



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA
COVID-19**

**PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF
COVID-19**

Autora: Mercedes Pérez Luengo

GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

Septiembre, 2021

CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Virus y tratamientos antivíricos.....	1
1.2	COVID-19: Generalidades y antecedentes.....	3
1.3	SARS-CoV-2: Estructura, genoma y ciclo viral.....	5
1.3.1	Componentes estructurales del SARS-CoV-2	5
1.3.2	Organización genómica del SARS-CoV-2	8
1.3.3	Ciclo viral del SARS-CoV-2	9
2.	OBJETIVOS Y METODOLOGÍA	10
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
3.1	Inmunoterapia pasiva.....	12
3.2	Inhibidores de la proliferación viral	13
3.2.1	Inhibidores de la unión del virus y la liberación del genoma viral.....	14
3.2.2	Inhibidores del procesamiento de proteínas virales	15
3.2.3	Inhibidores de la replicación viral.....	16
3.2.4	Inhibidores de la síntesis de proteínas virales.....	17
3.3	Potenciadores del sistema inmunitario: interferones	18
3.4	Antiinflamatorios e inmunomoduladores	20
3.4.1	Inhibidores de la IL-1.....	21
3.4.2	Inhibidores de la IL-6.....	22
3.4.3	Inhibidores del TNF- α	22
3.4.4	Inhibidores del IFN- γ	22
3.4.5	Inhibidores de la vía de señalización JAK-STAT.....	23
3.4.6	Antiinflamatorios e inmunomoduladores no específicos.....	23
3.5	Antitrombóticos y anticoagulantes	25
3.6	Otros fármacos implicados en el tratamiento de la COVID-19.....	25
4.	CONCLUSIONES	27
5.	REFERENCIAS	27

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020, carece de tratamiento sintomático que asegure un buen pronóstico en pacientes hospitalizados. El objetivo del presente Trabajo de Fin de Grado fue elaborar una revisión bibliográfica en la que recopilar información actualizada sobre los posibles tratamientos frente a la COVID-19, así como evaluar los diferentes principios activos empleados a lo largo de la pandemia, el correcto momento de administración de cada uno de ellos y los efectos adversos que puedan provocar. La metodología empleada consistió en llevar a cabo una investigación documental sobre los temas de interés y, para ello, se consultaron diversas bases de datos y páginas web. Los resultados expuestos en el trabajo indican que el remdesivir es el único fármaco cuyo uso está autorizado en la Unión Europea, y que se ha solicitado la autorización de comercialización de los inmunomoduladores anakinra, tocilizumab y baricitinib; sin embargo, la eficacia de estos principios activos sigue evaluándose en numerosos ensayos clínicos. En definitiva, la información recopilada hasta el momento es insuficiente y se encuentra sometida a cambios, por lo que la comunidad científica debe continuar trabajando activamente en la búsqueda de un tratamiento efectivo y seguro frente a la COVID-19.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, diana, inhibidor, SARS-CoV-2, sistema inmune, tratamiento.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), declared a pandemic by the World Health Organization on 11 March 2020, lacks symptomatic treatment that ensures a good prognosis to in-patients. The aim of this Final Degree Project was to carry out a literature review in order to compile updated information on potential treatments for COVID-19, as well as to evaluate the different active substances used throughout the pandemic, when they should be administered and the adverse effects they may cause. The methodology used consisted of carrying out a documentary research on the topics of interest and, to do so, various databases and websites were consulted. The results of the study indicate that remdesivir is the only drug authorised for use in the European Union, and that marketing authorisation has been requested for the immunomodulators anakinra, tocilizumab and baricitinib; however, their efficacy is still being evaluated in numerous clinical trials. In short, the data compiled so far is insufficient and subject to change, and the scientific community must remain actively engaged in the search for an effective and safe treatment for COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19, immune system, inhibitor, SARS-CoV-2, target, treatment.

ABREVIATURAS

3CL ^{pro}	Proteasa similar a quimi tripsina	MERS-CoV	Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
AAK1	Proteína quinasa 1 asociada a AP2	M ^{pro}	Proteasa principal
ADE	Potenciación de la infección dependiente de anticuerpos	NFAT	Factor nuclear de células T activadas
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo	Nsp	Proteína no estructural
CoV	Coronavirus	NTD	Dominio N-terminal
COVID-19	Enfermedad por coronavirus de 2019	PAMP	Patrón molecular asociado a patógenos
CP	Plasma de convalecientes	PL ^{pro}	Proteasa similar a papaína
CTD	Dominio C-terminal	PRR	Receptor de reconocimiento de patrones
DMV	Vesículas de doble membrana	RBD	Dominio de unión al receptor
ECA2	Enzima convertidora de angiotensina 2	RdRp	ARN polimerasa dependiente de ARN
eEF1A	Factor eucariótico de elongación de la traducción 1a	RDV	Remdesivir
EMA	Agencia Europea de Medicamentos	RIG-I	Gen inducible por ácido retinoico
ERGIC	Compartimento intermedio retículo endoplasmático-Golgi	RLR	Receptor similar a RIG-I
EUA	Autorización de uso de emergencia	RNP	Ribonucleoproteína
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	RTC	Complejo de replicación/transcripción
FP	Péptido de fusión	SARS-CoV-2	Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos	SDMO	Síndrome de disfunción multiorgánica
HA	Hemaglutinina	SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
HBPM	Heparina de bajo peso molecular	STAT	Transductor de señales y activador de la transcripción
IFN	Interferón	TI	Transcriptasa inversa
IL	Interleucina	TLR	Receptores de tipo Toll
IP-10	Proteína 10 inducible por interferón gamma	TMPRSS2	Proteasa transmembrana de serina 2
IRF	Factor regulador de interferón	TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
ISG	Gen estimulado por interferón	TRS	Secuencia reguladora de transcripción
IVIG	Inmunoglobulina intravenosa	VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
JAK	Janus quinasa	VRS	Virus respiratorio sincitial
mAb	Anticuerpo monoclonal		
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos 1		

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Virus y tratamientos antivíricos

Los virus son microorganismos simples conformados por una cubierta proteica denominada cápside, en cuyo interior presentan ácidos nucleicos (ADN o ARN), que pueden ser tanto monocatenarios como de doble cadena. Determinados virus poseen una envoltura lipoproteica adicional, que puede presentar glicoproteínas víricas antigénicas o fosfolípidos procedentes de la célula hospedadora infectada. Los virus no disponen de un metabolismo propio, por lo que requieren llevar a cabo la infección de una célula hospedadora y hacer uso de su proceso metabólico para poder reproducirse. Prácticamente todos los organismos vivos pueden ser objeto de dicha infección, que será motivo frecuente de enfermedades en animales y seres humanos (Brunton *et al.*, 2019; Ritter *et al.*, 2020).

Son varios los motivos que han dado lugar a un marcado desarrollo de los fármacos antivíricos durante las últimas décadas, entre los que destaca la epidemia causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por otro lado, este desarrollo también ha sido intensificado debido al progreso de la medicina en ciertos aspectos, como son los trasplantes de órganos o la quimioterapia del cáncer, que implican la necesidad de establecer tratamientos eficaces frente a las infecciones víricas en pacientes inmunodeprimidos (Brunton *et al.*, 2019; Lorenzo *et al.*, 2018). El conocimiento del ciclo y la estructura de los virus, así como de la respuesta inmune generada por el huésped tras la infección, han facilitado el establecimiento de numerosos tratamientos antivirales en los últimos años (Ritter *et al.*, 2020).

La mayor parte de los agentes antivíricos actúan frente a un proceso activo de infección, y no ante un virus en estado latente (Lorenzo *et al.*, 2018; Ritter *et al.*, 2020). Se trata de fármacos que, de manera selectiva, inhiben los procesos replicativos específicos del virus, así como la síntesis de proteínas o ácidos nucleicos dirigidas por este último y no por la célula hospedadora, actuando para ello sobre alguna de las diferentes etapas que componen el proceso de infección (Brunton *et al.*, 2019).

La infección comienza con la penetración del virus en la célula a infectar, precedida de un mecanismo de adherencia. Los inhibidores de esta etapa pueden ser tanto agonistas de receptores solubles, como anticuerpos antirreceptores, o inhibidores de la proteína de fusión del virus (Brunton *et al.*, 2019). El maraviroc y la enfuvirtida son fármacos destinados al tratamiento de personas infectadas por VIH, inhibidores de la unión al correceptor y de la fusión del virus VIH-1, respectivamente. Una vez en el interior celular, tiene lugar la liberación del

genoma viral, previa pérdida de la cubierta del virus, que puede ser inhibida tanto por bloqueadores de los conductos iónicos, como por estabilizadores de la cápside. La amantadina y su derivado rimantadina son inhibidores de la proteína M2 del virus influenza A, la cual actúa como canal iónico, induciendo la pérdida de la cubierta viral (Brunton *et al.*, 2019; Lorenzo *et al.*, 2018; Ritter *et al.*, 2020).

El mecanismo de transcripción, replicación y posterior traducción del genoma viral en el interior de la célula hospedadora varía en función del tipo de virus, y se diferencian, por tanto, varias dianas terapéuticas para cada tipo viral.

En virus ADN, el material genético se introduce en el núcleo de la célula, pudiendo incorporarse en el ADN de esta última. La ARN polimerasa de la célula cataliza la transcripción del ADN para formar ARNm, que es traducido en proteínas propias del virus, algunas de las cuales se corresponden con enzimas que sintetizan ADN viral para la formación de nuevos viriones, que, tras el ensamblaje con las proteínas estructurales, son liberados de la célula hospedadora (Brunton *et al.*, 2019; Ritter *et al.*, 2020). El aciclovir y el famciclovir, análogos nucleosídicos de la guanina, inhiben la enzima ADN polimerasa viral (Brunton *et al.*, 2019). Los análogos de nucleótidos cidofovir, adefovir y tenofovir también actúan como finalizadores de la cadena de ADN tras convertirse en sus respectivas formas trifosfato activas (Lorenzo *et al.*, 2018). Por otro lado, el foscarnet inhibe el sitio de unión del pirofosfato de la ADN polimerasa, bloqueando así la liberación del pirofosfato de los trifosfatos desoxinucleótidos y deteniendo la elongación del ADN (Brunton *et al.*, 2019; Lorenzo *et al.*, 2018).

En algunos virus ARN, el propio material genético actúa como ARNm para su posterior traducción; sin embargo, otros virus ARN disponen de enzimas ARN polimerasas que sintetizan ARNm a partir del genoma viral. Posteriormente, las enzimas de la célula hospedadora catalizan la traducción a proteínas virales y la síntesis de ARN viral para dar lugar a nuevos viriones. La ribavirina es un análogo nucleosídico que interfiere con la síntesis de ARNm viral (Ritter *et al.*, 2020).

La traducción a proteínas virales, tanto reguladoras (síntesis temprana) como estructurales (síntesis tardía) puede bloquearse mediante la acción de interferones, oligonucleótidos no codificantes o ribozimas. El oseltamivir y el zanamivir son inhibidores de la neuraminidasa del virus influenza, e impiden la liberación de los viriones generados tras el ensamblaje de las proteínas virales en torno al material genético (Brunton *et al.*, 2019).

Los retrovirus son virus ARN que se incorporan en el ADN de la célula infectada dando

lugar a un provirus, para lo que disponen de la enzima transcriptasa inversa (TI) o ADN polimerasa dependiente de ARN, la cual origina una copia de ADN a partir del ARN viral (Ritter *et al.*, 2020). Tanto la enzima TI, como la integrasa encargada de la integración del ADN viral en el genoma hospedador, son importantes dianas terapéuticas, permitiendo el desarrollo de fármacos generalmente destinados al tratamiento del virus VIH. La lamivudina y la zidovudina son inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, y el efavirenz bloquea el centro activo de la TI. El raltegravir evita la incorporación del material genético del virus VIH-1 en el ADN de la célula hospedadora (Brunton *et al.*, 2019). En el tratamiento de la infección por VIH es habitual combinar varias terapias, entre las que igualmente se incluyen inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir y saquinavir (Lorenzo *et al.*, 2018).

