

**Versión en línea 2500-5006**

**Revista Colombiana de Nefrología**

**Publicación anticipada en línea**

El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores.

Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Jairo González, Ana María González. COVID 19 opciones terapéuticas desde la viro-patogenesis a la evidencia clínica. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl 2).

Recibido: 10.04.20

Aceptado: 15.04.20

Publicado en línea: 15.04.20

COVID 19 opciones terapeuticas desde la viro-patogenesis a la evidencia clinica.

COVID 19. therapeutics options from the viro-pathogenesis to the clinical evidence.

Jairo González <sup>1-6</sup>, Ana María González <sup>7</sup>

1. Internista. Universidad del Cauca.

2. Nefrologo. Universidad del Valle 3. Miembro de número de la Asociación Colombiana de Nefrología. 4. Miembro de número de la Sociedad Latinoamericana de Nefrologia e Hipertensión Arterial. 5. Miembro de Numero de la Asociación Colombiana de Medicina Interna. 6. Director Médico Nefrovalle S.A.S. 7. Estudiante admitida becada para inicio de estudios en facultad de medicina Universidad ICESI Cali-Valle segundo semestre de 2020.

**KEY WORDS:** SARS-COV-2, COVID 19, SPIKE PROTEIN, CHLOROQUINE, REMDESIVIR, CONVELESENT PLASMA, VACCINES

## **RESUMEN**

Cada vez sabemos mas sobre este enemigo mortal de la familia de los Betacoronavirus, llamado inicialmente 19 n CoV causante de la COVID 19 (Coronavirus infectious disease por su sigla en Inglés), hoy clasificado SARS-COV-2, porque es responsable de producir el SARS (síndrome respiratorio agudo severo, de sus siglas en inglés) y que comparte una fuerte homología de secuencia con el SARS-CoV su primo hermano causante de la epidemia de 2003 del SARS, ambos capaces de diseminarse rápidamente, en particular este y causar un gran caos mundial como ha sucedido con esta pandemia.

Con base en estudios previos de focalización en el SARS-CoV, y también en el virus causante del MERS (Síndrome respiratorio del Oriente Medio, de sus siglas en inglés); y con el conocimiento que se tiene actualmente sobre el SARS-CoV-2 exploraremos algunas opciones terapéuticas para el manejo de la infección por este virus complejo y con capacidad letal, mencionando algunos aspectos de relevancia patogénica <sup>1,2,3,4,5</sup>.

Enfatizaremos en las posibles alternativas de manejo desde la fisiopatología y patogénesis hasta la evidencia actualmente disponible. Exploraremos el uso probable de ECA2 recombinante, algunas moléculas experimentales, revisaremos los antimaláricos (Cloroquina e Hidroxicloroquina), Esteroides, Azitromicina, antivirales específicos como Remdesivir, Lopinavir/ritonavir, biológicos como Tocilizumab, anticuerpos monoclonales antivirales, y haremos énfasis en la trasfusión de plasma de convalescentes desde el principio de inmunización pasiva, de gran utilidad <sup>9</sup>.

**PALABRAS CLAVE:** SARS-COV-2, COVID 19, PROTEINAS DE ESPIGA (SPIKE), CLOROQUINA, REMDESIVIR, PLASMA CONVELESCIENTE, VACUNAS.

## **ABSTRAC**

We know more and more about this deadly enemy of the Betacoronavirus family, initially called 19 n CoV that causes COVID 19 (Coronavirus infectious disease), today classified SARS-COV-2, because it is responsible for producing SARS (severe acute respiratory syndrome), It shares a strong sequence homology with SARS-CoV, its cousin that caused the 2003 SARS epidemic, both capable of spreading rapidly, particularly this one and causing great global chaos as has happened with this pandemic. Based on previous studies targeting SARS-CoV, and also on the virus that

causes MERS (Middle East Respiratory Syndrome); and with the current knowledge about SARS-CoV-2, we will explore some therapeutic options for the management of infection by this complex and lethal virus, mentioning some aspects of pathogenic relevance <sup>1,2,3,4,5</sup>.

We will emphasize possible management alternatives from the pathophysiology and pathogenesis to the evidence currently available. We will explore the probable use of ECA2 recombinant, some experimental molecules, we will review some of the antimalarials (Chloroquine and Hydroxychloroquine), Steroids, Azithromycin, specific antivirals such as Remdesivir, Lopinavir / ritonavir, biologics such as Tocilizumab, monoclonal antiviral antibodies, and we will emphasize transfusion of convalescent plasma from the passive immunization principle, very useful.

