

Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19

Promising and potential drugs for the treatment of COVID-19

Carlos Moneriz¹ y Cristian Castro-Salgado²

¹Grupo de Investigación Bioquímica y Enfermedad, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

²Grupo de Investigación Biomédicas-GIB, Universidad de San Buenaventura. Cartagena, Colombia.

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses al respecto.

Financiación externa: Ninguna.

Recibido: 9 de mayo de 2020 / Aceptado: 15 de mayo de 2020

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se caracteriza por cuadros respiratorios de sintomatología variada, que puede cursar desde manifestaciones leves, hasta cuadros más graves que pueden causar la muerte. El objetivo de esta revisión narrativa de la literatura es sintetizar en forma concreta la información disponible sobre fármacos potenciales para el tratamiento de pacientes con COVID-19 y servir como una herramienta para los profesionales de la salud. Teniendo en cuenta experiencias previas para el manejo de SARS-CoV y MERS-CoV en el pasado, algunos de estos fármacos se han utilizado como punto de partida para buscar la eliminación del SARS-CoV-2. En la presente revisión se presenta el estado actual de la investigación sobre fármacos prometedores como potenciales tratamientos para COVID-19 a nivel mundial y se desarrollan en el texto en cuatro tipos de agentes anti-SARS-CoV-2: reguladores de la respuesta inmune, modificadores del medio intracelular, inhibidores de la ARN polimerasa viral y los inhibidores de proteasas. Hasta la fecha todos los fármacos descritos en esta revisión necesitan estudios clínicos que validen su utilización. Sin embargo, hasta que los resultados de estos ensayos no estén disponibles, debemos utilizar la mejor evidencia disponible para la prevención y el tratamiento de COVID-19.

Palabras clave: coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; fármaco; tratamiento.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is characterized by respiratory alterations with varied symptoms ranging from mild manifestations to more severe conditions that can cause death. The objective of this narrative review of the literature is to synthesize in a concrete way the information available on potential drugs for the treatment of patients with COVID-19 and to serve as a support guide for health professionals. Taking into account previous experiences for the management of SARS-CoV and MERS-CoV in the past, some of these drugs have been used as a starting point to seek the elimination of SARS-CoV-2. This review presents the current state of research on promising drugs as potential treatments for COVID-19 worldwide and is developed in the text on four types of anti-SARS-CoV-2 agents: regulators of the immune response, intracellular medium modifiers, viral RNA polymerase inhibitors and protease inhibitors. To date all the drugs described in this review need clinical studies to validate their use. However, until the results of these trials are available, the best available evidence should be used for the prevention and treatment of COVID-19.

Keywords: coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; drug; treatment.

Introducción

Desde el año 2002 hasta el 2020, se han reportado tres nuevos coronavirus (CoV) de naturaleza zoonótica, causantes de afecciones respiratorias con diferentes grados de diseminación mundial. La primera variante del virus, se relacionó con casos de neumonía atípica grave de etiología desconocida en provincias y ciudades

de la República Popular de China entre 2002 y 2003, coronavirus denominado como SARS-CoV, responsable del síndrome respiratorio agudo grave (SARS)^{1,2}. Posteriormente, en el 2012 en oriente medio se reportaron nuevos casos de pacientes con infecciones por β -coronavirus³, brote conocido como síndrome respiratorio del medio oriente (MERS-CoV), con cuadros respiratorios graves que prendieron las alarmas a nivel mundial⁴. Sin embargo, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, desde

Correspondencia a:

Carlos Moneriz Pretell

cmonerizp@unicartagena.edu.co

su aparición en diciembre de 2019⁵, ha significado un verdadero peligro a la salud pública mundial, al punto de convertirse en la primera pandemia del siglo XXI, debido a su rápida distribución global, aumento de número de casos y defunciones relacionadas a la infección por el virus⁶.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, se caracteriza por cuadros respiratorios de sintomatología variada, que pueden cursar desde manifestaciones leves, sin repercusiones en el infectado, hasta cuadros más graves que comprometen sistemas vitales, e inclusive causan la muerte. La mayor preocupación con la espontánea aparición del SARS CoV-2 es la falta de medidas de prevención y tratamiento. Debido a los pocos datos relacionados a la fisiopatología de la enfermedad y el conocimiento parcial de la dinámica biológica del virus, por el momento, las medidas

de control se limitan a evitar la entrada de este agente al organismo con barreras de protección y eliminar los canales de posible contagio. Sin embargo, en el contexto mundial los esfuerzos están centrados en concretar medidas de prevención inmunológicas (vacunas) y tratamientos farmacológicos que permitan un adecuado combate de la enfermedad evitando las complicaciones y muertes por esta infección.

