosos informes han indicado que este fármaco mejora la oxigenación y reduce los biomarcadores inflamatorios en pacientes hospitalizados con COVID-19, así como se ha informado de una mejora de la linfopenia asociada a COVID-19 (Izda et al., 2021). Debido a todos estos prometedores aspectos, numerosos ensayos clínicos se están llevando a cabo (**ver tabla 2**) para evaluar el tratamiento con tocilizumab en la COVID-19, ya que la eficacia de esta terapia en la clínica aún no está comprobada.

#### 4.1.3.5 Sarilumab:

Se trata de otro anticuerpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se une específicamente a los receptores de IL-6 (AEMPS, 2014), igual que el tolicizumab, inhibiendo de esta manera la



transmisión de señales mediadas por esta interleucina. En la actualidad, está siendo evaluado en diversos ensayos clínicos (**ver tabla 2**) para tratar la COVID-19, pero aún no se dispone de resultados concluyentes (Díaz et al., 2021).

#### 4.1.3.6 *Anakinra:*

Se une competitivamente al receptor de tipo I de la interleucina-1 (IL-1RI), neutralizando los efectos de la interleucina-1 alfa y beta, por lo que provoca una modulación de la respuesta inflamatoria al ser esta IL clave en este proceso, especialmente en la inflamación sinovial (CIMA, 2007). En base a su mecanismo, se emplea para la artritis reumatoide y en la enfermedad de Still. Algunos autores han propuesto a este fármaco para emplearse en la COVID-19, para disminuir la tormenta de citocinas asociada a dicha enfermedad. Diferentes ensayos clínicos (**ver tabla 2**) se están llevando a cabo para evaluar el uso de anakinra en pacientes con COVID-19 (Kifle et al., 2021).

#### 4.1.3.7 *Cloroquina/hidroxicloroquina:*

Son agentes antimaláricos con diversas acciones farmacológicas responsables de su efecto terapéutico para tratar la enfermedad reumática. Se ha postulado que estas moléculas muestran efectos inmunomoduladores que podrían generar una respuesta antiinflamatoria en pacientes con infecciones virales (Rizk et al., 2020). De hecho, la hidroxicloroquina ha demostrado tener actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2, entre otros virus de ARN, mediante mecanismos de inhibición de la entrada y liberación viral, así como de bloqueo de la activación de proteasas endosómicas. La cloroquina ha mostrado prevenir el desarrollo de neumonía y acortar la duración de la enfermedad en estudios controlados llevados a cabo en hospitales clínicos. Sin embargo, estos estudios cuentan con diversas limitaciones que hacen cuestionarse los resultados. La evidencia aún es inconsistente y la evaluación de dicha evidencia ha revelado que ni la CQ ni la HCQ es eficaz para reducir la carga viral ni mejora la supervivencia. Además, uno de los problemas surgidos de estos estudios ha sido la imposibilidad de marcar una dosis terapéutica óptima para el empleo de estos fármacos en la COVID-19 (**ver tabla 2**) (Díaz et al., 2021; Shah, 2021).

### 4.1.4 *Otras dianas y terapias potenciales*

#### 4.1.4.1 *Receptor CD147*

Se ha postulado que el SARS-CoV-2 puede utilizar un receptor alternativo para la entrada en la célula huésped: el CD147 (con el que interaccionaría la proteína S), expresado en gran medida en el cerebro y que podría explicar la afectación cerebral que se presenta en ciertos casos de la infección por SARS-CoV-2 (Qiao et al., 2020; Ulrich and Pillat, 2020). Este receptor se expresa en

diversos tipos de células humanas (epiteliales, neuronales, linfoides y mieloides) y regula la modelación de la matriz extracelular durante procesos biológicos como el cáncer y las enfermedades inflamatorias (Oroojalian et al., 2020). A pesar de que en enero de 2021 se publicase un estudio (Shilts et al., 2021) que afirmaba que no había evidencias de que la proteína S se uniese al receptor CD147, se propuso el empleo de meplazumab como candidato para tratar la COVID-19. Es un anticuerpo humanizado IgG2 anti-CD147, aprobado por la FDA para ensayos clínicos destinados al tratamiento y la profilaxis de la malaria grave. Además, se demostró que podía inhibir significativamente la infección por SARS-CoV-2 *in vitro* y se llevó a cabo un ensayo aleatorizado de fase 1 y 2 para probar su eficacia y seguridad en voluntarios sanos y pacientes con COVID-19. Este ensayo mostró buenos resultados de eficacia y seguridad, lo cual supuso un apoyo para el desarrollo de ensayos clínicos en fases más avanzadas (**ver tabla 2**) (Bian et al., 2021). No obstante y a pesar de los resultados prometedores, aun no existe evidencia que respalde su empleo en el tratamiento de la COVID-19.