## **INTRODUCCION**

El coronavirus 2019-SARS COV-2 es un nuevo virus causante de infección de humanos cuyo brote se originó en un mercado de mariscos de la ciudad de Wuhan en China pero que por su alta contagiosidad se convirtió en una pandemia. Hasta el 7 de abril de 2020, ha habido más de 1.500.000 casos diagnosticados y cerca de 95.000 muertes confirmadas en el mundo. Rápidamente se descubrió su genoma y se conoce su patogénesis, aunque no absolutamente <sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

Si bien este conocimiento, y los previos adquiridos de sus primos causantes de SARS de 2003 y del MERS (Middle East Respiratory Syndrome) de 2012, como también del flavivirus del Ebola, ha permitido generar varias propuestas de tratamiento, en la actualidad no hay muchas opciones disponibles con suficiente nivel de evidencia o poder epidemiológico para recomendarlos como únicos y altamente eficaces <sup>8,9</sup>. Cada

vez aprendemos más acerca de los fenómenos patogénicos que están involucrados en la morbilidad y mortalidad de este virus.

Gracias a los investigadores la disponibilidad de la secuencia del genoma del virus, su estructura morfológica, e interacción del patógeno con el huésped definitivo, así como su similitud con del CoV causante del SARS responsable de la epidemia de 2003 se han podido lograr importantes avances en la investigación para estrategias de contención de salud pública y avanzar firmemente en la terapéutica hacia la sublimación de la enfermedad <sup>9,11,12,13</sup>.

Sin duda alguna es esencial desarrollar vacunas, moléculas pequeñas y terapias biológicas para combatir específicamente al virus.

Se han escrito más de 600 artículos con ensayos clínicos, algunos con buenos resultados, sin embargo aun la evidencia es insuficiente, tal como la concebimos ahora. Los centros clínicos y de investigación se han unido de manera conjunta para elaborar ensayos controlados con medicamentos que pueden mostrar utilidad desde la fisiopatología, patogénesis, y desde los estudios in vitro.

Adelante revisaremos algunas posibles alternativas terapéuticas, describiendo inicialmente aspectos de la viropatogénesis, y el desarrollo de terapias y finalmente resumiremos las opciones terapéuticas basados en hechos clínico-farmacológicos.

## **VIRO-PATOGENESIS E INTERACCIONES VIRUS-HUESPED Y TRATAMIENTOS POSIBLES DIRIGIDOS CONTRA EL PATOGENO**

El SARS-CoV-2 comparte una identidad de secuencia de genoma del 82% con el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo del 2003 y más del 90% de identidad de secuencia de codificación en varias enzimas esenciales. Algunos

investigadores piensan que lo que hemos aprendido de varios estudios sobre el manejo del SARS-CoV y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) puede usarse directamente para ayudarnos a tratar la COVID 19 (Coronavirus Infectious Disease 19) <sup>6,11,12,13</sup>. EL SARS CoV utiliza proteínas de pico o SPIKE que están unidas a la estructura lipídica de su pared, para ligarse a un receptor de la superficie de la célula huésped y lograr la entrada a la misma (Figura 1), de la misma forma el SARS- Cov-2 <sup>10,11,12,13</sup>.

Para el desarrollo de la COVID 19, este receptor es la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) <sup>14,16</sup>.

Después de la entrada del virus en la célula huésped, libera su RNA genómico positivo por su orientación semihelicoidal en el sentido del giro de las manecillas del reloj, el cual se une directamente al ribosoma del huésped para la transducción de dos poliproteínas coterminales grandes que son procesadas por proteólisis en componentes para empaquetar nuevos viriones.

Dos proteasas que participan en este proceso de proteólisis son: la proteinasa principal del coronavirus (3CLpro) y la proteasa tipo papaína (PLpro). Para replicar el genoma de RNA, el CoV-2 codifica una replicasa que es una RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp). Estas cuatro proteínas son esenciales para el patógeno, en su replicación y la producción de enfermedad <sup>9,13,19</sup>.

Actualmente, la terapéutica está dirigida entre otras a la proteína de Spike, RdRp, 3CLpro y PLpro para posibles tratamientos de la COVID 19, en lo específicamente relacionado con el patógeno <sup>19</sup>.

Como hasta ahora se sabe poco sobre la virulencia de este virus, también discutiremos las interacciones entre la proteína de pico y la ECA2 que podrían desafiar la visión actual de que SARS-CoV-2 es menos virulento que el SARS-CoV debido a interacciones más débiles entre el pico y el ECA2, sin embargo su capacidad de contagio puede ser altamente mayor, de allí su peligrosidad <sup>7,8,9,11</sup>.