En la presente revisión narrativa se presenta el estado actual de la investigación sobre fármacos prometedores como potenciales tratamientos sobre la infección COVID-19 a nivel mundial. Se desarrollan en el texto en cuatro tipos de agentes anti-SARS-Cov-2: reguladores de la respuesta inmune, modificadores del medio intracelular, inhibidores de la ARN polimerasa viral y los inhibidores de proteasas (Figura 1 y Tabla 1).

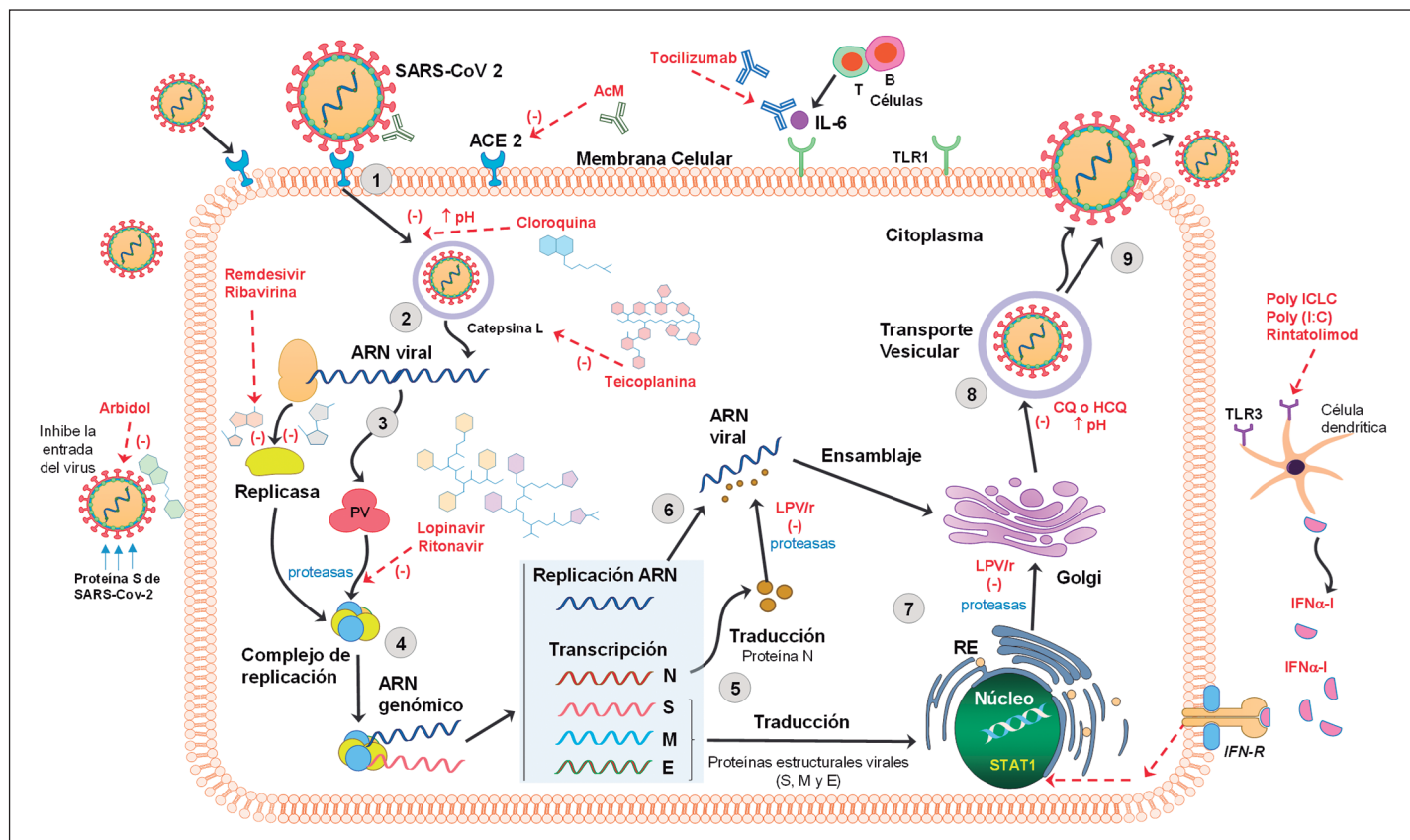


Figura 1. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 y sitios de acción de fármacos o dianas farmacológicas potenciales contra COVID-19. **1)** Interacción de la proteína S del virus ("spyke") con su receptor de membrana (ACE 2), entrada viral mediante fusión por endocitosis. **2)** El virus libera su ARN. **3)** Parte del ARN se traduce en proteínas por la maquinaria celular. **4)** Algunas de estas proteínas forman un complejo de replicación para producir más ARN. **5)** El ARN traduce la síntesis de proteínas estructurales y no estructurales del virus. **6)** El ARN genómico sigue replicándose. **7)** Maduración de proteínas en RE-Golgi y su respectivo ensamblaje con el ARN genómico. **8)** Formación de vesículas y transporte del virus. **9)** Fusión con la membrana y exocitosis del SARS-CoV-2. En la figura se muestran en rojo las moléculas o fármacos potenciales contra SARS-CoV-2 y sus sitios de acción o de inhibición, acorde a su clasificación del mecanismo bioquímico. *Reguladores de la respuesta inmune:* anticuerpos monoclonales (AcM), tocilizumab, interferon α tipo I ($IFN\alpha-1$), Poly ICLC, Poly (I:C) y rintatolimod. *Modificadores del medio intracelular:* cloroquina (CQ)/hidroxicloroquina (HCQ) y arbidol. *Inhibidores de ARN polimerasa viral:* remdesivir y ribavirina. *Inhibidores de proteasas:* lopinavir/ritonavir (LPV/r) y teicoplanina. SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave. ACE 2: enzima convertidora de angiotensina 2. TLR1: receptor de IL-6 (toll-like receptor 1). TLR3: receptor de ARNs (toll-like receptor 1). Receptor de interferon tipo I ($IFN-R$). STAT1: proteínas transductores de señales tipo 1 (signal transducer and activator of transcription 1). PV: polipéptido viral. Proteína S: proteína spike de SARS-CoV-2.