Así mismo, la respuesta inmune desencadenada en el individuo infectado es otra posible diana terapéutica para el desarrollo de fármacos con actividad antivírica indirecta. La inosina paranobex actúa como estimulante de la respuesta inmune del huésped; por otro lado, los interferones inducen la síntesis de proteínas naturales en la célula infectada, las cuales actúan inhibiendo la replicación del virus (Lorenzo *et al.*, 2018; Ritter *et al.*, 2020).

Por último, se han desarrollado tratamientos basados en inmunoglobulinas o anticuerpos monoclonales como palivizumab, dirigido este último al virus respiratorio sincitial (VRS) (Ritter *et al.*, 2020).

1.2 COVID-19: Generalidades y antecedentes

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es originada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El virus apareció por primera vez en diciembre de 2019, en Wuhan (China) y, tras su diseminación, la COVID-19 fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Lam *et al.*, 2020).

La COVID-19 es una enfermedad sistémica que, en humanos, afecta a los sistemas respiratorio y nervioso, así como a la correcta funcionalidad hepática y gastrointestinal. Aproximadamente el 81% de los individuos infectados son asintomáticos o manifiestan síntomas leves, entre los que se incluyen fiebre, tos seca, dolor de cabeza, debilidad, dificultad para respirar, dolor de garganta, disgeusia, falta de apetito, congestión nasal y diarrea. El 14% de las personas contagiadas desarrollan síntomas respiratorios que requieren la administración de oxígeno y, en un 5% adicional, la enfermedad progresa hasta causar insuficiencia respiratoria

hipoxémica y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y, en algunos casos, el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). Los pacientes con mayor riesgo de padecer COVID-19 grave o crítica, son los individuos mayores de 60 años con enfermedades graves preexistentes (Choudhary *et al.*, 2021; Hu *et al.*, 2020). El virus causante de la COVID-19 se propaga a través de las gotas respiratorias producidas por un individuo infectado, ya sea tras estornudar, toser o hablar, o mediante el contacto de las manos contaminadas con la boca, nariz u ojos (Lam *et al.*, 2020; Rajarshi *et al.*, 2021).

El SARS-CoV-2 pertenece al género *Betacoronavirus*, subfamilia *Coronavirinae*, familia *Coronaviridae* y orden Nidovirales (Chen *et al.*, 2020). Los coronavirus (CoV) comprenden los géneros *Alfacoronavirus* y *Betacoronavirus*, patógenos presentes en seres humanos y otros mamíferos, y los géneros *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*, que infectan aves. Los CoV se dirigen comúnmente al aparato respiratorio superior y producen síntomas leves y moderados (Lam *et al.*, 2020). Sin embargo, en las dos últimas décadas han surgido tres grandes brotes ocasionados por *Betacoronavirus* con graves consecuencias. La primera manifestación grave por CoV en humanos tuvo lugar a finales del año 2002, cuando el virus SARS-CoV ocasionó el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), con una tasa de letalidad del 9,6%. En 2012 estalló un nuevo brote, originado en este caso por el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que provocó la muerte del 36% de los infectados. En el año 2020, la tasa de letalidad de la COVID-19 fue del 3,4%, ligeramente inferior a las anteriores; no obstante, muestra mayor transmisibilidad debido a la evolución de la proteína spike (S), encargada de mediar la adhesión viral a la membrana celular del huésped (Choudhary *et al.*, 2021; Hokello *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2020; Rajarshi *et al.*, 2021).

El SARS-CoV y el MERS-CoV tienen origen zoonótico, pues surgieron en murciélagos y, mientras que el primero de ellos se transmite a humanos a través de civetas, MERS-CoV lo hace utilizando los dromedarios como huésped intermediario. En la actualidad, se sigue investigando el origen de la COVID-19, de manera que los estudios realizados hasta el momento lo sitúan en los murciélagos, que actúan asimismo como reservorio del SARS-CoV-2. Los coronavirus de murciélago RaTG13 y RmYN02, también pertenecientes al subgénero *Sarbecovirus*, se identificaron como posibles precursores evolutivos del SARS-CoV-2, pues presentan una similitud entre secuencias del 96,2% y 93,3% respectivamente (Hokello *et al.*, 2020). De manera general, la parte del genoma viral de los coronavirus de murciélago que difiere del SARS-CoV-2 identificado en humanos, se corresponde con los aminoácidos constituyentes de la proteína S. Por un lado, el dominio de unión al receptor (RBD) en la

proteína S es el segmento más variable del genoma de SARS-CoV-2, y seis aminoácidos del RBD son esenciales para el reconocimiento de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) humana, lo que sugiere que la evolución ha favorecido la especificidad del virus frente a la ECA2 de las superficies celulares de humanos. Por otra parte, el SARS-CoV-2 presenta un sitio de escisión polibásico (RRAR) en la unión de las subunidades S1 y S2 de la proteína S, lo que permite la escisión por furina y otras proteasas, proceso requerido para que tenga lugar la fusión del virus con la membrana celular. La evolución de la proteína S de SARS-CoV-2 ha podido tener lugar tanto por selección natural en el animal huésped previa a la transferencia zoonótica, como por selección natural en humanos tras la transferencia zoonótica (Andersen *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2020).

1.3 SARS-CoV-2: Estructura, genoma y ciclo viral

El SARS-CoV-2 cuenta con una serie de proteínas esenciales para su supervivencia y patogénesis, algunas de las cuales son estudiadas como posibles dianas terapéuticas. Por lo tanto, es necesario conocer los componentes estructurales y el genoma del virus, así como su ciclo viral, a fin de profundizar sobre los tratamientos terapéuticos dirigidos a la COVID-19.

1.3.1 Componentes estructurales del SARS-CoV-2

Los CoV son virus con envoltura en cuyo interior se encuentra el ARN genómico, protegido con las estructuras cap 5' y cola poli(A), que permiten la traducción directa tras la infección de la célula huésped. El SARS-CoV-2 presenta cuatro proteínas estructurales: proteína spike (S), proteína de envoltura (E), proteína de nucleocápside (N) y proteína de membrana (M) (Al-Qaaneh *et al.*, 2021) (**Figura 1**). La proteína S es responsable de la entrada del virus en las células hospedadoras, mientras que las proteínas E, N y M participan en la síntesis de ARN y en el ensamblaje viral (Liu *et al.*, 2021).

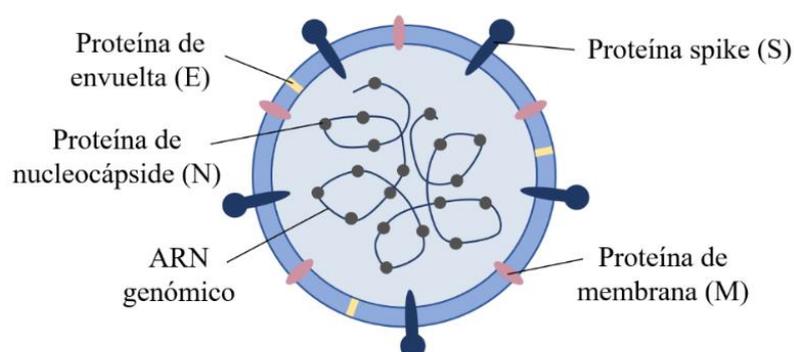


Figura 1. Representación de la organización estructural del SARS-CoV-2. Imagen de elaboración propia. Fuente: Asselah *et al.*, 2021.

Proteína S

La proteína S es una glicoproteína de fusión de clase I que interviene en la unión del virus a una variedad de receptores de la superficie celular. En humanos, la proteína S media, principalmente, el reconocimiento de la ECA2, así como la posterior fusión entre la superficie de la célula huésped y el virus (Sun *et al.*, 2021).

La glucoproteína S forma homotrómeros que sobresalen de la superficie vírica, de manera que cada protómero se compone de las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 presenta el dominio N-terminal (NTD) y el dominio C-terminal (CTD), siendo este último el responsable de la unión de la proteína S al receptor de la ECA2, por lo que también se denomina dominio de unión al receptor (RBD); mientras que el NTD reconoce receptores alternativos, lo que permite la infección de tejidos cuyas células no presentan ECA2. La subunidad S2 media la fusión del virus con la membrana de la célula huésped (**Figura 2**).

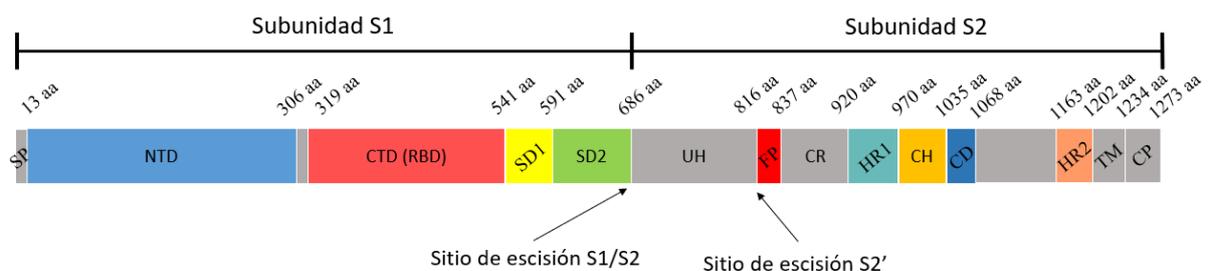


Figura 2. Representación de la organización de los dominios de la proteína spike (S). Abreviaturas: aa, aminoácido; CD, dominio central; CP, región citoplasmática; CR, región conectora; CTD, dominio C-terminal; FP, péptido de fusión; HR1, repetición heptada 1; HR2, repetición heptada 2; NTD, dominio N-terminal; RBD, dominio de unión al receptor; SD1, subdominio 1; SD2, subdominio 2; TM, región transmembrana; UH, hélice aguas arriba. Imagen de elaboración propia. Fuentes: Peng *et al.*, 2021 y Sun *et al.*, 2021.

La entrada del SARS-CoV-2 en las células está regulada por la proteína S, de manera que el RBD únicamente es competente para unirse a la ECA2 si adopta una conformación abierta. Tras esta primera interacción, la furina y otras proteasas celulares llevan a cabo un corte proteolítico en el sitio de escisión S1/S2 de la proteína. Seguidamente, tiene lugar otro evento de proteólisis, durante el cual la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2), y otras como las catepsinas B y L, exponen el péptido de fusión (FP) y modifican la conformación del segmento S2 actuando sobre el sitio de escisión S2' (**Figura 2**). Finalmente, los dominios FP de cada protómero que forma un homotrómero, se fusionan con la membrana de la célula huésped, dando lugar a la endocitosis del virión, y a la posterior fusión de la envoltura viral y la membrana endosomal, liberando así el material genético del virus en el citoplasma celular. En un número reducido de infecciones, la envoltura viral se fusiona directamente con la

membrana plasmática una vez interaccionan el RBD y la ECA2, tras lo cual se libera el genoma vírico en el citoplasma (Antony y Vijayan, 2021; Arya *et al.*, 2021; Evans y Liu, 2021; Fuentes-Prior, 2021; Peng *et al.*, 2021; Z. Chen *et al.*, 2021).

Proteína N

La proteína N se encuentra asociada al ARN genómico viral formando un complejo de ribonucleoproteína (RNP), integrando así la nucleocápside helicoidal del CoV. Así mismo, interviene en la transcripción y la replicación viral, e interacciona con las otras proteínas estructurales durante el ensamblaje de los viriones a fin de encapsular el genoma viral. Además, promueve el desarrollo de la respuesta inmunitaria en el cuerpo humano.