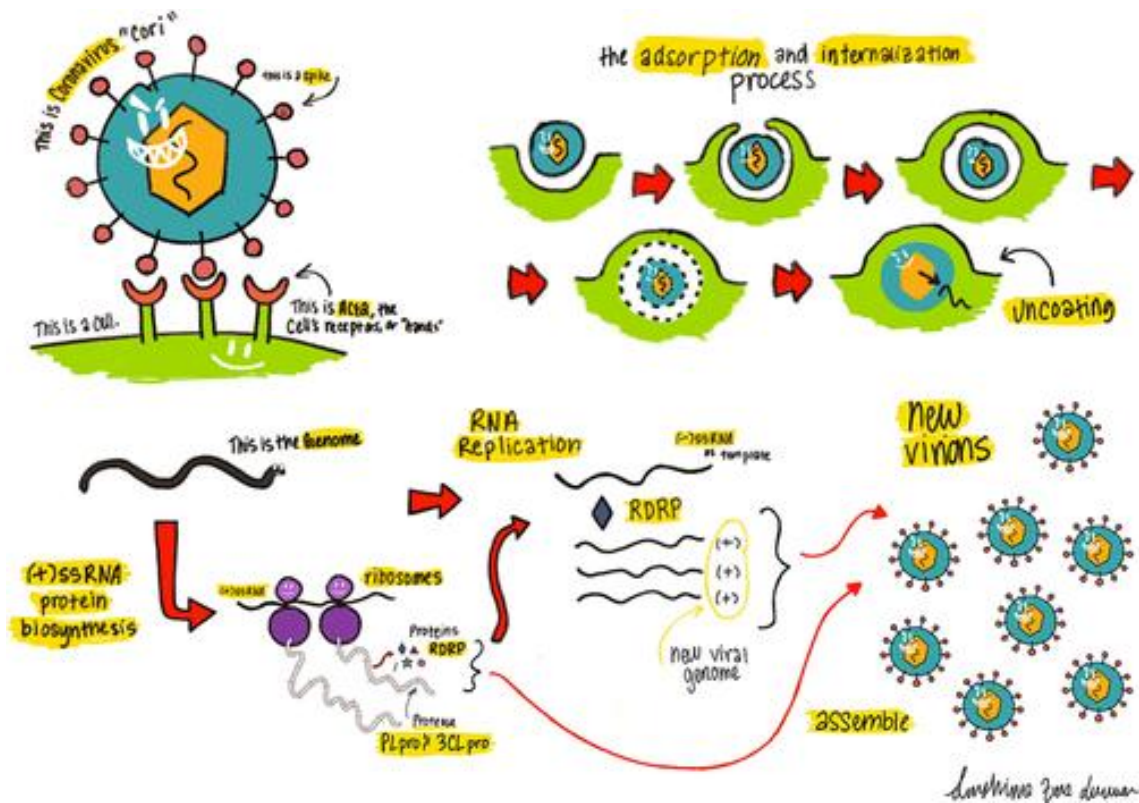


Figura 1. Ciclo de vida de un coronavirus que ingresa a una célula huésped y se replica dentro. El ARN trezado (+) se libera tras la entrada viral; Esto inicia el proceso de generar la capa viral y replicar el genoma de ARN. (Tomada de Morse Jared, et al. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. ChemBioChem 2020, 21, 730 – 738).

## PROTEINAS DE ENSAMBLE DE LA CORONA PROTEINAS DE ESPIGA O

**SPIKE:** Tanto SARS-CoV-2 como SARS - CoV codifican una gran proteína de pico llamada de SPIKE. La identidad de secuencia de esta proteína entre los dos virus es del 76%. Existe una gran variación entre cada una de las proteínas SPIKE en el extremo N de cada una. La SPIKE tiene dos regiones, S1 y S2. Para el SARS-CoV, existe un dominio de unión al receptor (RBD) en la región S1 que interactúa con ECA2 con alta afinidad <sup>12,13,14</sup>. El SARS CoV-2 también involucra este RBD para unir ECA2 que facilita la entrada en su célula huésped humana <sup>12,13,14,19</sup>.

Los nuevos anticuerpos y péptidos terapéuticos que interactúan de manera potente con RBD del SARS CoV-2 pueden usarse para bloquear su interacción con ECA2 <sup>14,15,16,50,51,52,53,55</sup>.

Varios grupos de investigación, han desarrollado métodos para construir bibliotecas de péptidos macrocíclicos y aplicarlos para la identificación rápida de ligandos de péptidos macrocíclicos con objetivos farmacológicos, cosas que aún están en investigación.

De lo aprendido de trabajos con el SARS - CoV, una posible alternativa es el uso directo de péptidos derivados del SARS CoV-2- RBD y ECA2. Los péptidos derivados tanto del SARS-CoV RBD, como de ECA2 se han desarrollado como nuevas terapias contra la infección por SARS-CoV al bloquear la unión del SARS-CoV-RBD-ACE2 de manera competitiva. Por ejemplo, un péptido que se superpone a la secuencia RBD puede bloquear específicamente la unión de ECA2 al SARS-CoV-RBD e inhibir la entrada de virus a la célula blanco, que ahora son fundamentalmente las células pulmonares <sup>19</sup>. También estas moléculas solubles semejantes a ECA2 pueden



ligarse previamente al virus inhabilitando su entrada a la célula huésped antes de unirse al receptor de ECA2 <sup>14,15,16,17,19</sup>.