#### 4.1.4.2 *Factor de elongación proteico celular (eEF1A)*

Entre todas las proteínas identificadas como esenciales para el SARS-CoV-2 (y por tanto como potenciales dianas farmacológicas), resultó que el factor de elongación proteico celular eEF1A se encontraba entre ellas. Este factor tiene un papel esencial en la síntesis de proteínas, concretamente en el primer paso, permitiendo la unión de un nuevo ARNt (a lo cual le sigue la formación del aminoácido, la unión del aminoácido al polipéptido naciente y la traslocación del ribosoma), siendo por tanto esencial en la síntesis de proteínas (Reina, 2021). La **plitidesina**, inhibidor natural de eEF1A, fue aislada de una especie marina mediterránea (*Aplidium albicans*) y además de inhibir a este factor, induce el estrés oxidativo en las células cuya actividad replicativa está aumentada (como las células neoplásicas), provocando la apoptosis y muerte celular (Reina, 2021). Su empleo en la COVID-19 estaría justificado por el aumento en la actividad replicativa (y por tanto de la síntesis proteica) que se da en las células infectadas por SARS-CoV-2, por lo que al inducir la apoptosis en estas células, el ciclo replicativo del virus se detendría y daría lugar a una disminución de la infección (Reina, 2021). En el estudio preclínico de White y colaboradores (White et al., 2021) se ha visto que la **plitidesina** inhibe en concentraciones muy bajas la entrada en células Vero E6 del SARS-CoV-2, así como en líneas celulares lo hace en concentraciones incluso más bajas (0,88 nanomolar: 27,5 veces más poder inhibidor que el remdesivir). Todos estos datos hacen que la plitidesina sea un candidato esperanzador para tratar la COVID-19, además, al actuar a nivel del huésped, podría seguir siendo eficaz contra las distintas variantes del SARS-CoV-2. Se están llevando a cabo ensayos clínicos (**ver tabla 2**) para probar su eficacia y seguridad, así como para establecer las dosis y

posología más adecuada de este fármaco para tratar la infección por SARS-CoV-2.

Tabla 2. Fármacos evaluados mediante ensayos clínicos para el tratamiento de la COVID-19. Fuentes: <https://clinicaltrials.gov/>, <https://reec.aemps.es/reec/public/list.html>, CIMA). \*ensayos clínicos finalizados. En aquellos ensayos que no se indican los resultados es debido a que no están disponibles los resultados

Fármaco	ECA2 soluble (rhACE2, APN01)	Camostat	Degarelix	Dutasterida	Enzalutamida	Baricitinib	Apilimod	Ivermectina
Diana Farmacológica	Glicoproteína S	TMPRSS2	TMPRSS2 (GnRH)	TMPRSS2 (5-alfa-reductasa 1 y 2)	TMPRSS 2 (Receptores androgénicos)	JAK 1 y 2, AAK1, GAK	IL-12, IL-23, PIKfyve	Glicoproteína S (canal Cl activados por Glu)
Indicación original	-----	No comercializado ESP	Cáncer de próstata avanzado hormono-dependient	Hiperplasia benigna de próstata	Cáncer de próstata	Artritis reumatoide, dermatitis atópica	-----	Parasitosis (entrongliodosis, microfilaremia, sarna)
Referencia de los Ensayos clínicos	NCT04335136*	NCT04583592* (CAMELOT) NCT04524663* (COPS-2003)	NCT04729491	NCT04729491*	NCT04456049 NCT04475601	NCT04401579 (ACTT-2)*	NCT04446377	NCT04523831*
Resultados clínicos	Buenos resultados de seguridad y mejora necesidad de ventilación mecánica y carga viral					Baricitinib vs placebo vs tto estándar + baricitinib. Mejores resultados de recuperación con la combinación baricitinib + remdesivir, especialmente en pacientes que requieren ventilación mecánica. Sin mejoría en reducir la mortalidad. Buenos resultados de seguridad.		Doxiciclina + ivermectina: pacientes COVID-19 con infección leve-moderada se recuperaron antes, tuvieron menor riesgo de progresión a enfermedad grave.
Fase	Fase 2	Fase 2 Fase 2	Fase 2	Fase 2 y 3	Fase 2 Fase 2	Fase 3	Fase 2	Fase 3
Participantes	200	295 48	198	138	90 500	1033	142	400