La proteína de nucleocápside se compone de tres dominios. El dominio N-terminal (NTD) es responsable de la unión entre la proteína y el extremo 3' del genoma viral a través de atracciones de carácter electrostático. El dominio C-terminal (CTD) desencadena la oligomerización de la proteína, mecanismo esencial para el posterior empaquetamiento del ARN genómico en la cápside viral. Así mismo, existe un conector intermedio rico en los aminoácidos serina y arginina, directamente implicado en las modificaciones postraduccionales que sufre la proteína N, entre las que destacan las fosforilaciones, que provocan cambios en la estructura de la proteína y, con ello, el incremento de la afinidad del CTD por el genoma viral (Arya *et al.*, 2021; Kaur *et al.*, 2021; Z. Chen *et al.*, 2021).

Proteína M

La proteína M, proteína estructural más abundante, es una proteína transmembrana conformada por 222 aminoácidos y tres dominios principales: el ectodominio C-terminal, el dominio N-terminal, que está localizado en el retículo endoplasmático, y tres hélices transmembrana que separan ambos dominios terminales.

Del mismo modo que la proteína N, la proteína de membrana participa en el ensamblaje de los viriones en la célula huésped, para lo cual interacciona con la RNP y la proteína S, generando así una señal que da inicio al empaquetamiento del genoma viral (Arya *et al.*, 2021; Choudhary *et al.*, 2021; Kadam *et al.*, 2021).

Proteína E

La proteína E aumenta su expresión durante la replicación del virus, sin embargo, es una proteína de membrana poco abundante que interviene en el ensamblaje y gemación de los

viriones. Forma canales iónicos selectivos de cationes en el retículo endoplasmático, los cuales son permeables a los iones calcio y median el proceso de liberación de los viriones (Choudhary *et al.*, 2021; Kadam *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2021; Z. Chen *et al.*, 2021).

1.3.2 Organización genómica del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario de sentido positivo. El ARN genómico (ARNg) del virus presenta cerca de 30kb y comprende 14 marcos de lectura abiertos (ORFs) (**Figura 3**).

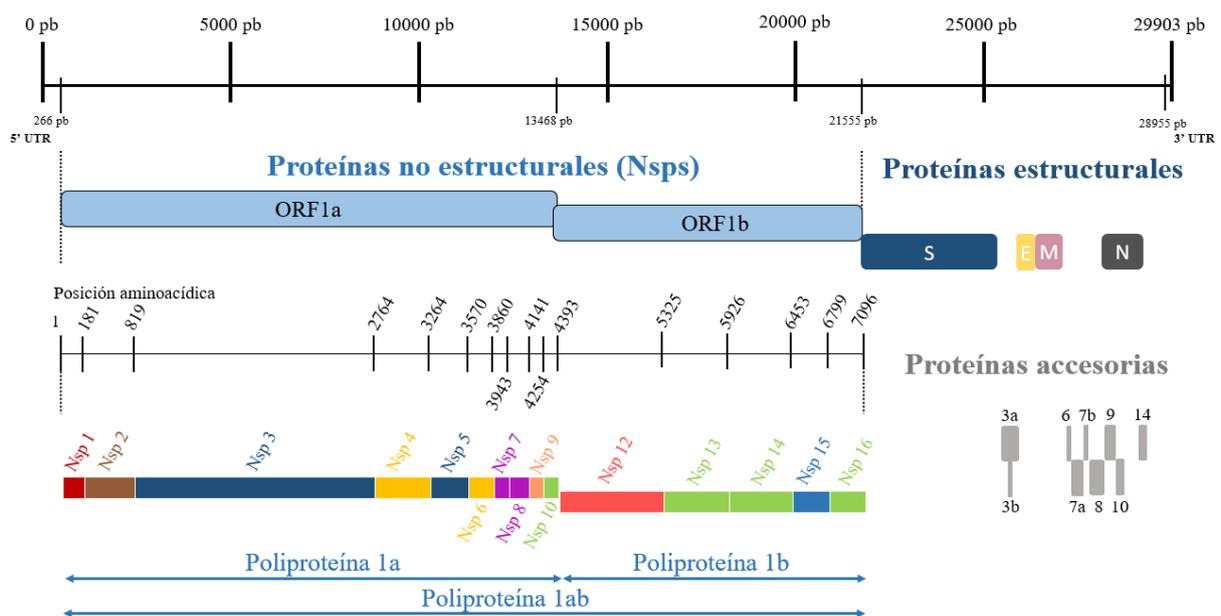


Figura 3. Representación de la organización genómica del SARS-CoV-2. El ARN genómico (ARNg) de SARS-CoV-2 codifica proteínas no estructurales (Nsps), proteínas estructurales y proteínas accesorias, todas ellas representadas en su región codificante correspondiente. Imagen de elaboración propia. Fuentes: Arya *et al.*, 2021 y Asselah *et al.*, 2021.

Los ORF1a y ORF1b ocupan aproximadamente dos tercios del genoma y se superponen debido a un desplazamiento del marco ribosómico -1, se traducen en las poliproteínas pp1a y pp1b, respectivamente. El virus presenta dos tipos de proteasas virales: proteasa similar a papaína (PL^{pro}), también denominada proteasa principal (M^{pro}), y proteasa similar a quimiotripsina ($3CL^{pro}$), las cuales procesan las poliproteínas pp1a y pp1b, dando lugar a 16 proteínas no estructurales (Nsps) (Nsp1-Nsp16) implicadas en la replicación y transcripción virales. La parte restante del genoma se compone de los ORFs codificantes de las proteínas estructurales spike (S), de envoltura (E), de membrana (M) y de nucleocápside (N). Por otro lado, en el mismo último tercio del genoma e intercalados entre los genes estructurales, se localizan los ORFs que dan lugar a las proteínas accesorias del virus, algunos de los cuales se encuentran superpuestos a los ORFs estructurales (Arya *et al.*, 2021; Choudhary *et al.*, 2021;

Hu *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2021) (**Figura 3**).

El genoma del SARS-CoV-2 comparte una identidad de secuencia del 79% con SARS-CoV y un 50% con MERS (Hu *et al.*, 2020). Las proteínas no estructurales son las más conservadas en el nuevo *Betacoronavirus*, mientras que la región codificante de las proteínas estructurales presenta una menor identidad de secuencia con respecto a otros CoV (Chen *et al.*, 2020). En términos generales, las proteínas S y Nsp3, así como los ORF3 y ORF8, presentan las regiones del genoma de evolución más rápida en los *Betacoronavirus* (Mohammad *et al.*, 2020).

1.3.3 Ciclo viral del SARS-CoV-2

Los eventos que tienen lugar durante el ciclo viral del SARS-CoV-2, así como los componentes que participan en él, se consideran importantes dianas sobre las cuales desarrollar fármacos frente a la COVID-19. Los principales objetivos terapéuticos son la proteína S, las enzimas proteolíticas virales y la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) (Al-Qaaneh *et al.*, 2021).

El inicio de la patogénesis requiere la co-expresión del receptor celular ECA2 y la TMPRSS2, y además se ve favorecido por la presencia de furina, por lo que el virus presenta mayor tasa de multiplicación en el tejido pulmonar (Kadam *et al.*, 2021). Una vez el genoma viral se encuentra en el citoplasma de la célula huésped, las proteasas virales M^{pro} y 3CL^{pro} actúan sobre las poliproteínas pp1a y pp1b, dando lugar a las proteínas no estructurales, esenciales para que tenga lugar la replicación del virus (Sun *et al.*, 2021). Las Nsps forman el complejo de replicación/transcripción (RTC) en vesículas de doble membrana (DMV), que incluyen enzimas de procesamiento, modificación y corrección de ARN.

La unidad de replicación y transcripción del RTC está formada por la RdRp (Nsp12) y los cofactores Nsp7 y Nsp8 y, a partir del ARNg, sintetiza copias de ARN de sentido negativo, que sirven como molde para la síntesis del ARNg de sentido positivo que conformará los nuevos viriones. Por otro lado, a partir de la transcripción discontinua de la región del genoma codificante de las proteínas estructurales y las proteínas accesorias, el RTC origina ARN subgenómicos (ARNsg), para lo que se establecen interacciones de secuencias reguladoras de transcripción (TRS) complementarias del ARN de cadena negativa creciente y el ARNg de cadena positiva. La posterior traducción de los ARNsg da lugar a las proteínas estructurales y accesorias del virus. Mientras que la proteína N se asocia con el ARNg a fin de conformar el complejo RNP, las proteínas S, M y E se dirigen al retículo endoplasmático rugoso.

Posteriormente, tanto el complejo RNP como las proteínas S, M y E se ensamblan y conforman nuevos viriones que maduran en el compartimento intermedio retículo endoplasmático-Golgi (ERGIC), para ser finalmente liberados por exocitosis, tras lo cual infectan otras células y conducen así a la progresión de la enfermedad. Los eventos que tienen lugar, partiendo del reconocimiento de la célula huésped por parte del virus hasta la liberación del nuevo virión, se indican en los pasos 1 a 12 (Chen *et al.*, 2020; Frediansyah *et al.*, 2021b; V'kovski *et al.*, 2021) (**Figura 4**).

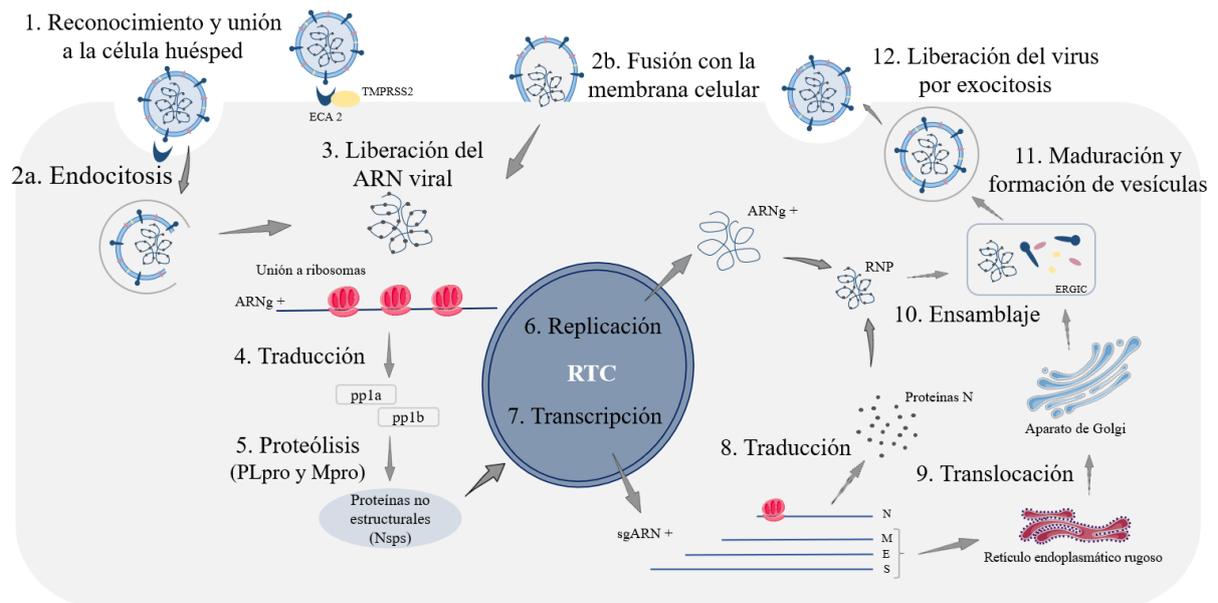


Figura 4. Representación del ciclo viral del SARS-CoV-2. Imagen de elaboración propia. Fuentes: Arya *et al.*, 2021; Asselah *et al.*, 2021; Faheem *et al.*, 2020 y Frediansyah *et al.*, 2021a.

2. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El objetivo general del trabajo es elaborar una revisión bibliográfica sobre los posibles tratamientos farmacológicos frente a la COVID-19. Como objetivos específicos, se plantea el estudio de las principales opciones terapéuticas disponibles para la práctica clínica, además de la recopilación de información sobre los ensayos clínicos ya puestos en marcha a fin de evaluar los nuevos tratamientos propuestos, el estudio de las interacciones que puedan darse entre diferentes fármacos, y el análisis del correcto momento de administración de cada fármaco, así como los pacientes a los que deba administrarse.