**PROTEASAS 3CLpro Y PLpro:** 3CLpro y PLpro son dos proteasas que procesan el producto de transducción de polipéptidos del RNA genómico a los componentes de proteínas estructurales y no estructurales vitales para la replicación y el empaquetamiento de una nueva generación de virus. PLpro también sirve como una deubiquitinasa que funciona para desubiquilar las proteínas de la célula huésped, como el factor regulador de interferón 3 (IRF3), así como para inactivar la vía para el factor nuclear  $\kappa$ -cadena ligera-potenciador de las células B activadas (NF- $\kappa$ B). Esto conduce a la supresión inmune en las células del huésped infectado por el virus. Debido a que ambas proteasas son vitales para la replicación del virus, y el control de la célula huésped, son objetivos viables para los agentes antivirales. Similar a la proteína RdRp, SARS CoV-2 y SARS - CoV comparten una notable identidad de secuencia del 96% en 3CLpro. Investigaciones sobre agentes de moléculas pequeñas que inhiben potentemente el SARS-CoV 3CLpro, es posible que funcionen de manera similar en la 3CLpro del SARS CoV-2 <sup>19</sup>.

A diferencia de 3CLpro, estos dos virus en cuanto a PLpro comparten solamente el 83% de identidad de secuencia. Es posible que un inhibidor desarrollado para el SARS-CoV PLpro también funcione para el SARS CoV-2 PLpro <sup>10,19</sup>.

En las últimas dos décadas, gran parte de la investigación sobre el SARS-CoV se ha centrado en el desarrollo de inhibidores como moléculas pequeñas, péptidos y peptidomiméticos de 3CLpro y PLpro, que pueden aplicarse simultáneamente en la clínica y que facilitan sinergias importantes para el tratamiento de la COVID 19 <sup>19</sup>.

Tanto 3CLpro como PLpro son cisteína proteasas; por lo tanto, los inhibidores covalentes con altas potencias podrían potencialmente tener actividad.

Recientemente, Simmons y sus colaboradores desarrollaron una clase de posibles inhibidores covalentes de la Cisteína Proteasa que se dirigen específicamente a la entrada de CoV. No se estableció una relación directa con 3CLpro y PLpro; sin embargo, esta clase de molécula pequeña de Vinilsulfona pudo inhibir la replicación del virus. El grupo de Simmons descubrió que la inhibición de las serinas proteasas (mediante el uso de un Camostato) y la cisteína proteasa (mediante el uso de sus inhibidores de la Proteinasa de Vinilsulfona) puede combatir el SARS-CoV. Dada su alta potencia contra el SARS-CoV, es posible que sean igualmente potentes contra SARS CoV-2.

Inhibidores de la proteasa de vinilsulfona de plomo que evitan la entrada de CoV y, en combinación con el camostato, aumentan la tasa de supervivencia de ratones infectados con SARS-CoV <sup>14</sup>.

Otros inhibidores de las proteasas como Lopinavir y Ritonavir han sido utilizados en pacientes y sus hallazgos reportados en estudios no controlados, con resultados prometedores, pero deben ser sometidos a mayor rigor en trabajos controlados. Sin embargo dada la urgencia, se han administrado en pacientes con enfermedad moderada y severa, en donde al parecer han sido de utilidad <sup>33,34</sup>. En un trabajo publicado por Sheahan y colaboradores, se comparó la combinación de Lopinavir/Ritonavir e Interferón Beta con Remdesivir, con resultados más favorables para el último <sup>38</sup>.

**RNA polimerasa dependiente de RNA:** Aunque el SARS CoV-2 y SARS - CoV comparten una identidad de secuencia del 82% a su nivel de RNA genómico,

sus proteínas de RNA dependiente de RNA polimerasa (RdRp), comparten una identidad de secuencia notable del 96%<sup>19</sup>. RdRp se plantea como sitio activo para la polimerización de RNA. Los residuos que muestran variaciones entre los RdRp SARS CoV-2 y SARS - CoV son en su mayoría distales a este sitio activo<sup>12,13,14,19</sup>. Esta alta semejanza de secuencia entre las dos enzimas hace que sea muy probable que cualquier agente potente desarrollado para el SRS-CoV-RdRp, exhiba la misma potencia y eficacia para el SARS-CoV-2-RdRp. Aunque no se explora extensamente, existen varios agentes que se dirigen al SARS-CoV-RdRp o su proceso de polimerización catalizada. Uno de dichos compuestos que mostró actividad antiviral fue el ácido aurintricarboxílico (ATA), que es un polímero aniónico que ha demostrado que se une a una variedad de objetivos de proteínas, incluida la gp120 de VIH - 1 y VIH - 2, y que in vitro previene la replicación del SARS-CoV . A pesar de los modelos computacionales validados contra objetivos ATA conocidos que predicen RdRp como el objetivo vinculado, ninguna evidencia experimental ha demostrado esta relación, por lo cual simplemente la mencionamos como hecho anecdótico<sup>19</sup>.