Hidroxicloroquina	Anakinra	Sarilumab	Tocilizumab	Dexametasona	Plasma convaleciente	IFN-1	Remdesivir	Ebesele	Lopinavir + Ritonavir	REGN-COV
Glicoproteína S Alcalinización pH celular Cascada proinflamatoria	Receptor IL-1	Receptor IL-6	Receptor IL-6	Cascada de citocinas	(suero hiperinmune de paciente recuperado COVID-19)	NCT04647669 (SOLIDARITY)*	RdRp	Proteasa (COX 1 y 2)	Proteasa (L) Potenciador (R)	Glicoproteína S)
Artritis reumatoide, lupus, malaria	Artritis reumatoide	Artritis reumatoide	Artritis reumatoide						VIH	-----
NCT04647669 (SOLIDARITY)*	NCT04366232* NCT04443881*	NCT04327388*	RECOVERY* (NCT04381936)	RECOVERY* (NCT04381936)	RECOVERY* (NCT04381936)	NCT04647669 (SOLIDARITY)*	NCT04647669 (SOLIDARITY)*	NCT04483973 NCT04484025	NCT04647669 (SOLIDARITY)	NCT04381936 (RECOVERY)*
interrupción ensayo por resultados preliminares ineficaces	Sarilumab no mostró eficacia en pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibieron oxígeno suplementario	en pacientes hospitalizados con COVID-19 con hipoxia e inflamación sistémica, TCZ mejoró supervivencia	se redujo la mortalidad en 1/3 pacientes que requerían ventilación mecánica y 1/5 pacientes que sólo recibieron oxígeno.	sin diferencias significativas entre pacientes con PC y tto estándar	sin efectos significativos en la mortalidad	Remdesivir vs placebo. Remdesivir disminuyó el tiempo de recuperación de pacientes hospitalizados.	interrupción ensayo por resultados preliminares ineficaces	REGEN-COV vs tto estándar redujo el riesgo de muerte (u hospitalización) un 20% en pacientes hospitalizados seronegativos. Ta redujo la carga viral, el tiempo hasta fin síntomas. Posible eficacia vs P.1., B.1.351, B.1.162.2		
Fase 3	Fase 2 Fase 2 y 3	Fase 3	Fase 2 y 3	Fase 2 y 3	Fase 2 y 3	Fase 3	Fase 3 Fase 3	Fase 2 Fase 2	Fase 3	Fase 2 y 3
300	2 179	420	40000	40000	40000	100	100 1062	60 60	100	40000

Plitidepsi na	eEF1A	No comercializa do en España	NCT043820 66*(APLICO V-PC)	NCT047845 59 (NEPTUNO)	alcanza resultado primario de seguridad, lo que da paso al ensayo de fase III NEPTUNO	Fase 1 Fase 3	46 609
Meplazu mab	CD147	-----	NCT042752 45*			Fase 1 y 2	17

## 4.2 Tratamiento de la COVID-19

### 4.2.1 Recomendaciones de la OMS sobre las opciones terapéuticas para tratar la COVID-19

En el documento de opciones terapéuticas y COVID-19 emitido por la OMS el 17 de diciembre de 2020 se recomienda lo siguiente:

1. No se recomienda la administración de hiroxicloroquina o cloroquina para el tratamiento de la COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad y la duración de los síntomas. La evidencia actual apunta a que no reducen la mortalidad, ni la ventilación mecánica y posiblemente tampoco la duración de la hospitalización. También se revisó el uso de HCQ con azitromicina frente al uso de HCQ sola, sin pruebas de que la adición de este segundo fármaco modifique el efecto de la HCQ sola.
2. No se recomienda la administración de lopinavir-ritonavir para el tratamiento de la COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad y la duración de los síntomas.
3. Remdesivir: se usa ampliamente en muchos países y en varias directrices se recomienda su uso en pacientes graves o críticos con COVID-19. Sin embargo, el cuadro de expertos del Grupo de elaboración de directrices determinó que no había pruebas de que el remdesivir redujera la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica o el tiempo de mejoría clínica. Sin embargo, se considera que la escasa certidumbre de la evidencia sobre estos resultados (especialmente la mortalidad) no demuestra que este fármaco sea ineficaz, sino que no hay pruebas suficientes que confirmen si mejora los parámetros antes mencionados. El cuadro de expertos señaló que tampoco hay evidencia de un mayor riesgo de episodios adversos graves en pacientes que reciben remdesivir. Por todo ello se formuló una recomendación condicional contra el uso de remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19 y se aclaró que en el caso de administrarse, se debe tener en cuenta que su uso está contraindicado en personas con disfunción hepática o renal.
4. Corticosteroides sistémicos: recomendados para pacientes graves o críticos de COVID-19 frente a la no administración de ellos. Recomendación condicional contra su uso en pacientes no graves de COVID-19.

#### 4.2.2 Protocolo actual de tratamiento de la COVID-19

Se han consultado los protocolos de tratamiento de la COVID-19 de dos hospitales universitarios de Sevilla: Virgen Macarena (HUVVM) (última actualización julio 2020) y Virgen del Rocío (HUVR) (última actualización abril 2021), observándose que en el HUVVM, se plantea el tratamiento en función de la gravedad y del pronóstico, diferenciándose entre caso leve y caso moderado-grave, que se subdivide a su vez en fase viral (<7 días desde los primeros síntomas) y fase inflamatoria (>7 días desde los primeros síntomas), cuyo manejo será diferente según el caso. Sin embargo en el caso del HUVR, se indica un tratamiento concreto para tres situaciones posibles, según el síndrome. A modo de ejemplo, se describirán las principales características del protocolo de tratamiento del HUVR (Comisión de Infecciones y Política Antimicrobiana. Guía PRIOAM (HUVR) 2021). El protocolo tiene como objetivos principales recoger el tratamiento estándar establecido en función de los conocimientos disponibles y resaltar la importancia de incluir a todos los pacientes posibles en los ensayos clínicos abiertos en el hospital, como única manera de contribuir al avance en el tratamiento de la infección.

Se distinguen tres síndromes con diferentes tratamientos:

- o Infección respiratoria alta sin neumonía:

Manejo ambulatorio en general, excepto ancianos y pacientes con comorbilidad grave y/o inmunosupresión y/o con factores de mal pronóstico, en cuyos casos se realizará evaluación individual por si se requiriese ingreso.

- o Neumonía leve-moderada (SatO<sub>2</sub>>94%)

Ingreso hospitalario al menos durante 46h.

Tratamiento antibiótico no recomendado (en ningún caso).

Tratamiento sintomático y **enoxaparina profiláctica**.

- o Neumonía grave (SatO<sub>2</sub>≤94%)

Ingreso hospitalario (valoración ingreso UCI).

Soporte respiratorio individualizado.

Tratamiento estándar recomendado:

**REMDESIVIR:** durante 5 días: 200 mg IV primer día, 100 mg el resto. Solo durante los primeros 5 días desde el inicio de los síntomas. Principal RAM: hipotensión infusional.

**DEXAMETASONA:** 7-10 días. IV: 7,2 mg cada 24h/ Oral: 6mg cada 24h. Oral de elección por elevada biodisponibilidad.

**ENOXAPARINA:** todo paciente ingresado sin riesgo de hemorragia o trombocitopenia severa debe recibir profilaxis con HBPM sc ajustada al peso (no hay evidencias del beneficio de usar dosis terapéuticas de HBPM en pacientes COVID-19 excepto en motivos justificados para la anticoagulación)

**TOCILIZUMAB:** en caso de insuficiencia respiratoria grave. Dosis única 8mg/kg vía IV (más 800mg). Excepcionalmente se valorará una segunda dosis en aquellos con marcadores de hiperinflamación mantenida.

#### 4.3 Prevención de la COVID-19: vacunas

Por último y teniendo en cuenta el gran avance científico y sanitario que ha supuesto el desarrollo acelerado de vacunas, se resumen las características de las vacunas aprobadas para su uso en Europa por la EMA (**tabla 3**)

Tabla 3. Características generales de las vacunas para la COVID-19 autorizadas en Europa. Elaboración propia a partir de las fichas técnicas de las vacunas, proporcionadas por CIMA.