La metodología empleada para responder a los objetivos planteados consistió en llevar a cabo una investigación documental a fin de recopilar información ya existente sobre los temas de interés. Las bases de datos consultadas han sido PubMed, ScienceDirect, Medline, SciELO, Web of Science, SpringerOpen, Wiley y Scopus, además de DigitalCSIC.es, ClinicalTrials.gov

y otras páginas web de interés como la perteneciente a la Agencia Europea de Medicamentos. Por otro lado, se han empleado artículos publicados en revistas científicas consultadas habitualmente por la autora, como *Nature* y *The New England Journal of Medicine (NJEM)*. Finalmente, se han revisado las últimas ediciones disponibles de los libros de temática farmacológica Goodman & Gilman, Rang and Dale's y Velázquez.

Las palabras clave empleadas en la investigación han sido: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemia, tratamiento farmacológico, prevención, inhibidor, dianas y tormenta de citoquinas. En inglés: COVID-19, SARS-CoV-2, *pandemic*, *pharmacological treatment*, *prevention*, *inhibitor*, *targets* y *cytokine storm*. La mayor parte de las búsquedas se han llevado a cabo combinando dichos términos.

Entre los criterios de inclusión empleados a fin de seleccionar la información utilizada para la presente revisión bibliográfica, destaca la elección de los artículos publicados más recientemente en el momento de la búsqueda y siempre posteriores a la fecha de inicio de la pandemia. Toda la información consultada está en castellano e inglés, de manera que uno de los principales criterios de exclusión es el idioma del texto. Por otro lado, se ha descartado la información que no se ajusta al contenido requerido en esta investigación documental.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La **tabla 1** muestra el número de artículos, direcciones web y libros de texto encontrados, así como el número de ejemplares seleccionados una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 1. Ejemplares encontrados y seleccionados durante la investigación documental en las diferentes bases de datos, revistas científicas, páginas web y libros de texto.

	Número de ejemplares encontrados	Número de ejemplares seleccionados
PubMed	41	21
ScienceDirect	32	14
Medline	6	0
SciELO	12	2
Web of Science	3	0
SpringerOpen	5	1
Wiley	4	2
Scopus	6	0
Revistas consultadas habitualmente por la autora	26	6
Páginas web de interés	6	6
Libros de texto	3	3
	144	55

La infección por SARS-CoV-2 ha supuesto un desafío para la ciencia a nivel mundial, ya que, a pesar de que son muchos los métodos terapéuticos propuestos frente a la COVID-19 a fin de complementar el plan de vacunación o tratar a personas a las que no es posible vacunar, la mayor parte de estos se encuentran en fase de desarrollo o han sido descartados tras observar una baja eficacia y/o importantes efectos adversos.

A continuación, se presentan las importantes dianas terapéuticas en las que se está trabajando en la actualidad, así como los tratamientos que están obteniendo un mayor soporte científico durante la fase preclínica y en los diferentes ensayos clínicos. Se indican además los fármacos que se encuentran en revisión continua por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y los principios activos cuyas solicitudes de autorización de comercialización están siendo evaluadas. Así mismo, se trata el fármaco ya autorizado por la EMA para su uso como tratamiento frente a la COVID-19 en la Unión Europea.

3.1 Inmunoterapia pasiva

La inmunoterapia pasiva consiste en la administración de anticuerpos dirigidos a combatir una enfermedad que el individuo a tratar es susceptible de padecer. Al igual que en otras muchas terapias planteadas para tratar la COVID-19, el momento de aplicación de la inmunoterapia pasiva es de especial importancia, pues esta carecerán de eficacia si no se aplica a pacientes en una determinada fase de la enfermedad (Ordovás *et al.*, 2021).

Terapia con inmunoglobulina intravenosa (IVIG)

La terapia con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) ha sido empleada desde hace años para prevenir y tratar enfermedades infecciosas como el SARS y el MERS, ya que presenta efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (B. Chen *et al.*, 2021). Los preparados se componen de anticuerpos humanos de tipo IgG obtenidos de personas sanas que han padecido previamente la enfermedad o que han sido vacunados frente a esta.

Debido a su acción inmunomoduladora, el tratamiento con IVIG podría ser beneficioso en aquellos pacientes que manifiestan una fase tardía de COVID-19 con una respuesta inflamatoria exagerada; sin embargo, hasta el momento los ensayos clínicos no han mostrado beneficios de esta terapia en fases avanzadas de la enfermedad (Dowarah *et al.*, 2021; Ordovás *et al.*, 2021; *ClinicalTrials.gov*, Identificador: NCT04500067).

Terapia con plasma de convalecientes (CP)

La terapia con plasma de convalecientes (CP) se basa en el empleo de plasma procedente

de pacientes ya recuperados de la enfermedad a tratar. El plasma debe presentar anticuerpos neutralizantes frente al virus causante de la enfermedad, de manera que estos se unen a proteínas virales responsables de la interacción con la célula huésped, bloqueando así la entrada del virus, razón por la cual esta terapia se ha estudiado principalmente como tratamiento profiláctico o durante las fases iniciales de la enfermedad.

El CP se compone de una mezcla de anticuerpos con diferente afinidad, por lo que podría ofrecer protección frente a distintas variantes del virus. Sin embargo, se ha observado que la presencia de anticuerpos no específicos puede desarrollar mecanismos de potenciación de la infección por anticuerpos (ADE) o reacciones alérgicas a la transfusión (Hu *et al.*, 2020; Simabuco *et al.*, 2020; Ordovás *et al.*, 2021; Tian *et al.*, 2021).

Terapia con anticuerpos monoclonales (mAb)

Los anticuerpos monoclonales (mAb) desarrollados para combatir la COVID-19 actúan neutralizando la proteína S del SARS-CoV-2, bloqueando así la entrada viral. Los mAb pueden ser modificados *in vitro* a fin de obtener anticuerpos específicos con mayor afinidad y mejoradas propiedades farmacocinéticas.

En la actualidad, están en desarrollo numerosos mAb dirigidos a residuos conservados de la proteína S, pues utilizando como diana las regiones de la proteína que presentan mayor tasa de mutación, como es el RBD, se incrementa el riesgo de aparición de mutantes que no responden al tratamiento. Tanto la administración temprana de bamlanivimab (LY-CoV55), como de etesevimab (LY3832479), ha demostrado reducir el riesgo de hospitalización de los pacientes. Por otro lado, regdanvimab y sotrovimab se encuentran también en revisión continua a fin de acelerar su evaluación.

Así mismo, se está estudiando la eficacia de combinaciones de mAb que reconocen diferentes epítomos de la proteína S. A este respecto, destaca el tratamiento con REGN-CoV2, formado por los anticuerpos casirivimab y imdevimab, combinación que recibió la autorización de uso de emergencia (EUA) en Estados Unidos (Ordovás *et al.*, 2021; Su *et al.*, 2021; Z. Chen *et al.*, 2021; *European Medicines Agency*, sin fecha).

3.2 Inhibidores de la proliferación viral

Muchas de las terapias antivíricas propuestas para tratar la COVID-19 están ideadas para inhibir diferentes etapas del ciclo viral del SARS-CoV-2.

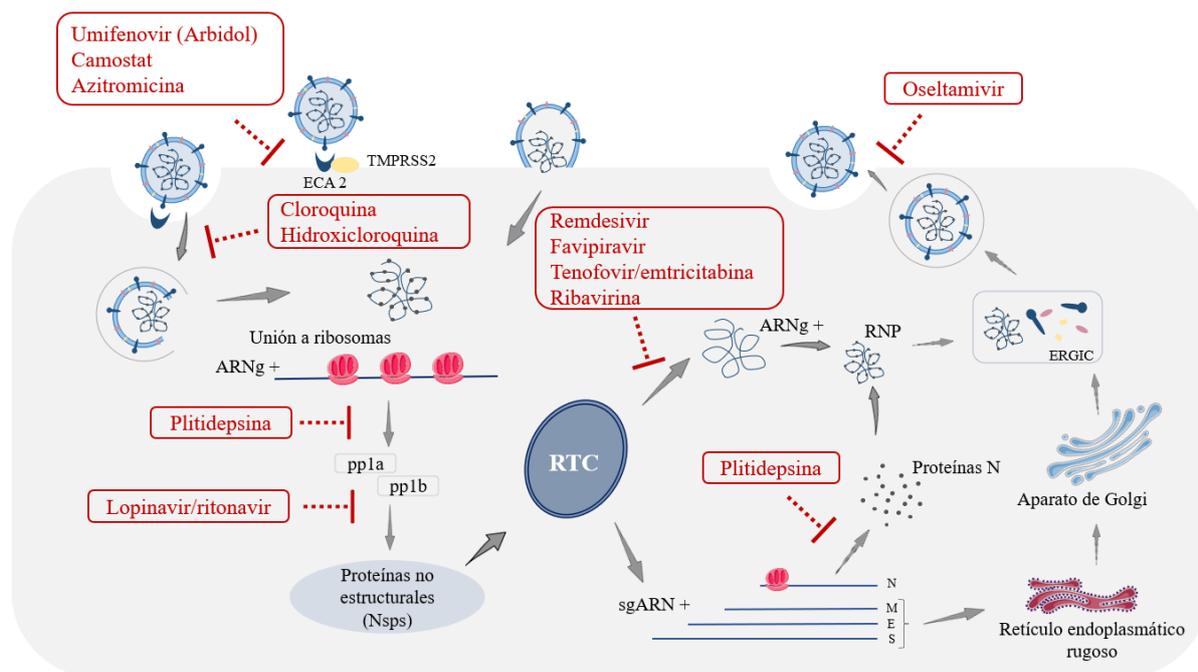


Figura 5. Representación del ciclo viral del SARS-CoV-2 y las dianas terapéuticas de los fármacos inhibidores la proliferación viral. Imagen de elaboración propia. Fuentes: Arya *et al.*, 2021; Asselah *et al.*; 2021, Dowarah *et al.*, 2021 y Papapanou *et al.*, 2021.

3.2.1 Inhibidores de la unión del virus y la liberación del genoma viral

Umifenovir (Arbidol)

El umifenovir, cuyo nombre comercial es Arbidol, está autorizado en Rusia y China para tratar y prevenir la influenza y otras infecciones virales respiratorias agudas. Actúa bloqueando la fusión de la envoltura viral y la posterior endocitosis, para lo cual estabiliza la conformación de pre-fusión de la proteína hemaglutinina (HA) del virus de la influenza. Debido a la semejanza entre la proteína HA y la proteína S del SARS-CoV-2, se está estudiando la estabilización de la forma de pre-fusión de la proteína S por umifenovir con objeto de inhibir la fusión de la membrana del SARS-CoV-2 y la célula huésped.

Los pacientes tratados con umifenovir no han mostrado importantes mejoras, de manera que continúan llevándose a cabo ensayos clínicos con Arbidol como monoterapia y combinado además con otros fármacos, como lopinavir y ritonavir (Hu *et al.*, 2020; Simabuco *et al.*, 2020; Dowarah *et al.*, 2021; Ordovás *et al.*, 2021; Su *et al.*, 2021).

Camostat

El mesilato de camostat, al igual que el mesilato de nafamostat y el clorhidrato de bromhexina, inhibe la actividad de la TMPRSS2, y con ello la entrada del SARS-CoV-2 en la célula huésped (Hu *et al.*, 2020; Su *et al.*, 2021).

La efectividad y seguridad del tratamiento con camostat se está evaluando en numerosos ensayos clínicos en fase III (*ClinicalTrials.gov*, Identificadores: NCT04608266 y NCT04730206).

Azitromicina

La azitromicina es un antibiótico macrólido de amplio espectro administrado, tanto por vía oral como por vía intravenosa, para tratar varias enfermedades bacterianas desarrolladas en el tracto respiratorio.