Tabla 1. Fármacos potenciales para el tratamiento del COVID-19

Tipo de efecto Fármacos	Mecanismo bioquímico	Fundamento de su potencial contra el SARS-CoV-2	Ref.
<i>Reguladores de respuesta inmune</i>			
Anticuerpos monoclonales	Inmunización pasiva neutralizante	Experiencias clínicas con SARS y MERS	9
Tocilizumab	Bloqueo de receptores de IL-6	Estudio clínico retrospectivo (*n= 20)	11
		Estudio series de casos (n = 15)	17
Interferón I	Fosforilación de los transductores de señal y los activadores de la transcripción STAT1 y expresión de ISG	Ensayo <i>in vitro</i> (células Vero E6)	22
		Serie de casos retrospectivos (n=51)	24
		Estudio clínico de casos (n = 89)	25
<i>Modificadores del medio intracelular</i>			
Cloroquina/hidroxicloroquina	Aumento de pH del endosoma de SARS-CoV-2	Ensayos <i>in vitro</i> (células Vero E6)	33-35
		Ensayo clínico (n = 100)	38
		Ensayo clínico no aleatorio (n= 36)	36
		Ensayo clínico piloto prospectivo (n = 30)	39
		Estudio doble ciego aleatorio (n = 440)	42
Arbidol	Bloqueo de fusión viral por alteración de la proteína S (<i>Spike</i>) del SARS-CoV-2	Estudio de cohorte retrospectivo (n = 33)	46
		Estudio prospectivo aleatorio (n = 240)	47
		Estudio clínico retrospectivo (n = 50)	48
<i>Inhibidores de ARN polimerasa viral</i>			
Remdesivir	Análogo de nucleótido que Inhibe la ARN polimerasa viral	Estudio <i>in vitro</i> (células vero E6)	33, 57
		Reporte de caso (n = 1)	54, 56
		Cohorte de casos clínicos (n = 61)	55
Ribavirina	Análogo de nucleósido que Inhibe la ARN polimerasa viral e inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa	Experiencias clínicas con SARS y MERS	64
<i>Inhibidores de proteasas</i>			
Lopinavir/ritonavir	Inhibición de proteasa tipo 3C de variantes de CoV y modulación de la apoptosis en las células humanas	Estudio reportes de caso (n = 1 o 2)	70-72,
		Estudio reporte de caso (n = 5)	74, 75
		Estudio casos clínicos (n = 47)	76
		Serie de casos retrospectivos (n=51)	73
		Estudio clínico de casos (n = 89)	24
		Ensayo aleatorizado, controlado (n = 199)	25
			77
Teicoplanina	Inhibición de actividad de la catepsina L	Estudios <i>in vitro</i> (líneas celular HEK293T, A549 y Huh7)	81