Nombre comercial de la vacuna	Comirnaty	Vacuna COVID-19 Moderna	Vaxzevria	Vacuna COVID-19 Janssen
Laboratorio	BioNtech/Pfizer	Moderna	AstraZeneca	JanssenBiotech
Tipo de vacuna	ARNm	ARNm	Recombinante (vector viral)	Recombinante (vector viral)
Conservación	-90 a -60°C (máx. 6 meses)	-25 a -15°C (máx. 7 meses)	2 a 8 °C (máx. 6 meses)	-25 a -15°C (máx. 2 años)
Vía administración	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular
Dosis e intervalo	2 dosis de 0,3mL en un intervalo de 21 días	2 dosis de 0,5 mL en un intervalo de 28 días	2 dosis de 0,5 mL en un intervalo de 28 a 84 días	1 dosis de 0,5 mL
Eficacia	94,6%	93,6%	62,7%	66,9%
Efectos adversos frecuentes	Dolor en el lugar de inyección, fatiga, cansancio, cefaleas, mialgias, artralgias, fiebre	Dolor en el lugar de inyección, fatiga, mialgia, artralgia, escalofríos, náuseas y vómitos	Dolor en el lugar de inyección, cefalea, fatiga, mialgia, malestar, sensación de fiebre y fiebre, escalofríos, artralgia, náuseas	Dolor de cabeza, náuseas, mialgia, artralgia, dolor en el lugar de inyección, cansancio, fiebre

## 5 Conclusiones

A partir de la información recopilada en el presente trabajo, podemos concluir que:

1. La pandemia de la COVID-19 ha supuesto una situación de emergencia sanitaria con graves consecuencias para la sociedad. Una mayor comprensión de su fisiopatología y etiopatogenia, resulta esencial para el desarrollo de terapias específicas y seguras que combatan eficazmente la infección por SARS-CoV-2, así como de estrategias profilácticas, cuyo rápido desarrollo ha supuesto un triunfo científico y sanitario y un desahogo para la sociedad (Comirnaty®, Vaxzevria®, Moderna® y Janssen® en Europa).
2. El abordaje de las estrategias terapéuticas frente al SARS-CoV-2 es amplio y se puede hacer en función del huésped, del virus y de la respuesta inmune.

3. Entre las dianas basadas en el huésped se incluyen: la ECA-2, indispensable para la entrada viral, la TMPRSS2, implicada en la activación de la proteína S del virus, la proteasa furina y Catepsina L, necesarias para la entrada viral, AAK1 y GAK, claves en la endocitosis mediada por receptores y la PIKfyve, fundamental en la maduración del endosoma. Entre todas ellas, es destacable el papel de las proteínas AAK1 y GAK, a las cuales se dirige baricitinib, un fármaco prometedor que ha supuesto una mejora de parámetros clínicos relevantes como es el tiempo de recuperación en enfermos de COVID-19.
4. En cuanto a las dianas basadas en el virus, se distinguen: proteínas estructurales y no estructurales. Dentro de las estructurales, donde más se ha profundizado es en la glicoproteína S y hacia la cual están dirigidos los anticuerpos REGN-COV. En cuanto a las no estructurales, destacan la proteasa 3CLpro y la RdRp, diana hacia la cual se dirige Remdesivir, fármaco ampliamente empleado en la clínica pero que por falta de evidencia, empieza a existir controversia en cuanto a su efectividad en la COVID-19.
5. En relación a las opciones terapéuticas basadas en la respuesta inmune destacan el IFN-1, la infusión de plasma convaleciente de pacientes recuperados del SARS-CoV-2, anticuerpos monoclonales dirigidos a la IL-6, corticosteroides, fármacos anti-IL1 y antimaláricos.
6. De los más de 6000 ensayos clínicos registrados que intentan probar la eficacia y seguridad de numerosos fármacos (novedosos o reutilizados) para tratar la COVID-19, muy pocos han mostrado reducir la mortalidad y mejorar la clínica de esta enfermedad, especialmente en los casos graves y críticos.
7. Hasta la fecha, solo los corticosteroides sistémicos (vía oral o intravenosa) habían mostrado reducir de manera significativa la mortalidad de pacientes graves hospitalizados con COVID-19 (especialmente en aquellos que requirieron soporte respiratorio) en comparación con placebo o tratamiento estándar. Pero recientemente, un cóctel de anticuerpos REGN-COV, diseñado específicamente contra el SARS-CoV-2, redujo el riesgo de muerte al administrarse a pacientes hospitalizados con COVID-19 seronegativos.
8. A pesar de estos resultados, poco numerosos, pero prometedores, aún sigue siendo necesario un mayor desarrollo y avance científico, que proponga tratamientos cada vez más específicos y seguros contra la COVID-19, así como se espera que muchos de los ensayos clínicos que están en marcha reclutando a pacientes, den resultados esperanzadores para afrontar esta pandemia.