Actúa bloqueando la interacción entre la proteína S y el receptor celular ECA2. Así mismo, la azitromicina incrementa el pH lisosómico alterando el proceso de endocitosis y la acción de las catepsinas y furinas, lo que dificulta el proceso de fusión. La azitromicina posee además efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, que se deben, principalmente, a su unión al receptor IFNAR y la potenciación de la señalización generada por el IFN tipo I (Bagheri *et al.*, 2021) (**Figura 7**).

El tratamiento con azitromicina y otros antibióticos puede ser de especial interés en aquellos individuos que padecen COVID-19 y que presentan una sobreinfección pulmonar de carácter bacteriano. Sin embargo, y a pesar de los efectos antivírico e inmunomodulador demostrados en cultivos *in vitro*, no se han observado beneficios derivados de la administración de azitromicina (Choudhary y Sharma, 2020; Dowarah *et al.*, 2021; Ordovás *et al.*, 2021).

3.2.2 Inhibidores del procesamiento de proteínas virales

Lopinavir/ritonavir (Kaletra)

Al igual que los anteriores, el lopinavir y el ritonavir son fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su readaptación, ya que anteriormente han demostrado ser útiles para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) bajo el nombre comercial de Kaletra (B. Chen *et al.*, 2021).

El lopinavir es un inhibidor de la proteasa viral M^{pro}, mientras que el ritonavir inhibe el citocromo P450 con objeto de aumentar la concentración plasmática del lopinavir, fármaco con una baja biodisponibilidad (Ordovás *et al.*, 2021). La administración conjunta de ambos fármacos requiere de más investigación, pues hasta el momento no se dispone de suficientes evidencias sobre su eficacia (Banerjee *et al.*, 2021). Sin embargo, ensayos clínicos recientes muestran mejoras en pacientes tratados con lopinavir y ritonavir combinado con otros fármacos como ribavirina y el inmunomodulador interferón beta 1b (Hu *et al.*, 2020; Dowarah *et al.*,

2021; Ordovás *et al.*, 2021). Por otro lado, la combinación de lopinavir y ritonavir con el fármaco oseltamivir da lugar a una mayor afinidad por la proteína M^{pro} del SARS-CoV-2 (Banerjee *et al.*, 2021).

3.2.3 Inhibidores de la replicación viral

Remdesivir (RDV)

El remdesivir (RDV), con nombre comercial Veklury, es el único fármaco cuyo uso está autorizado en la Unión Europea (*European Medicines Agency*, sin fecha). Fue inicialmente aprobado para el tratamiento del ébola, y ha mostrado actividad antivírica frente al MERS-CoV y al SARS-CoV, así como frente a otros CoV menos reconocidos.

El RDV es un profármaco que da lugar a la forma farmacéutica activa conocida como GS-441524 (**Figura 6**), análogo nucleotídico que, mediante su incorporación a las cadenas de ARN virales nacientes, provoca la terminación prematura de la replicación viral (Frediansyah *et al.*, 2021a; Ordovás *et al.*, 2021).

Los resultados obtenidos en la primera fase del ensayo clínico multicéntrico *Solidarity* indican que el tratamiento con Remdesivir no reduce la mortalidad ni el tiempo de hospitalización en los pacientes que padecen COVID-19 (Consortium, 2020). Actualmente, numerosos ensayos clínicos internacionales en fase III continúan evaluando la eficacia y seguridad del remdesivir (*ClinicalTrials.gov*, Identificador: NCT04292899).

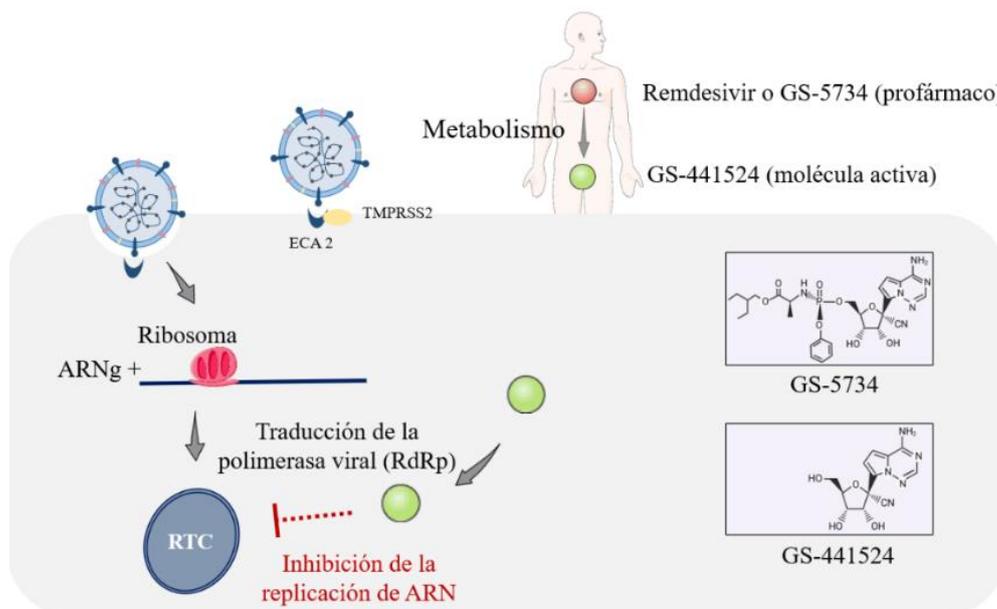


Figura 6. Representación del mecanismo de acción y la estructura del remdesivir (GS-5734) y su forma activa (GS-441524). Imagen de elaboración propia. Fuente: Frediansyah *et al.*, 2021a.

Favipiravir

El favipiravir es un análogo nucleotídico de purina con actividad antivírica que ha permitido tratar graves enfermedades infecciosas como el ébola, la fiebre de Lassa y la rabia. Se administra como profármaco, de manera que sufre una fosforilación en el interior de la célula huésped dando lugar al favipiravir ribosil trifosfato activo, el cual impide la actividad de la RdRp y, con ello, detiene la replicación viral.

Los últimos estudios asocian el uso de favipiravir con una disminución de la carga viral y de los síntomas de la COVID-19 (Dowarah *et al.*, 2021; Ordovás *et al.*, 2021).

Tenofovir/emtricitabina

El tenofovir y la emtricitabina, análogos nucleosídicos, actúan inhibiendo la RdRp. Al igual que ocurre con el favipiravir, los últimos ensayos clínicos muestran beneficios de la administración conjunta de ambos fármacos en las etapas tempranas de la COVID-19 (Ordovás *et al.*, 2021).

Ribavirina

La ribavirina es un análogo nucleosídico de guanosina con actividad antivírica de amplio espectro. Su mecanismo de acción no se comprende en su totalidad, por lo que se han propuesto varios mecanismos a fin de justificar la actividad antivírica que presenta. Por una parte, la ribavirina puede actuar como análogo nucleosídico sobre la RdRp inhibiendo la replicación viral, y puede promover además la mutagénesis del genoma viral. Así mismo, se plantea la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa como mecanismo de acción indirecto de la ribavirina. Finalmente, la terapia con ribavirina ofrece efectos inmunomoduladores.

Este fármaco se ha utilizado, principalmente, en combinación con otros, pues hasta el momento no existen ensayos clínicos que demuestren la utilidad de la ribavirina aplicada como monoterapia (Liu *et al.*, 2021; Ordovás *et al.*, 2021).

3.2.4 Inhibidores de la síntesis de proteínas virales

Plitidepsina

La plitidepsina es un depsipéptido cíclico autorizado en Australia para tratar cánceres hematológicos y, principalmente, el mieloma múltiple refractario. Por otro lado, se ha demostrado que inhibe las infecciones originadas por diversos virus, entre los que se encuentra

el SARS-CoV-2. Tanto el efecto antitumoral, como el efecto antivírico, se deben a que la plitidepsina inhibe las diferentes isoformas del factor eucariótico de elongación de la traducción 1A (eEF1A) y, por tanto, impide la traducción de las proteínas y la proliferación viral.

Debido a que el eEF1A está localizado en el interior celular y, por tanto, la plitidepsina es un fármaco dirigido al huésped, su perfil de seguridad está ampliamente estudiado. Así mismo, los últimos estudios indican que la plitidepsina puede mantener su actividad antivírica contra nuevas cepas del SARS-CoV-2, pues su diana terapéutica no se vería alterada por las posibles modificaciones del genoma viral.

Actualmente, numerosos ensayos clínicos están demostrando su eficacia contra la COVID-19, observándose una reducción notable de la carga viral y de los síntomas derivados de la infección. La combinación de plitidepsina y dexametasona también está siendo evaluada (Papapanou *et al.*, 2021; White *et al.*, 2021).

3.3 Potenciadores del sistema inmunitario: interferones

Los interferones (IFNs) son citoquinas que, una vez el virus se introduce en la célula huésped, inducen la respuesta antiviral innata y establecen una importante primera línea de defensa frente a la infección por SARS-CoV-2.

La producción de IFNs se desencadena tras el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), entre los que destacan los receptores de tipo Toll (TLRs) 3, 7 y 8, y los receptores similares a RIG-1 (RLRs). Tras el reconocimiento del material genético viral, tiene lugar la producción de IFNs y citoquinas pro-inflamatorias a través del complejo proteico NF- κ B y los factores reguladores de interferón (IRFs) 3 y 7 (**figura 7A**).

Los IFN tipo I y tipo III secretados actúan a nivel autocrino y paracrino activando los genes estimulados por IFN (ISGs) a través de la vía de señalización JAK-STAT, lo que proporciona una respuesta antiviral dirigida a las diferentes etapas del ciclo de replicación viral. Para ello, los IFNs tipo I, y en concreto los IFNs- α/β , son reconocidos por el receptor IFNAR; por otro lado, los IFNs tipo III (IFN- λ) se unen al receptor IFNLR. Tales reconocimientos ocasionan la inducción de la Janus quinasa 1 (JAK1) y la tirosina quinasa 2 (TYK2), lo que provoca la fosforilación de los transductores de señales y activadores de la transcripción 1 y 2 (STAT1 y STAT2). Posteriormente, STAT1 y STAT2 se ensamblan con IRF9, dando lugar a un complejo que, en el interior del núcleo, induce la transcripción de los ISGs (**figura 7B**). Así mismo, los IFNs estimulan la sobreexpresión de PRRs, inducen la apoptosis de células

infectadas y modulan la respuesta inmune adaptativa.

Los receptores IFNAR se encuentran en la mayoría de las células, por lo que los IFNs tipo I ejercen una protección viral inicial y sistémica. Sin embargo, los receptores IFNLR están localizados en células epiteliales y neutrófilos, así como células dendríticas, macrófagos y células B, lo que indica que los IFNs tipo III dan lugar a una respuesta inmune más especializada y localizada en el tracto respiratorio superior y que, por tanto, los IFNs- λ ejercen su acción antiviral una vez que el virus ha alcanzado los alvéolos pulmonares.

El SARS-CoV-2 pueden alterar la respuesta inmune innata a través de diversos mecanismos, entre los que destaca la replicación en el interior de DMVs, lo que impide el reconocimiento del material genético viral por parte de los PRRs. Además, varias proteínas no estructurales, entre las que se encuentran las Nsps 9, 10, 13 y 15, actúan inhibiendo diferentes puntos de la vía de señalización responsable de la secreción de IFNs (**Figura 7A**).