Más allá de esta excepción, los inhibidores restantes de RdRp han sido análogos de nucleósidos, y estos proporcionan la vía más prometedora para interrumpir la replicación viral de RNA. Análogos de nucleósido como ribavirina (RBV), se han probado contra SARS-CoV y en pacientes infectados con SARS y MERS<sup>6,19</sup>. En el mejor de los casos, la eficacia con RBV no fue concluyente, y algunos estudios mostraron un empeoramiento de los resultados de los pacientes (según lo revisado por Stockman, et al. 2006) . Se ha verificado que la actividad de exonucleasa por la enzima nsp14 es capaz de eliminar análogos de nucleósidos incorporados, y la inactivación de la actividad de exonucleasa de nsp14 aumenta la eficacia de nucleósidos como RBV<sup>35</sup>. Para desarrollar análogos de nucleósidos e inhibir

eficazmente la replicación del RNA viral, el nucleósido debe evadir la detección por la exonucleasa o debe superar la actividad de la exonucleasa. Remdesivir es un excelente ejemplo de esto último. Un profármaco análogo de adenosina con un 1'-nitrilo, mostró una potente eficacia contra el SARS y el MERS en modelos de células epiteliales de las vías respiratorias <sup>38</sup>. También se registro una actividad de amplio espectro contra varios coronavirus de murciélago. La susceptibilidad de CoV a Remdesivir aumentaba en cepas con actividad de exonucleasa inactivada. Se estudió la resistencia de CoV al Remdesivir en el modelo  $\beta$ -coronavirus. Los ratones infectados con este SARS-CoV resistente tuvieron títulos virales pulmonares significativamente más bajos 4 días después de la infección. En resumen, se ha demostrado que Remdesivir supera la capacidad que confieren resistencia y por ende atenúa la virulencia. Varios trabajos clínicos no controlados han colocado a Remdesivir como fármaco de primera línea en el manejo de la enfermedad moreada y severa por SARS-CoV-2 <sup>38,39,40,41</sup> .

## **OPCIONES DE TRATAMIENTO: DE LA FISIOPATOLOGIA y LA VIROPATOGENESIS A LA CLINICA:**

**MACROLIDOS:** De los macrólidos, la azitromicina ha demostrado tener eficacia en trabajos experimentales para disminuir la replicación viral en modelos de Zika, así como en estudios no controlados en clínica, al igual que en otras infecciones respiratorias <sup>31,32</sup>. Estudios no controlados asociados a antimalaricos han mostrado utilidad tal como se menciona en el Consenso Colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID 19 en establecimientos de salud.(2020).

Su mecanismo de acción también tiene que ver con la modulación de la expresión de citoquinas proinflamatorias <sup>29,30,31,32</sup>.

**LOS ANTIMALARICOS: PH ENDOSOMAL Y REGULACION DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA:** Uno de los elementos requeridos para los procesos enzimáticos en la integración de estos virus a la célula huésped, tiene que ver con el PH endosomal de la célula misma <sup>20</sup>.

Medicamentos usados en otras infecciones virales como influenza H5N1 y en enfermedades parasitarias, los antimalaricos, mostraron eficacia en disminuir la replicación viral en SARS CoV, y MERS (Síndrome respiratorio del Medio Oriente), aunque en este último los resultados clínicos fueron controversiales <sup>20,21</sup>. En pacientes con COVID 19, por este mecanismo, se han reportado resultados aparentemente prometedores <sup>22,23,24</sup>. Los antimalaricos se han utilizado con resultados beneficiosos en estudios aun no controlados, o con muy pocos pacientes en Francia y en China. Un mecanismo de acción que mejora los resultados clínicos en pacientes que reciben antimalaricos tiene que ver con la modulación de citoquinas, que es un factor determinante en la reducción de los que ha sido llamado la “tormenta de citoquinas” causante de la gran explosión mórbida de respuesta inflamatoria, que empeora los resultados clínicos <sup>22,23,24,26,27</sup>.

En una revisión sistemática de la literatura publicada en Journal of Critical Care por Andrea Cortegiani y colaboradores (2020), se menciona que con Cloroquina existe suficiente evidencia preclínica y muy racional para recomendar su uso, sin embargo observan que es necesario esperar mejores resultados de estudios controlados.