*n = número de pacientes del estudio.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa a partir de la búsqueda en las bases de datos en PubMed, Science Direct y Google académico (fecha de término: hasta el 2 de mayo de 2020). Se utilizaron las siguientes palabras en combinación: “COVID 19” and “treatment”, “SARS-CoV-2” and “Drug”. Se incluyeron diferentes tipos de publicaciones, tales como artículos originales, de revisión

y reporte de casos clínicos sobre los tratamientos frente a COVID-19. Se evaluaron los títulos de los artículos encontrados. En caso de relacionarse con el objetivo de la revisión, fueron analizados todos los resúmenes de los artículos identificados con la finalidad de realizar una nueva selección. Se seleccionaron 90 artículos, los que fueron considerados por su pertinencia a la revisión temática y estudiados en texto completo. Los artículos se citaron a lo largo de esta revisión.

Resultados

Reguladores de la respuesta inmune

Anticuerpos monoclonales

El potencial terapéutico de los anticuerpos monoclonales se ha evidenciado en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas graves de etiología viral, en las que la administración temprana de plasma convaleciente o inmunoglobulina hiperinmune de pacientes que contienen títulos de anticuerpos significativos, ha reducido la carga viral, manifestaciones graves y mortalidad en enfermos⁷. Este tipo de estudios se ha basado en la capacidad de neutralización de anticuerpos específicos que reconocen epítomos de regiones particulares del virus o sus ligando de unión celular, como por ejemplo los receptores ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) o epítomos de unión de residuos de aminoácidos sobre el fragmento S (proteína S viral-glicoproteína “spike”) del CoV, cuya inhibición impide la fusión celular del virus (Figura 1). A pesar de los prometedores resultados y la escasa evidencia de eventos adversos graves debidos a este tipo de terapia, se necesita formular un número mayor de ensayos clínicos controlados que fortalezcan los resultados previos y determinen el tipo de metodología específica de transferencia de anticuerpos que se debe utilizar para controlar la replicación viral⁷⁻⁹.

Tocilizumab

El fármaco tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, aprobado por la FDA para el tratamiento de artritis reumatoide. Este anticuerpo se une específicamente a los receptores de interleucina-6 (IL-6R) (Figura 1), bloqueando así la señalización de IL-6 y su respuesta inflamatoria¹⁰. En febrero de 2020, se usó TCZ (400 mg por vía intravenosa) para el tratamiento de 20 pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave, lo que significó una mejoría clínica efectiva de 19 pacientes del grupo mencionado¹¹.

También se han reportado algunos casos individuales donde se usó TCZ en pacientes con neumonía grave a moderada por Covid-19 con diferentes co-morbilidades; mostrando mejoría clínica en la intervención¹²⁻¹⁶. En otro estudio, también publicado en abril de 2020, se incluyeron 15 pacientes con COVID-19 y aunque el tratamiento con TCZ logró disminuir los valores de proteína C reactiva (PCR) en todos los pacientes rápidamente, la respuesta del tratamiento estuvo relacionada con el grado de severidad de la enfermedad¹⁷. Otros tres casos se reportaron en Italia, en abril de 2020, con uso de TCZ y con mejoría clínica. Las guías italianas apoyan el uso de TCZ (dosis de 8 mg/kg, con una segunda dosis 12 h después de la primera y una posible tercera dosis después de 24-36 h más, según la respuesta clínica¹⁸.