## 6 Bibliografía

- Alexpandi R, De Mesquita JF, Pandian SK, Ravi AV. Quinolines-Based SARS-CoV-2 3CLpro and RdRp Inhibitors and Spike-RBD-ACE2 Inhibitor for Drug-Repurposing Against



- COVID-19: An in silico Analysis. *Front Microbiol.* 2020;11(1796):1–15.
- Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2021;74(1):168–84.
  - Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, Giannella M, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:105–11.
  - Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science (80-).* 2020;370:1110–5.
  - Bernd Salzberger, Felix Buder, Benedikt Lampl, Boris Ehrenstein, Florian Hitzenbichler, Thomas Holzmann, Barbara Schmidt FH. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection.* 2021;49:233–9.
  - Bian H, Zheng Z-H, Wei D, Wen A, Zhang Z, Lian J-Q, et al. Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial. *Signal Transduct Target Ther [Internet].* 2021;6(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-021-00603-6>
  - Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(6):2757–65.
  - BMJ. Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. 2021. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000168/>
  - Breining P, Frølund AL, Højen JF, Gunst JD, Staerke NB, Saedder E, et al. Camostat mesylate against SARS-CoV-2 and COVID-19—Rationale, dosing and safety. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;128(2):204–12.
  - 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(194787):1–4.
  - Center for Systems Science and Engineering (CSSE). COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 2021 [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
  - Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA: Información microbiológica acerca de SARS-CoV-2. 2021.
  - Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA: PARÁMETROS EPIDEMIOLÓGICOS [Internet]. 2021. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/>
  - Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA. Transmisión de SARS-CoV-2. 2021.
  - Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA Información clínica COVID-19. 2021.
  - Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Actualización nº 371. [Internet]. 2021. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_223\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_223_COVID-19.pdf)
  - Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020;371:1–6.
  - Chaparro-Mérida N-A, Franco-Lacato A-O. Aspectos clínicos e inmunológicos de la infección por SARS-CoV-2. *Salud UIS.* 2020;52(3):295–309.
  - Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178(104786):1–5.

- Čivljak R, Markotić A, Kuzman I. The third coronavirus epidemic in the third millennium: What's next? *Croat Med J.* 2020;61(1):1–4.
- Comisión de Infecciones y Política Antimicrobiana. Guía PRIOAM (HUVR). PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 26. 2021. Available from: <https://guiaprioam.com/indice/protocolo-de-actuacion-en-urgencias-ante-la-sospecha-de-infeccion-por-el-nuevo-coronavirus-2019-n-cov/>
- Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Ministerio de Sanidad Gobierno de España Instituto de Salud Carlos III. 2021.
- Consejo General de Colegios Farmacéuticos. CORONAVIRUS: COVID-19 Informe técnico [Internet]. Portalfarma. 2020. Available from: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/Informe-tecnico-Coronavirus.pdf>
- Deng Q, Rasool R ur, Russell RM, Natesan R, Asangani IA. Targeting androgen regulation of TMPRSS2 and ACE2 as a therapeutic strategy to combat COVID-19. *iScience.* 2021;24:1–23.
- Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Med Intensiva.* 2021;45(2):104–21.
- Esmaeilzadeh A, Elahi R. Immunobiology and immunotherapy of COVID-19: A clinically updated overview. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2519–43.
- Ficha técnica Kezvara. [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2017. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196001/FT\\_1171196001.html#1-nombre-del-medicamento](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196001/FT_1171196001.html#1-nombre-del-medicamento)
- Ficha técnica Kineret. [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2007 [cited 2021 Jun 23]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102203006/FT\\_102203006.html#5-1-propiedades-farmacodin-micas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102203006/FT_102203006.html#5-1-propiedades-farmacodin-micas)
- Gil C, Ginex T, Maestro I, Nozal V, Barrado-Gil L, Cuesta-Geijo MÁ, et al. COVID-19: Drug Targets and Potential Treatments. *J Med Chem.* 2020;63(21):12359–86.
- Gómez Moriano P. Coronavirus de Wuhan. *Rev del Col Of Vet Badajoz* [Internet]. 2020;18:16–21. Available from: <https://www.colegioveterinariosbadajoz.com/images/Revistas/2020/REVISTA-VETERINARIA-18.pdf>
- Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. COVID-19 en Pediatría : valoración crítica de la evidencia. 2021.
- Gudu T, Stober C, Cope AP, Cheriyan J, Galloway J, Wilkinson IB, et al. Baricitinib set to join the Covid-19 therapeutic arsenal? Vol. 60, *Rheumatology.* 2021. p. 1585–7.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:141–54.
- Hu Z, Lv Y, Xu C, Sun W, Chen W, Peng Z, et al. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients With Non-severe COVID-19 During Pneumonia Progression. *Front Public Heal.* 2020;8(355):1–8.
- International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2020 Release [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates Vladislav coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Clin*