**MODULACION DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA:** Uno de los retos más importantes en el manejo de los pacientes con respuesta inflamatoria alterada, severa

como sucede en esta patología COVID 19, es entender y modular dicha respuesta inmunológica, para que a la vez que se controla la replicación del patógeno, el huésped no se autoagreda <sup>47</sup>.

De allí la importancia de regular la respuesta inmune en lo que se ha llamado al “tormenta de citoquinas” <sup>44</sup>. Previamente mencionamos los antimalraicos en este fenómeno patológico, ahora hablaremos de otros agentes terapéuticos:

**CORTICOIDES:** Sobre corticoides se ha descrito beneficio en aquellos paciente con síndrome de “tormenta de citoquinas”. La metil-prednisolona ha sido útil en estos casos, sin embargo no son recomendados de rutina, tal como lo refiere la guía e manejo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Su utlidad es contorversial. Sin embargo con dosis bajas de esteroides en pacientes de UCI mostraron, en un estudio retorspectivo de analiis de cohorte, un resultado satisfactorio, sin embargo en otro trabajo realizado en Wuham en una muestra pequeña los resultados no fueron fuertes para la evaluación. De acuerdo con las guía de la Comisión Nacional de Salud de China, los esteorides deben usarse con precaución <sup>44,45,46,47</sup>.

**INTERFERONES:** Los interferones han mostrado inhibir la replicaicon viral en infecciones por virus como el causante del MERS o el SARS CoV y los ensayo clínicos con SARS CoV-2 parecen ser interesantes y prometedores, además de modular la respuesta inflamatoria, al parecer pueden ser mas efectivos en combinación con antivirales, también hace falta tener mas evidencia al respecto<sup>35</sup>.

**TOCILIZUMAB:** Este anticuerpo especifico contra receptor de la Interleukina 6 (IL-6), usado en le manejo de enfermedades autoinmunes, y al cual se liga, ha mostrado ser un inmunomodulador importante, que ha mejorado el pronóstico de los

pacientes sobre todo en aquellos casos en los cuales se desarrollan “tormenta de citoquinas”. Recientes trabajos han mostrado que la IL-6 en ascenso es un marcador ominoso por lo cual, la utilidad de este medicamento es importante en estos casos. Por otro lado también Tocilizumab, ha demostrado efectividad en bloquear las vías de señales para el factor de crecimiento de granulocitos y monocitos (GM-CSF), reduciendo la respuesta inflamatoria. Un estudio controlado para evaluar su eficacia y registrado con el número ChiCTR2000029765, se espera para ser revisado. Mientras tanto los estudios no controlados son la base de la evidencia actual <sup>47,48,49</sup>.

**ANTICUERPOS ESPECIFICOS NEUTRALIZANTES:** El desarrollo de anticuerpos específicos neutralizantes de proteínas antigénicas del virus se ha usado en infecciones como SARS CoV, y EBOLA. En coronavirus estos anticuerpos algunos dirigidos contra los receptores de dominio de proteínas de espiga (SPIKE) en una de sus subunidades S1 que han mostrado in vitro inhibir al SARS CoV-2, sin embargo su desarrollo es aún complejo mas aún teniendo en cuenta que los anticuerpos monoclonales son específicos contra un epítopo, y que no es fácil conseguirlos y posteriormente desarrollar estudios controlados <sup>55,56,57,58</sup>.

**INMUNIDAD PASIVA: PLASMA DE CONVALESCIENTES:** Con plasma de convalescientes, varios ensayos clínicos en EBOLA, pero sobre todo en MERS y SARS CoV, demostraron eficacia, de igual manera con Influenzas como H1N1, H5N7.

Su mecanismo de acción se basa en la transmisión de anticuerpos provenientes de plasma de convalescientes, por el mecanismo de inmunización pasiva, que permite que anticuerpos neutralizantes de proteínas específicas y antigénicas del virus sean bloqueadas, inhibidas e incluso destruidas, en el huésped que aún no tiene la competencia suficiente de su sistema inmune para ello, con la consecuente

disminución de la viremia, lo cual se ve reflejado en la drástica disminución de la carga viral.

Con plasma de convalescientes se está trabajando y hay cerca de 10 estudios controlados en curso para COVID 19.

Los trabajos preliminares en China han mostrado eficacia en reducción de la mortalidad de manera significativa, mejoría en los marcadores inflamatorios, enzimas cardíacas, disminución significativa de la carga viral, mejoría radiológica y de parámetros de ventilación mecánica y reducción de los tiempos de estancia en UCI, lo que genera un beneficio importante toda vez que se requieren camas de para el manejo de pacientes complejos. Sin embargo aún hace falta evaluar algunos efectos adversos. Cabe anotar que el plasma es usado ampliamente en medicina transfusional para otras patologías con suficiente seguridad <sup>50,51,52,53</sup>.