Toda esta evidencia científica sugiere que la vía de IL-6 desempeña un papel clave en la respuesta inmune inflamatoria sobre los alvéolos pulmonares en pacientes afectados por COVID-19. De hecho, esta respuesta inmune produce daño al parénquima pulmonar, lo que reduce significativamente la función respiratoria¹⁰. Dados los resultados clínicos logrados, actualmente hay varios estudios clínicos en curso para evaluar la eficacia y seguridad de este fármaco, solo o en combinación^{19,20}.

Interferón

El tratamiento con interferón (IFN-I- α recombinante) se ha ensayado como un enfoque antiviral para una amplia variedad de patógenos, incluidos los virus de la hepatitis B y C, así como el VIH²¹. Estas glucoproteínas representan una de las primeras líneas de defensa del hospedero contra los patógenos invasores en estado natural, y su respuesta antiviral es altamente efectiva. Con un ensayo reciente realizado en células *Vero E6*, se caracterizó y se comparó la replicación de SARS-CoV-2 y SARS-CoV. En este estudio se demostró que el SARS-CoV-2 mantiene una cinética de replicación viral similar a la del SARS-CoV. En contraste, SARS-CoV-2 mostró mucho mayor sensibilidad al pre-tratamiento con IFN-I en comparación con el SARS-CoV. Estos autores también demostraron que SARS-CoV-2 induce la fosforilación de STAT1 (*Signal transducer and activator of transcription 1*) y la expresión de ISG (*interferon stimulated gene*), que está ausente en SARS-CoV. Estos resultados sugieren que el SARS-CoV-2 no posee la misma capacidad de respuesta para controlar el IFN-I en comparación con el SARS-CoV²². En general, los datos de sensibilidad proponen que el tratamiento con IFN tipo I puede ser útil para el manejo del COVID-19. Algunos investigadores sugieren la administración de estimulantes de producción de IFN I, como poly ICLC, poly (I:C) y rintatolimod. Estas moléculas sintéticas poseen acción inmunoestimulante activando los receptores TLR3 expresados en células B, macrófagos y células dendríticas (Figura 1)²³.

En febrero de 2020, Lui y cols., realizaron un estudio retrospectivo, en un único centro en China, de una serie de 51 pacientes hospitalizados con COVID-19. Todos recibieron inhalación en aerosol con interferón humano recombinante α -1b y terapia antiviral oral con tabletas de lopinavir/ritonavir (Lov/r). Sólo un paciente falleció, los 50 pacientes restantes fueron dados de alta; los síntomas clínicos comunes desaparecieron básicamente, los linfocitos aumentaron y los valores de PCR disminuyeron significativamente²⁴. Qin y cols., por su parte, reportaron un estudio con 89 pacientes hospitalizados con COVID-19, donde la administración de moxifloxacina, Lov/r e interferón a pacientes que no eran de UCI y la adición de metilprednisolona al tratamiento anterior para pacientes de UCI se tradujo en el alta de 26 pacientes de

UCI y el alta definitiva de 16 pacientes²⁵. Las guías de los protocolos clínicos en China recomiendan un método específico para la administración de IFN- α , el que consiste en la inhalación de vapor a una dosis de 5 millones de U (y 2 ml de agua estéril para inyección) para adultos, 2 veces/día durante no más de 10 días²⁶.

Corticosteroides

Moléculas de tipo esteroide han sido utilizadas como control de la respuesta inflamatoria en el tejido pulmonar; también fueron indicadas ampliamente en los brotes causados por SARS-CoV²⁷ y MERS-CoV²⁸, inclusive, existen reportes de su utilización en pacientes con SARS-CoV-2, con resultados favorables^{24,29}. Sin embargo, su pertinencia para el tratamiento de pacientes con infección respiratoria aguda grave por coronavirus no cumple con la necesaria evidencia científica que demuestre su efectividad, por lo que se sugiere no aplicarlos en el manejo directo de esta infección debido a las posibles complicaciones secundarias derivadas de su uso^{30,31}.