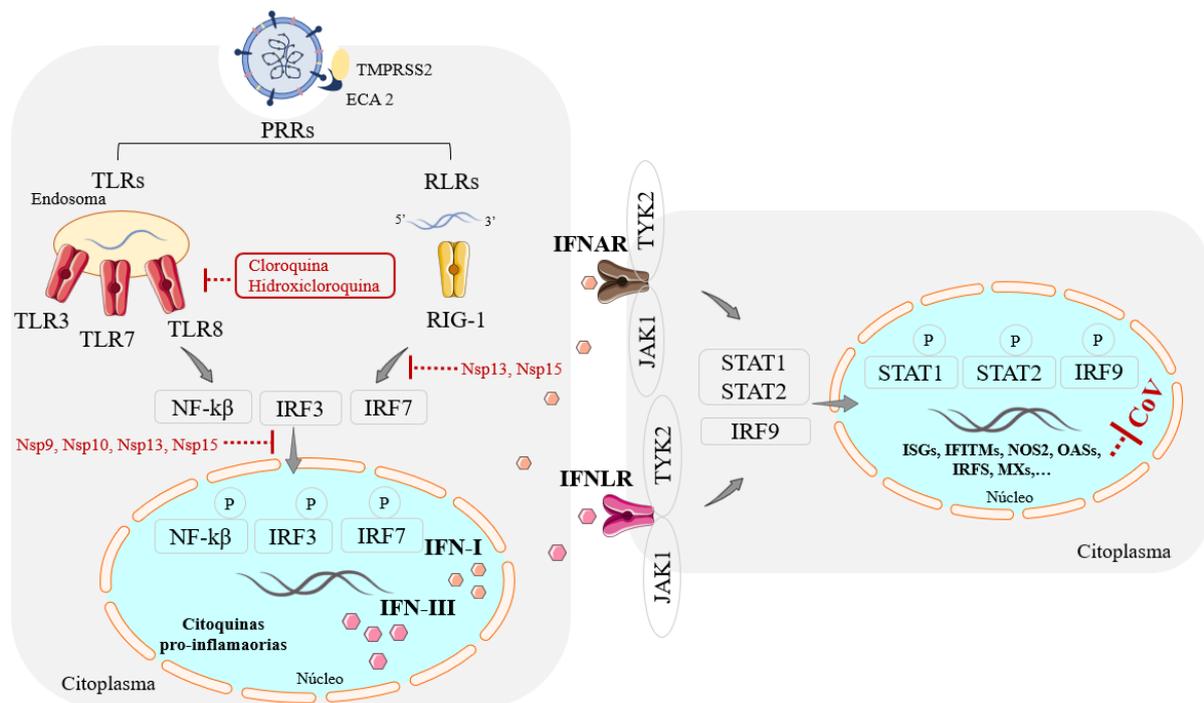


Figura 7. Representación del proceso de síntesis de interferones y del punto de inhibición de la cloroquina y la hidroxicloroquina (posteriormente explicado) (A), junto a la subsiguiente inducción de la vía de señalización JAK-STAT (B). Imagen de elaboración propia. Fuentes: Bagheri *et al.*, 2021 y Bakadia *et al.*, 2021.

Los pacientes con COVID-19 presentan una expresión de IFNs tipo I y III muy disminuida respecto a la desarrollada en otras infecciones por CoV, por lo que la respuesta inmune ejercida por los ISGs es limitada y la progresión de la enfermedad se ve favorecida. Por lo tanto, la administración temprana de IFN- α/β e IFN- λ en pacientes infectados puede contribuir a reducir la diseminación viral sistémica (IFN tipo I) y local (IFN tipo III).

Se ha dado especial importancia a la administración de IFN- α combinado con Ribavirina, pues este último estimula la vía de señalización JAK-STAT activada por el IFN- α . Así mismo, está siendo investigado el tratamiento con IFN- α 2b en monoterapia y administrado con Arbidol o con Kaletra. De igual manera, la administración subcutánea e inhalada de IFN- β parece favorecer la recuperación clínica de los pacientes; no obstante, el ensayo clínico *Solidarity* evidenció que el tratamiento con IFN- β 1a carece de efectos positivos sobre los pacientes con COVID-19 (*ClinicalTrials.gov*, Identificador: NCT04315948; Consortium, 2020). Los últimos estudios indican que la administración de IFN tipo I puede inducir efectos proinflamatorios a nivel sistémico y perjudicar al paciente, por lo que se requieren nuevos ensayos clínicos y un mayor conocimiento sobre los efectos de la administración exógena de IFNs con el objetivo de incluir el tratamiento en la práctica clínica habitual (Bagheri *et al.*, 2021; Bakadia *et al.*, 2021; Boechat *et al.*, 2021; Haji Abdolvahab *et al.*, 2021; Ordovás *et al.*, 2021).

3.4 Antiinflamatorios e inmunomoduladores

Los pacientes graves de COVID-19 generalmente sufren el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), así como el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), afecciones que se ven potenciadas por una hiperinflamación sistémica denominada “tormenta de citoquinas”. La tormenta de citoquinas es un trastorno de desregulación inmunitaria caracterizado por una elevada secreción de citoquinas pro-inflamatorias y la hiperactivación de las células inmunitarias (Fajgenbaum y June, 2020).

La secreción disminuida de IFNs tipo I y tipo III durante la etapa inicial de la infección, conduce a una excesiva activación inmune en fases posteriores. Las células dendríticas, los macrófagos, las células NK y los monocitos reconocen las partículas virales y secretan interleucina (IL)-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las principales citoquinas pro-inflamatorias que inducen una respuesta inmune aguda. La IL-6 estimula las células T que, a través del IFN- γ , activan macrófagos y células NK a fin de promover la eliminación del virus. Por otro lado, la presentación de antígenos estimula la secreción de IL-2 y, al mismo tiempo, la expresión del receptor de IL-2 (IL-2R), de manera que la interacción entre la IL-2 y su receptor provoca el crecimiento y diferenciación de células citotóxicas específicas frente al antígeno (**Figura 8**). La tormenta de citoquinas se caracteriza además por la presencia de elevados niveles de IL-4, IL-7 e IL-10, también directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad (Kim *et al.*, 2021; Luo *et al.*, 2020).

La sobreexpresión de quimiocinas, entre las que destacan la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la proteína 10 inducible por interferón gamma (IP-10), da lugar a una infiltración masiva de linfocitos y monocitos en múltiples órganos y, como consecuencia, el deterioro a nivel pulmonar, hepático y renal, además de linfopenia grave y un alto riesgo de infecciones bacterianas secundarias (Boechat *et al.*, 2021; Fajgenbaum y June, 2020; Hu *et al.*, 2021; Toor *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2020).

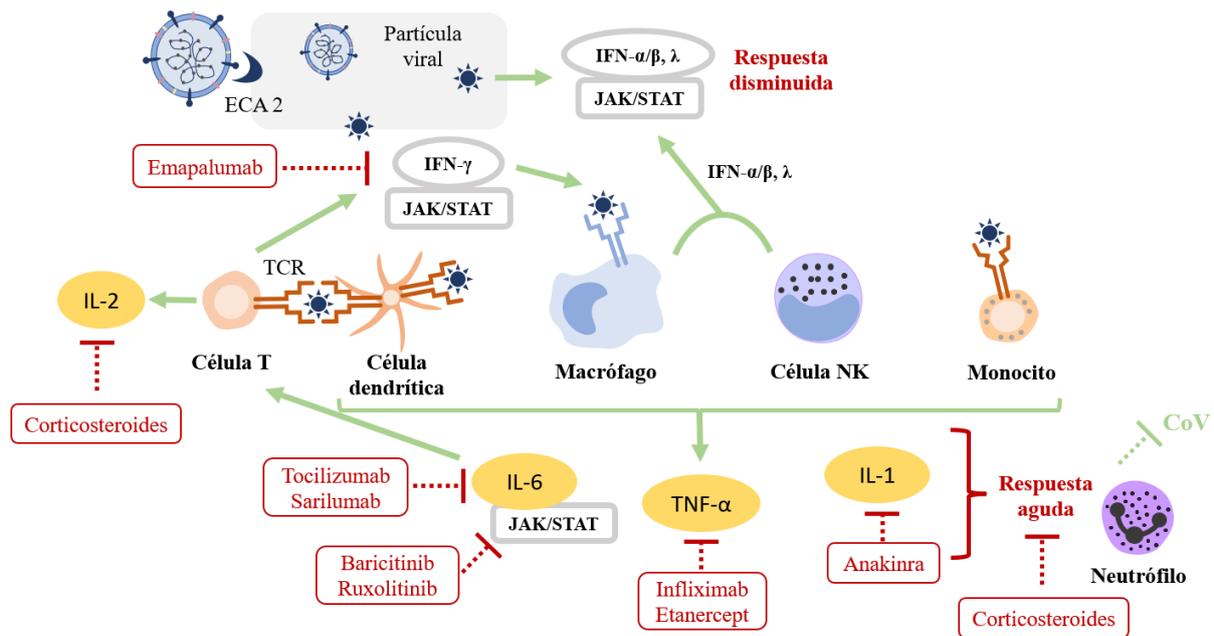


Figura 8. Representación de los eventos más relevantes que tienen lugar durante el desarrollo de la tormenta de citoquinas. Se incluyen los fármacos dirigidos a las principales dianas terapéuticas. Imagen de elaboración propia. Fuentes: Kim *et al.*, 2021 y Widjaja *et al.*, 2021.

3.4.1 Inhibidores de la IL-1

Anakinra

La anakinra pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inmunosupresores inhibidores de la IL-1. Actúa inhibiendo las citoquinas pro-inflamatorias IL-1α e IL-1β, y reduciendo con ello los niveles de IL-6 circulante. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de numerosas enfermedades del sistema inmunológico y, los últimos ensayos clínicos, indican que la anakinra mejora la función respiratoria en pacientes con COVID-19 grave (Hu *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2020).

Este principio activo está autorizado en la Unión Europea bajo el nombre comercial de Kineret para el tratamiento de la artritis reumatoide y, a día de hoy, la EMA está evaluando la solicitud de autorización de comercialización del Kineret para el tratamiento de la COVID-19 (European Medicines Agency, sin fecha).

3.4.2 Inhibidores de la IL-6

Tocilizumab y sarilumab

El tocilizumab y el sarilumab son agentes inmunosupresores inhibidores de la IL-6. La IL-6 es inducida por infección y da lugar a reacciones agudas durante las que promueve la producción de diversas proteínas y estimula la diferenciación de células T y B. En pacientes con COVID-19 avanzado, la IL-6 se encuentra significativamente elevada y está estrechamente relacionada con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de requerir ventilación mecánica.

El tocilizumab, anticuerpo monoclonal anti-IL-6R, está autorizado en la Unión Europea bajo el nombre comercial de RoActemra como tratamiento frente a diversas enfermedades reumáticas (Kim *et al.*, 2021; Luo *et al.*, 2020). Actualmente, la EMA está evaluando la solicitud de autorización de comercialización de RoActemra para tratar la COVID-19 avanzada pues, tanto el tocilizumab como el sarilumab, han demostrado reducir significativamente el riesgo de muerte en pacientes graves en los grandes ensayos clínicos *Recovery* y *REMAP-CAP* (*ClinicalTrials.gov*, Identificadores: NCT04381936 y NCT02735707; *European Medicines Agency*, sin fecha).

3.4.3 Inhibidores del TNF- α

Infliximab y etanercept

El infliximab y el etanercept pertenecen al grupo farmacoterapéutico de los inmunosupresores inhibidores del TNF- α . El TNF- α es una citoquina producida mayoritariamente por macrófagos activados durante la fase de inflamación aguda y, debido a su importancia durante la tormenta de citoquinas, la inhibición de TNF- α por parte de los principios activos infliximab y etanercept resulta de especial interés (Kim *et al.*, 2021). Recientemente, se ha puesto en marcha la siguiente fase del ensayo *Solidarity*, denominado *Solidarity PLUS*, durante el cual se evaluará la eficacia y seguridad del infliximab en un total de 52 países (*World Health Organization*, sin fecha).

3.4.4 Inhibidores del IFN- γ

Emapalumab

El emapalumab es un agente inmunomodulador inhibidor del IFN- γ . El IFN- γ , secretado por varias células inmunitarias, entre las que destacan los macrófagos, las células NK y las células T, activa las principales células efectoras del sistema inmunitario, por lo que tiene un papel importante en la denominada tormenta de citoquinas.