En nuestro país ya existen instituciones capaces de ofrecer estas terapias de manera eficiente.

**INMUNIDAD ACTIVA, LAS VACUNAS:** Las vacunas son esenciales, sobre todo si se logran obtener en el tiempo inmediato. La dificultad ha estado en obtener epitopes con alta precisión y similitud genética con las estructuras virales capaces de inducir una respuesta inmune segura y eficaz.

Se ha estudiado la proteína S1 del virus como objetivo para ello.

Hasta el momento 15 candidatos para vacuna se vienen investigando, sin embargo hasta marzo de 2020 no hay aun resultados concluyentes, y talvez se tarden varios meses. <sup>58,59,60,61,62,63,64</sup>.



## **OTRAS MEDIDAS TERAPEUTICAS:**

**ANTICOAGULACION:** Recientemente, en trabajos de autopsias y con marcadores clínicos de respuesta inflamatoria se ha demostrado una gran disfunción endotelial y fenómenos tromboticos severos, que explican la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología, mas allá de los componentes respiratorios. La anticoagulación se fundamenta como ayuda terapuetica para reducir la mortalidad, pues el 20% de los casos tienen severos trastornos de la coagulación de tipo procoagulante. Aunque no hay experiencia relevante, los pacientes que no tienen contraindicación para recibir anticoagulación pueden recibirla, para la prevención de trombomebolia purlmonar.

## **CONCLUSION**

La enfermedad por SARS CoV 2, sigue siendo el mas grande desafio que presenta la humanidad. Es una urgencia para la comunidad científica encontrar tratamientos eficaces, eficientes, y conocer mas el desarrollo de vacunas que permitan la erradicaicon del virus de la especie humana. Pero también que en el desarrollo de la enferemedad se pueda enfrentar de tal manera que se disminuya la morbilidad y mortalida asociada, y que se reduzca grandemente el impacto que tiene esta patología sobre la población, los sitemas de salud y la economía mundial.

En este articulo hemos revisado algunas, la mayoría de las opciones terapéuticas para COVID 19. Creemos que se debe avanzar aún mas en la búsqueda fuerte de la evidencia y más expedita para cada uno de ellos, pero definitivamente existen opciones terapéuticas disponibles en el armamatario. Cada vez conocemos más acerca de esta enfermedad y hoy en día creemos que deben individualizarse los casos para aplicar las medicaciones con el suficiente rigor clínico y obtener los

mejores resultados en cada paciente, eligiendo las mejores combinaciones de medicamentos.

En la opinión de los autores, el inicio oportuno de las terapias de manera individual a la luz de la evidencia existente puede determinar el pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Zhu N , Zhang D , Wang W , Li X , Yang B , Song J , et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33 .
2. Wu F , Zhao S , Yu B , Chen YM , Wang W , Song ZG , et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265–9 .
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for C. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*.
4. Harcourt J , Tamin A , Lu X , Kamili S , Sakthivel SK , Murray J , et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from patient with 2019 novel Coronavirus disease, United States. *Emerging Infect Dis* 2020;26 .
5. Li Q , Guan X , Wu P , Wang X , Zhou L , Tong Y , et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus infected pneumonia. *N Engl J Med*

2020;382:1199–207 .

6. Jiang X , Rayner S , Luo MH . Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? J Med Virol 2020;92:476–8 .

7. Tang B , Wang X , Li Q , Bragazzi NL , Tang S , Xiao Y , et al. Estimation of the transmission risk of the 2019-nCoV and Its implication for public health inter- ventions. J Clin Med 2020;9 .

8. Zhao S , Lin Q , Ran J , Musa SS , Yang G , Wang W , et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. Int J Infect Dis 2020;92:214–17 .

9. Lai CC , Shih TP , Ko WC , Tang HJ , Hsueh PR . Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents 2020:105924 .

10. Zhong NS , Zeng GQ . Pandemic planning in China: applying lessons from severe acute respiratory syndrome. Respirology 2008;13(Suppl 1):S33–5 .

11. Li F. Receptor recognition mechanisms of coronaviruses: a decade of structural studies. J Virol. 2015;89(4):1954–64. Epub 2014/11/28.

<https://doi.org/10.1128/JVI.02615-14> PMID: 25428871; PubMed

12. Lu R , Zhao X , Li J , Niu P , Yang B , Wu H , et al. Genomic characterisation

and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–74 .

13. Spaan W, Cavanagh D, Horzinek MC. Coronaviruses: structure and genome expression. *J Gen Virol.*1988; 69 (Pt 12):2939–52.

14. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, Ying T, Liu S, Shi Z, Jiang S, Lu L. 2020. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol* doi:10.1038/s41423-020-0374-2.