- Immunol. 2021;222(108634):1–12.
- Jin S, Du X, Xu Y, Deng Y, Lu M, Zhao Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020;582(289–303):2–4.
  - Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(372):955–67.
  - Kalil A., Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan VC, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):1–13.
  - Kanimozhi G, Pradhapsingh B, Singh Pawar C, Khan HA, Alrokayan SH, Prasad NR. SARS-CoV-2: Pathogenesis, Molecular Targets and Experimental Models. *Front Pharmacol*. 2021;12(638334):1–18.
  - Kifle ZD, Ayele AG, Enyew EF. Drug Repurposing Approach, Potential Drugs, and Novel Drug Targets for COVID-19 Treatment. *J Environ Public Health*. 2021;2021:1–11.
  - Lim Y, Ng Y, Tam J, Liu D. Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions. *Diseases*. 2016;4(26):2–28.
  - Lopez-Leon Sandra, Wegman-Ostrosky Talia, Perelman Carol, Sepulveda Rosalinda, Rebolledo Paulina, Cuapio Angelica VS. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2021.
  - López-Muñoz F, Guirao Guerra JA. Se estrecha el cerco terapéutico contra la covid-19: autorizado el uso del baricitinib [Internet]. *The conversation*. 2020 [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://theconversation.com/se-estrecha-el-cerco-terapeutico-contra-la-covid-19-autorizado-el-uso-del-baricitinib-150626>
  - López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:55–64.
  - Mei M, Tan X. Current Strategies of Antiviral Drug Discovery for COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2021;8(671263):1–13.
  - Monteil V, Dyczynski M, Lauschke VM, Kwon H, Wirnsberger G, Youhanna S, et al. Human soluble ACE2 improves the effect of remdesivir in SARS-CoV-2 infection. *EMBO Mol Med*. 2021;13:1–15.
  - Napoli C, Benincasa G, Criscuolo C, Faenza M, Liberato C, Rusciano M. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immunol Lett* . 2021;231:28–34.
  - National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline : managing the long-term effects of COVID-19. *NICE Guidelines*. 2020.
  - Nutho B, Mahalapbutr P, Hengphasatporn K, Pattarangoon NC, Simanon N, Shigeta Y, et al. Why are lopinavir and ritonavir effective against the newly emerged coronavirus 2019? Atomistic insights into the inhibitory mechanisms. *Biochemistry*. 2020;59(18):1769–79.
  - Organización Panamericana de la Salud. Glosario sobre brotes y epidemias [Internet]. Organización Mundial de La Salud. 2020. Available from: <https://www.paho.org/es/node/70518>
  - Oroojalian F, Haghbin A, Baradaran B, Hemmat N, Shahbazi MA, Baghi HB, et al. Novel insights into the treatment of SARS-CoV-2 infection: An overview of current clinical trials. *Int J Biol Macromol*. 2020;165(January):18–43.
  - 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):1–13.
  - Qiao J, Li W, Bao J, Wen D, Peng Q, Wang J, et al. The expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and CD147, and proteasa TMPRSS2 in human and mouse brain cell and mouse brain tissues. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;533:867–71.
  - Ramón y Cajal A. LA COVID-19 Y LA PATOLOGÍA: ¿QUÉ SABEMOS? *An Ranm*.