El emapalumab, anticuerpo monoclonal anti-IFN- γ , fue aprobado por la FDA en 2008 para tratar la linfocitosis hemofagocítica (HLH) primaria, caracterizada por una acumulación de macrófagos y células T en los órganos afectados (Kim *et al.*, 2021). Actualmente, se desconocen los resultados de los ensayos clínicos puestos en marcha a fin de estudiar la eficacia de emapalumab frente al control de la tormenta de citoquinas originada en pacientes con COVID-19 avanzada (*ClinicalTrials.gov*, Identificador: NCT04324021).

3.4.5 Inhibidores de la vía de señalización JAK-STAT

Algunas de las citoquinas implicadas en el desarrollo de COVID-19 grave emplean la vía de señalización JAK-STAT a fin de potenciar la respuesta inmunitaria, por lo que la inhibición de esta señalización es una interesante diana terapéutica para disminuir los daños ocasionados por la tormenta de citoquinas.

Baricitinib y ruxolitinib

El baricitinib y el ruxolitinib, inmunosupresores selectivos autorizados en la Unión Europea como tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, bloquean selectivamente JAK-1 y JAK-2, interrumpiendo la señalización intracelular de diversas citoquinas como IL-2 e IL-6. Por otra parte, actúan bloqueando ciertos reguladores de la endocitosis, como es la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1), impidiendo con ello la entrada del SARS-CoV-2 en las células alveolares (Kim *et al.*, 2021).

Los resultados de los ensayos clínicos apuntan a que el baricitinib podría ser beneficioso en pacientes graves que están siendo tratados con Veklury. En la actualidad, la EMA está evaluando la solicitud de autorización de comercialización del Olumiant, denominación comercial del baricitinib (*World Health Organization*, sin fecha).

Por su parte, el ruxolitinib parece mejorar las condiciones clínicas en pacientes graves, sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos cuyos resultados tengan significación estadística (Luo *et al.*, 2020).

3.4.6 Antiinflamatorios e inmunomoduladores no específicos

Corticoesteroides

Los corticoesteroides, entre los que destaca la hidrocortisona y la dexametasona, pertenecen al grupo de los glucocorticoides con propiedades antiinflamatorias. Han sido empleados durante años para tratar el SDRA, pues inducen la expresión de la proteína kB, la cual inactiva el factor de transcripción nuclear NF-kB dando lugar a un efecto antiinflamatorio.

Los resultados del ensayo clínico *Recovery* indican que la administración de dexametasona en pacientes críticos que padecen la tormenta de citoquinas reduce notablemente la tasa de mortalidad y acorta la estancia hospitalaria, por lo que actualmente se considera parte esencial del tratamiento estándar en pacientes graves (*ClinicalTrials.gov*, Identificador: NCT04381936). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la administración temprana o una elevada dosis de corticoesteroides puede inhibir la respuesta inmune en el paciente, y aumentar con ello la carga viral o el riesgo de infecciones secundarias (Hu *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2020).

Cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ)

La cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ) son fármacos utilizados frente a la malaria y en el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso.

A fin de bloquear el desarrollo de la COVID-19, ambos principios activos alcalinizan los endosomas e interfieren en los pasos dependientes del pH durante la replicación viral. Sin embargo, los resultados derivados de los ensayos clínicos *Recovery* y *Solidarity* determinaron que no aportan beneficio clínico y que, además, afectan al funcionamiento normal de las células huésped (*ClinicalTrials.gov*, Identificadores: NCT04381936 y NCT04315948).

En primer lugar, la CQ y la HCQ reducen la glucosilación de la ECA2 y bloquean por tanto la infección viral (**Figura 5**). Sin embargo, impiden también la correcta actuación de la enzima ECA2, aumentando los niveles de angiotensina II y provocando inflamación, hipertensión y coagulación en el paciente. Adicionalmente, tales fármacos inhiben la respuesta inmune innata, pues regulan negativamente la función antiviral mediada por los TLR, receptores que requieren la acidificación del endosoma en el que están localizados para su correcta señalización (**Figura 7**), lo que incrementa el riesgo de infecciones bacterianas secundarias. Este último efecto adverso se ve también favorecido por la inhibición de la fagocitosis y, por otro lado, las especies reactivas de oxígeno (ROS) derivadas de la fagocitosis no son eliminados correctamente debido a la inhibición de la autofagia por parte de la CQ y la HCQ. Finalmente, también se observan efectos adversos en la respuesta inmune adaptativa, pues se impide la correcta presentación de antígenos (Bakadia *et al.*, 2021; Devarajan y Vaseghi, 2021).

Colchicina

La colchicina, inhibidora del inflammasoma NLRP3, se han utilizado durante años para

el tratamiento de enfermedades reumatológicas y de la gota. El ensayo clínico *Colcorona*, durante el cual la colchicina fue administrada desde el inicio de la infección por SARS-CoV-2, ha demostrado su utilidad en casos de COVID-19 moderado y grave (*ClinicalTrials.gov*, Identificador: NCT04322682; Ordovás *et al.*, 2021).

Ciclosporina

La ciclosporina, principio activo con actividad inmunosupresora, actúa uniéndose a la enzima ciclofilina A e impidiendo por tanto la diseminación viral. Tal unión provoca además el bloqueo de la fosfatasa de calcineurina y, por tanto, inhibe la translocación del factor nuclear de células T activadas (NFAT), necesario para la producción de citoquinas pro-inflamatorias como IL-2, IL-12 y TNF- α (Ordovás *et al.*, 2021).

3.5 Antitrombóticos y anticoagulantes

Un elevado porcentaje de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan alteraciones de coagulación y complicaciones trombóticas. La coagulopatía asociada con la infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por un incremento en la concentración del dímero D, así como del factor von Willebrand y del factor tisular, además de la prolongación del tiempo de protrombina, alteraciones en la fibrinólisis y trombocitopenia. Las complicaciones trombóticas asociadas requieren de la aplicación de tromboprofilaxis en los pacientes muy graves. A fin de establecer la dosis, la duración del tratamiento y el momento de administración de los diferentes anticoagulantes, numerosos estudios se están llevando a cabo, entre los que destacan los ensayos clínicos *Improve* y *Freedom COVID-19*, que están evaluando la eficacia de la enoxaparina y el apixabán, respectivamente (*ClinicalTrials.gov*, Identificadores: NCT04367831 y NCT04512079). Por otro lado, la administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el tratamiento anticoagulante más empleado; si bien, su efectividad ha sido demostrada como profiláctico, mientras que ha dado lugar a resultados desfavorables en pacientes con COVID-19 grave (Napoli *et al.*, 2021).

3.6 Otros fármacos implicados en el tratamiento de la COVID-19

Ivermectina

La ivermectina es un fármaco antiparasitario de amplio espectro utilizado desde los años 70, si bien en los últimos años se ha demostrado su efecto antivírico (Dowarah *et al.*, 2021). Su actividad antivírica se debe a que inhibe el transporte mediado por las importinas α/β , es decir, impide el transporte de proteínas hacia el núcleo y reduce la infección viral (Choudhary y Sharma, 2020). Por otro lado, algunos estudios han demostrado una elevada afinidad de la

ivermectina por las proteasas virales del SARS-CoV-2.

El tratamiento con ivermectina podría ser beneficioso al inicio de la enfermedad, sin embargo, hasta el momento no existen suficientes evidencias para autorizar su uso fuera de los ensayos clínicos. Por otro lado, se están estudiando los beneficios de la administración de ivermectina combinada con doxiciclina, que también presenta elevada afinidad de unión a las proteasas del SARS-CoV-2 (Marak *et al.*, 2021).

Estatinas

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes que además actúan como antiinflamatorios inhibiendo la expresión de la proteína MYD88 y con ello la vía de señalización NF-kB. Algunos estudios indican que la administración de estatinas a pacientes con COVID-19 reducen el riesgo de hiperinflamación, coagulopatía y disfunción endotelial; por el contrario, otros ensayos no han mostrado beneficios del tratamiento con estatinas. A día de hoy, se recomienda que los pacientes con COVID-19 que previamente tomaran estatinas continúen con el tratamiento, pues no se han observado efectos secundarios asociados (Lee *et al.*, 2020).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa y con ello la síntesis de prostaglandinas. En un principio, se planteó la idea de que los AINEs aumentan la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, pues regulan positivamente la expresión de ECA2. Sin embargo, actualmente no existen contraindicaciones para el uso de AINEs como tratamiento sintomático en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Favier Poll *et al.*, 2020).

Antihipertensivos

De igual modo que en el caso de las estatinas y los AINEs, determinados estudios indicaron que algunos tipos de antihipertensivos, como los IECAs y ARA-II, sobreexpresan la ECA2 e incrementan la susceptibilidad a la infección. Actualmente, se conoce que no aumentan el riesgo de infección por SARS-CoV-2, y se ha recomendado que los pacientes con COVID-19 que previamente tomaran IECAs o ARA-II, deben continuar el tratamiento (Loyola da Silva *et al.*, 2021).

Calciferol (vitamina D3 activada)

El calciferol o vitamina D3 activada, cuyos receptores se expresan en todas las células

inmunes, activa la respuesta inmune innata e inhibe la adaptativa, y ejerce por tanto un efecto inmunomodulador que podría beneficiar a los pacientes con el SDRA. Se están estudiando los efectos de la administración de dosis elevadas de calciferol en pacientes graves; si bien hasta el momento no existen suficientes evidencias científicas para recomendar su uso fuera de los ensayos clínicos (Giannini *et al.*, 2021).

4. CONCLUSIONES

Basándonos en los resultados obtenidos durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado, podemos concluir que:

- 1) Actualmente, no existe ningún tratamiento que asegure que un paciente con COVID-19 no pueda desarrollar el SDRA, por lo que la búsqueda de agentes antivíricos y fármacos eficaces y accesibles frente a la COVID-19 continúa siendo una necesidad crítica hoy en día.
- 2) Gran parte de los principios activos cuya acción frente a la COVID-19 ha sido evaluada en los diferentes ensayos clínicos son fármacos ya autorizados previamente para combatir otras enfermedades. De todos los principios activos reutilizados, únicamente el remdesivir ha mostrado eficacia ante la infección por SARS-CoV-2, de manera que no se recomienda el uso generalizado de ningún otro tratamiento.
- 3) Las acciones dirigidas a modular la desregulación inmunitaria que tiene lugar en los casos graves de COVID-19 son realmente importantes para tratar la enfermedad. La anakinra, el tocilizumab y el baricitinib son inmunomoduladores cuya solicitud de autorización de comercialización está siendo evaluada por la EMA.
- 4) El momento de administración de los tratamientos propuestos condiciona la eficacia y seguridad de estos. Determinados fármacos, como los corticoesteroides, deben administrarse únicamente en pacientes hospitalizados con necesidad de suplementación de oxígeno, pues de lo contrario darán lugar a importantes efectos adversos.

Cabe mencionar que las recomendaciones acerca de los tratamientos de la COVID-19 se encuentran sometidas a cambios, pues está teniendo lugar una constante incorporación de nuevos datos científicos, lo que hace que las diferentes propuestas presenten un carácter provisional.

5. REFERENCIAS

Al-Qaaneh, A. M., Alshammari, T., Aldahhan, R., Aldossary, H., Alkhalifah, Z. A. y Borgio, J. F. (2021) "Genome composition and genetic characterization of SARS-CoV-2", *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(3), pp. 1978-1989.

- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. y Garry, R. F. (2020) "The proximal origin of SARS-CoV-2", *Nature Medicine*, 26, pp. 450–452.
- Antony, P. y Vijayan, R. (2021) "Role of SARS-CoV-2 and ACE2 variations in COVID-19", *Biomedical Journal*, 44(3), pp. 235-244.
- Arya, R., Kumari, S., Pandey, B., Mistry, H., Bihani, S. C., Das, A., Prashar, V., Gupta, G. D., Panicker, L. y Kumar, M. (2021) "Structural insights into SARS-CoV-2 proteins", *Journal of Molecular Biology*, 433(2), p. 166725.
- Asselah, T., Durantel, D., Pasmant, E., Lau, G. y Schinazi, R. F. (2021) "COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development", *Journal of Hepatology*, 74(1), pp. 168-184.
- Bagheri, A., Moezzi, S. M. I., Mosaddeghi, P., Nadimi Parashkouhi, S., Fazel Hoseini, S. M., Badakhshan, F. y Negahdaripour, M. (2021) "Interferon-inducer antivirals: Potential candidates to combat COVID-19", *International Immunopharmacology*, 91, p. 107245.
- Bakadia, B. M., He, F., Souho, T., Lamboni, L., Ullah, M. W., Boni, B. O., Ahmed, A. A. Q., Mukole, B. M. y Yang, G. (2021) "Prevention and treatment of COVID-19: Focus on interferons, chloroquine/hydroxychloroquine, azithromycin, and vaccine", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, p. 111008.
- Banerjee, R., Perera, L. y Tillekeratne, L. M. V. (2021) "Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors", *Drug Discovery Today*, 26(3), pp. 804-816.
- Boechat, J. L., Chora, I., Morais, A. y Delgado, L. (2021) "The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives", *Pulmonology*, doi:10.1016/J.PULMOE.2021.03.008.
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R. y Knollmann, B. C. (eds.) (2019) *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13.^a ed. Ciudad de México: McGraw Hill Latinoamérica.
- Chen, B., Liu, M. L. y Huang, C. Z. (2021) "Current diagnostic and therapeutic strategies for COVID-19", *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 11(2), pp. 129-137.
- Chen, Y., Liu, Q. y Guo, D. (2020) "Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis", *Journal of Medical Virology*, 92(4), pp. 418–423.
- Chen, Z., Du, R., Galvan Achi, J. M., Rong, L. y Cui, Q. (2021) "SARS-CoV-2 cell entry and targeted antiviral development", *Acta Pharmaceutica Sinica B*, doi:10.1016/j.apsb.2021.05.007.
- Choudhary, J., Dheeman, S., Sharma, V., Katiyar, P., Karn, S. K., Sarangi, M. K., Chauhan, A. K., Verma, G. y Baliyan, N. (2021) "Insights of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic: a current review", *Biological Procedures Online*, 23(5), pp. 1–22.
- Choudhary, R. y Sharma, A. K. (2020) "Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance", *New Microbes and New Infections*, 35, p. 100684.
- Devarajan, A. y Vaseghi, M. (2021) "Hydroxychloroquine can potentially interfere with immune function in COVID-19 patients: Mechanisms and insights", *Redox Biology*, 38, p. 101810.
- Dowarah, J., Marak, B. N., Chand Singh Yadav, U. y Prakash Singh, V. (2021) "Potential drug development and therapeutic approaches for clinical intervention in COVID-19", *Bioorganic Chemistry*, 144, p. 105016.
- Evans, J. P. y Liu, S.-L. (2021) "Role of host factors in SARS-CoV-2 entry", *Journal of Biological Chemistry*, 297(1), p. 100847.
- Fajgenbaum, D. C. y June, C. H. (2020) "Cytokine Storm", *New England Journal of Medicine*, 383(23), pp. 2255–2273.
- Favier Poll, M., Fuentes, J. G., Neto, A. P., Peláez Rodríguez, R., Grabiél, E., Yero, C. y Martín, Y. J. (2020) "Antinflamatorios no esteroideos utilizados en el tratamiento de la COVID-19, aspectos farmacológicos y toxicológicos", *RETEL*, 63, pp. 40-58.
- Frediansyah, A., Nainu, F., Dhama, K., Mudatsir, M. y Harapan, H. (2021a) "Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review", *Clinical Epidemiology and Global Health*, 9, pp. 123–127.
- Frediansyah, A., Tiwari, R., Sharun, K., Dhama, K. y Harapan, H. (2021b) "Antivirals for COVID-19: A critical

review", *Clinical Epidemiology and Global Health*, 9, pp. 90–98.

Fuentes-Prior, P. (2021) "Priming of SARS-CoV-2 S protein by several membrane-bound serine proteinases could explain enhanced viral infectivity and systemic COVID-19 infection", *Journal of Biological Chemistry*, 296, p. 100135.

Giannini, S., Passeri, G., Tripepi, G., Sella, S., Fusaro, M., Arcidiacono, G., Torres, M. O., Michielin, A., Prandini, T., Baffa, V., Aghi, A., Egan, C. G., Brigo, M., Zaninotto, M., Plebani, M., Vettor, R., Fioretto, P., Rossini, M., Vignali, A., Fabris, F. y Bertoldo, F. (2021) "Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid COVID-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study", *Nutrients*, 13(1), p. 219.

Hokello, J., Sharma, A. L., Shukla, G. C. y Tyagi, M. (2020) "A narrative review on the basic and clinical aspects of the novel SARS-CoV-2, the etiologic agent of COVID-19", *Annals of Translational Medicine*, 8(24), p. 1686.

Hu, B., Guo, H., Zhou, P. y Shi, Z. L. (2020) "Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19", *Nature Reviews Microbiology*, 19, pp. 141-154.

Hu, B., Huang, S. y Yin, L. (2021) "The cytokine storm and COVID-19", *Journal of Medical Virology*, 93(1), pp. 250–256.

Kadam, S. B., Sukhramani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A. y Barvkar, V. T. (2021) "SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights", *Journal of Basic Microbiology*, 61(3), pp. 180-202.

Kaur, M., Sharma, A., Kumar, S., Singh, G. y Barnwal, R. P. (2021) "SARS-CoV-2: Insights into its structural intricacies and functional aspects for drug and vaccine development", *International journal of biological macromolecules*, 179, pp. 45–60.

Kim, J. S., Lee, J. Y., Yang, J. W., Lee, K. H., Effenberger, M., Szpirt, W., Kronbichler, A. y Shin, J. II (2021) "Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19", *Theranostics*, 11(1), p. 316-329.

Lam, S., Lombardi, A. y Ouanounou, A. (2020) "COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments", *European Journal of Pharmacology*, 886, p. 173451.

Lee, K. C. H., Sewa, D. W. y Phua, G. C. (2020) "Potential role of statins in COVID-19", *International Journal of Infectious Diseases*, 96, pp. 615-617.

Liu, X. huan, Zhang, X., Lu, Z. hua, Zhu, Y. shuang y Wang, T. (2021) "Potential molecular targets of nonstructural proteins for the development of antiviral drugs against SARS-CoV-2 infection", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 133, p. 111035.

Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J. C., Lizasoain, I., Moro, M. A. y Portolés, A. (eds.) (2018) *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica*. 19.^a ed. Madrid: Panamericana.

Loyola da Silva, T. C., de Oliveira Villarim, P. V., Mesquita de Goés, A. B., Dantas Marinho, V. R., Marcelino Araújo, N., Costa e Silva, A. L., Meneses Rêgo, A. C. y Araújo-Filho, I. (2021) "Antihypertensives and COVID-19: Literature review", *Research, Society and Development*, 10(6), p. e41510615977.

Luo, W., Li, Y. X., Jiang, L. J., Chen, Q., Wang, T. y Ye, D. W. (2020) "Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19", *Trends in Pharmacological Sciences*, 41(8), pp. 531–543.

Marak, B. N., Dowarah, J., Khiangte, L. y Singh, V. P. (2021) "Step toward repurposing drug discovery for COVID-19 therapeutics through in silico approach", *Drug Development Research*, 82(3), pp. 374–392.

Mohammad, S., Bouchama, A., Mohammad Alharbi, B., Rashid, M., Saleem Khatlani, T., Gaber, N. S. y Malik, S. S. (2020) "SARS-CoV-2 ORF8 and SARS-CoV ORF8ab: Genomic Divergence and Functional Convergence", *Pathogens*, 9(9), p. 677.

Napoli, C., Benincasa, G., Criscuolo, C., Faenza, M., Liberato, C. y Rusciano, M. (2021) "Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment", *Immunology Letters*, 231, p. 28-34.

Ordovás, J. M., Esteban, M., García-Retamero, R., González López Valcárcel, B., Gordaliza, A., Inzitari, M., Jordano, P., Lecuona, I. de, Lechuga, L. M., López de Mántaras, R., Molero, J., Portela, A., Puga, D., Ramasco, J. J., Sánchez-Madrid, F., Valencia, A., Grupo de Trabajo Multidisciplinar (GTM), Alfranca, A., Aspa, F. J., Sanz, J., Galván, J. M., Gómez, C. E. y Montoliu, L. (2021) *Informe del GTM sobre terapéutica actual frente al SARS-CoV-2 / COVID-19*. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/242470> (Accedido: 5 de julio de 2021).

- Papapanou, M., Papoutsis, E., Giannakas, T. y Katsaounou, P. (2021) "Plitidepsin: Mechanisms and Clinical Profile of a Promising Antiviral Agent against COVID-19", *Journal of Personalized Medicine*, 11(7), p. 668.
- Peng, R., Wu, L.-A., Wang, Q., Qi, J. y Gao, G. F. (2021) "Cell entry of SARS-CoV-2", *Trends in Biochemical Sciences*, doi.org/10.1016/j.tibs.2021.06.001.
- Rajarshi, K., Khan, R., Singh, M. K., Ranjan, T., Ray, Sandipan y Ray, Shashikant (2021) "Essential functional molecules associated with SARS-CoV-2 infection: Potential therapeutic targets for COVID-19", *Gene*, 768, p. 145313.
- Ritter, J. M., Flower, R., Henderson, G., Loke, Y. K., MacEWAN, D. y Rang, H. P. (eds.) (2020) *Rang and Dale's. Pharmacology*. 9.^a ed. Edinburgh: Elsevier.
- Science Medicines Health (sin fecha) *European Medicines Agency*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en> (Accedido: 14 de mayo de 2021).
- Simabuco, F. M., Tamura, R. E., Pavan, I. C. B., Morale, M. G. y Ventura, A. M. (2020) "Molecular mechanisms and pharmacological interventions in the replication cycle of human coronaviruses", *Genetics and Molecular Biology*, 44(1), pp. 1–18.
- Su, H., Xu, Y. y Jiang, H. (2021) "Drug Discovery and Development Targeting the Life Cycle of SARS-CoV-2", *Fundamental Research*, 1(2), pp. 151-165.
- Sun, G., Xue, L., He, Q., Zhao, Y., Xu, W. y Wang, Z. (2021) "Structural insights into SARS-CoV-2 infection and therapeutics development", *Stem cell research*, 52, p. 102219.
- Tian, X., Li, C., Wu, Y. y Ying, T. (2021) "Insights into biological therapeutic strategies for COVID-19", *Fundamental Research*, 1(2), pp. 166-178.
- U.S. National Library of Medicine (sin fecha) *ClinicalTrials.gov*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (Accedido: 9 de junio de 2021).
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H. y Thiel, V. (2021) "Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2", *Nature Reviews. Microbiology* 19(3), pp. 155-170.
- White, K. M., Rosales, R., Yildiz, S., Kehrer, T., Miorin, L., Moreno, E., Jangra, S., Uccellini, M. B., Rathnasinghe, R., Coughlan, L., Martinez-Romero, C., Batra, J., Rojc, A., Bouhaddou, M., Fabius, J. M., Obernier, K., Dejoze, M., Guillén, M. J., Losada, A., Avilés, P., Schotsaert, M., Zwaka, T., Vignuzzi, M., Shokat, K. M., Krogan, N. J. y García-Sastre, A. (2021) "Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A", *Science*, 371(6532), pp. 926-931.
- WHO Solidarity Trial Consortium (2020) "Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results", *The New England Journal of Medicine*, 384(6), pp. 497–511.
- World Health Organization (sin fecha) *WHO's Solidarity clinical trial enters a new phase with three new candidate drugs*. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/11-08-2021-who-s-solidarity-clinical-trial-enters-a-new-phase-with-three-new-candidate-drugs> (Accedido: 12 de agosto de 2021).
- Ye, Q., Wang, B. y Mao, J. (2020) "The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19", *Journal of Infection*, 80(6), pp. 607–613.