15. Kruse RL. 2020. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res* 9:72.

16. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* doi:10.1007/s00134-020-05985-9.

17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.

18. Zhong NS , Zeng GQ . Pandemic planning in China: applying lessons from severe acute respiratory syndrome. *Respirology* 2008;13(Suppl 1):S33–5 .

19. Morse Jared, et al. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem* 2020, 21, 730 – 738
20. Savarino A , Di Trani L , Donatelli I , Cauda R , Cassone A . New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 2006;6:67–9 .
21. Yan Y , Zou Z , Sun Y , Li X , Xu KF , Wei Y , et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res* 2013;23:300–2 .
22. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb 15:105923. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105923.
23. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020
24. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
25. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine

in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia].

26. Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 2006;49:2845-2849.

27. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9.

28. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-188.

29. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Dec 13;113(50):14408-14413.

30. Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, Kolokoltsov A, et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis*. 2015 Jul 10;1(7):317-26. doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00030. Epub 2015 May 11.

31. Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina, JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivirals Antiretrovirals*. 2018 10(1):6-11.
32. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Nov 17;314(19):2034-2044.
33. Chan KS , Lai ST , Chu CM , Tsui E , Tam CY , Wong MML , et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9: 399–406 .
34. Yao T-T , Qian J-D , Zhu W-Y , Wang Y , Wang G-Q . A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020 .
35. Falzarano D , de Wit E , Rasmussen AL , Feldmann F , Okumura A , Scott DP , et al. Treatment with interferon-  $\alpha$ 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* 2013;19:1313–17 .
36. Mulangu S , Dodd LE , Davey RT Jr , Tshiani Mbaya O , Proschan M , Mukadi D , et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293–303 .

37. Tchesnokov EP , Feng JY , Porter DP , Gotte M . Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA Polymerase by remdesivir. *Viruses* 2019;11 .
38. Sheahan TP , Sims AC , Leist SR , Schafer A , Won J , Brown AJ , et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222 .
39. Sheahan TP , Sims AC , Graham RL , Menachery VD , Gralinski LE , Case JB , et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9.
40. de Wit E , Feldmann F , Cronin J , Jordan R , Okumura A , Thomas T , et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:6771–6 .
41. Gordon CJ , Tchesnokov EP , Feng JY , Porter DP , Gotte M . The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020 .
42. 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;10-0282.
43. Martinez MA . Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2020 .



44. Zhou Y FB, Zheng X, Wang D, Zhao, C, Qi Y, Sun R, Tian Z, Xu X, Wei H. 2020. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. BioRxiv doi:<https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>.
45. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. 2020. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 395:473-475.
46. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, Hu M, Fang M, Gao Y. 2020. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. Signal Transduct Target Ther 5:18.
47. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. 2020. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. Virol Sin doi:[10.1007/s12250-020-00207-4](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4).
48. Zhang Chi, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID -19 and Interleukin-6 receptor (IL-6) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce mortality. <https://doi.org/10.16/j.ijantimicag.2020.105954>
49. Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li, et al., Effective Treatment of Severe COVID 19 Patients with Tocilizumab. <http://chinaxiv.org/abs/202003.00026>
50. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. 2020. Convalescent plasma as a potential

therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* doi:10.1016/S1473-3099(20)30141-9.

51. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, Lefrere F, Girot R, Saillol A, Laperche S. 2016. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol* 23:39-44.

52. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liembruno GM, Grazzini G. 2016. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus* 14:152-7.

53. National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on printing and distributing the convalescent plasma treatment for novel coronavirus pneumonia (trial version 2).  
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml> (accessed March 4, 2020).

54. Lu S. 2020. Timely development of vaccines against SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* 9:542-544.

55. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, Lu L, Jiang S, Yang Z, Wu Y, Ying T. 2020. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 9:382-385.

56. Zhao Y ZZ, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. 2020. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *BioRxiv*

doi:<https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.

57. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. 2020. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* doi:10.1016/j.cell.2020.02.058.

58. Zheng M, Song L. 2020. Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. *Cell Mol Immunol* doi:10.1038/s41423-020-0385-z.

59. Li G, De Clercq E. 2020. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 19:149-150.

60. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. 2020. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem* 21:730-738.

61. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* doi:10.1126/science.abb2507.

62. Lucchese G. 2020. Epitopes for a 2019-nCoV vaccine. *Cell Mol Immunol* doi:10.1038/s41423-020-0377-z.

63. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. 2020. Preliminary Identification of

Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses* 12.

64. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI, Gutierrez RA, Gwee SXW, Chua PEY, Yang Q, Ng XY, Yap RK, Tan HY, Teo YY, Tan CC, Cook AR, Yap JC, Hsu LY. 2020. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med* 9.