- 2020;137(02):133–9.
- Reina J. Plitidepsin, an inhibitor of the cell elongation factor eEF1a, and molnupiravir an analogue of the ribonucleoside cytidine, two new chemical compounds with intense activity against SARS-CoV-2. *Rev Española Quimioter.* 2021;0–5.
  - Reina J, Fraile P. Características virológicas y diagnóstico del SARS-CoV-2. *Med Balear.* 2020;35(4):62–8.
  - Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020;80:1267–92.
  - Ruiz-bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm* 2020;61(2):63–79.
  - Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021;18(3):754–71.
  - Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4813–24.
  - Shagufta, Ahmad I. The race to treat COVID-19: Potential therapeutic agents for the prevention and treatment of SARS-CoV-2. *Eur J Med Chem.* 2021;213(113157):1–27.
  - Shah RR. Chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19: Perspectives on their failure in repurposing. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(1):17–27.
  - Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Lisa E, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):1–20.
  - Shilts J, Crozier TWM, Greenwood EJD, Lehner PJ, Wright GJ. No evidence for basigin/CD147 as a direct SARS-CoV-2 spike binding receptor. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–10.
  - Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):641–8.
  - Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol.* 2021;93(1):275–99.
  - Sociedad Argentina de Virología. [Internet]. Informe SARS-CoV-2. 2020. Available from: [https://aam.org.ar/src/img\\_up/22032020.0.pdf](https://aam.org.ar/src/img_up/22032020.0.pdf)
  - Sociedad Española de Virología. [Internet]. Publicación Oficial de la Sociedad Española de Virología. Vol. 23. 2020. Available from: <https://sevirologia.es/publicaciones/>
  - Soto GP. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int J Odontostomat.* 2020;14(3):331–7.
  - Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(13):1330–41.
  - Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, Nelson PS, Kantoff PW. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or opportunity for intervention? *Cancer Discov.* 2020;10(6):779–82.
  - Tai W, He L, Xiujuan Z, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:613–20.
  - Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020;11(July):1–13.
  - Trougakos IP, Stamatielopoulou K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. Vol. 28, *Journal of Biomedical Science.* 2021. p. 1–18.
  - Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Reports.* 2020;16(3):434–40.
  - Vocalía Nacional de Analistas Clínicos, Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

ACTUALIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO POR EL LABORATORIO DEL VIRUS SARS-CoV-2, AGENTE DE LA INFECCIÓN COVID-19. 2021.

- 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(3):269–71.
- White KM, Rosales R, Yildiz S, Kehrer T, Miorin L, Moreno E, et al. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science* (80-). 2021;371(6532):926–31.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782–93.
- World Health Organization. Síndrome respiratorio agudo severo (SARS) [Internet]. WHO Executive board 113th session - report by the secretariat. 2004 [cited 2021 Jun 23]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/severe-acute-respiratory-syndrome-\(sars\)-executive-board-113](https://www.who.int/publications/i/item/severe-acute-respiratory-syndrome-(sars)-executive-board-113)
- World Health Organization. MERS Situation Update December 2020 [Internet]. 2020a. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
- World Health Organization. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients [Internet]. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients. 2020 Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. 2021a [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- World Health Organization. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19 [Internet]. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19. 2021b [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- Wu A, March L, Zheng X, Huang J, Wang X, Zhao J, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1686–97.
- Yang Q, Saldi TK, Lasda E, Decker CJ, Paige CL, Muhlrad D, et al. Just 2% of SARS-CoV-2-positive individuals carry 90% of the virus circulating in communities [Internet]. medRxiv. 2021. p. 1–24. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/03/05/2021.03.01.21252250.abstract>
- Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3390–6.
- Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection.* 2021;49(2):199–213.
- Yin Y, Wunderink RG. MERS , SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23:130–7.
- Zhang H, Baker A. Recombinant human ACE2: Acing out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care.* 2017;21(1):4–6.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–90.
- Zhang Y, Tang L V. Overview of Targets and Potential Drugs of SARS-CoV-2 According to the Viral Replication. *J Proteome Res.* 2021;20(1):49–59.