Modificadores del medio intracelular

Cloroquina

Cloroquina (CQ) es un fármaco antimalárico y también se le ha demostrado capacidad para inhibir los pasos dependientes del pH de la replicación de varios virus³². Los resultados recientes de estudios *in vitro*, han sugerido que CQ y la hidroxicloroquina (HCQ) podrían ser altamente efectiva para controlar la infección por SARS-Cov-2³³⁻³⁵. Gautret y cols., realizaron un estudio en Francia, en marzo de 2020, sobre 20 pacientes con COVID-19, administrándoles 600 mg de HCQ diariamente y, dependiendo de su presentación clínica, se agregó azitromicina al tratamiento. Los pacientes tratados mostraron una reducción significativa de la carga viral seis días después del tratamiento³⁶.

Ante este panorama, se han llevado a cabo rápidamente una serie de ensayos clínicos posteriores, en China, para evaluar la eficacia y seguridad de CQ o HCQ en el tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19, en más de 10 hospitales en Wuhan, Jingzhou, Guangzhou, Beijing, Shanghai, Chongqing y Ningbo^{37,38}. Los primeros resultados obtenidos en más de 100 pacientes tratados en lo que va del año 2020 mostraron los beneficios de CQ en términos de reducción de complicaciones como neumonía, la duración de los síntomas y el aclaramiento viral, todo en ausencia de efectos secundarios graves³⁸. En un estudio piloto realizado por Chen y cols. (2020), se evaluó la eficacia y seguridad de HCQ en 15 pacientes afectados con COVID-19, con buenos resultados pronósticos de mejoría clínica en comparación con el grupo control³⁹.

El uso de CQ y HCQ en el manejo de infecciones

por microorganismos intracelulares no es nuevo y se justifica por su actividad de alcalinizar el endosoma; esta modificación del pH impide la correcta fusión con su célula diana, fenómeno que requiere un medio de pH ácido para el proceso de endocitosis (Figura 1)^{32,40,41}. El fosfato de CQ se administra por vía oral a una dosis de 500 mg (300 mg para CQ, 200 mg para HCQ) para adultos, dos veces/día, durante no más de 10 días²⁶. Aunque a la fecha la CQ ha demostrado resultados prometedores por la capacidad inhibitoria contra el SARS-CoV-2, actualmente se continúa evaluando su efectividad y seguridad en muchos ensayos clínicos en curso³⁷.

Un estudio reciente realizado en Brasil en el año 2020, abordó diferentes dosis de CQ para el tratamiento de pacientes graves con COVID-19, primer ensayo clínico aleatorio doble ciego para esta molécula⁴². Los resultados preliminares del ensayo sugieren que este tipo de tratamiento no es seguro por aumento del QT y el aumento de la mortalidad en la población brasileña. Por lo tanto, la CQ todavía sigue siendo controversial y se necesitarían ensayos clínicos aleatorios de alta calidad con un tamaño de muestra mayor para demostrar sus beneficios⁴³.

Arbidol

El fármaco arbidol o umifenovir, es un potente antiviral de amplio espectro, con actividad demostrada contra varios virus⁴⁴. En 2008, arbidol mostró tener un efecto antiviral directo en la replicación viral temprana en cultivos celulares para el SARS-CoV⁴⁵. Sin embargo, su mecanismo antiviral contra CoV sigue sin estar claro, pero se ha sugerido que afecta la proteína S del virus (Figura 1). En un estudio de cohorte, retrospectivo, del año 2020, de la combinación oral arbidol y Lov/r, Deng y cols., encontraron un mayor porcentaje de pacientes con prueba negativa de coronavirus (75%), en comparación con quienes recibieron terapia sólo con Lov/r, grupo que arrojó un menor porcentaje de pruebas negativas (35%) para SARS-CoV-2⁴⁶. En otro estudio de abril de 2020, Chen y cols., realizaron un ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico, en 240 pacientes adultos con COVID-19. Los pacientes fueron asignados en una proporción 1: 1 para recibir terapia convencional más arbidol (62% de recuperación) o favipiravir (71% de recuperación) durante 10 días, con tasas de recuperación clínicas similares al séptimo día⁴⁷. Zhu y cols., (2020) evaluaron los efectos antivirales y la seguridad de Lov/r y arbidol en 50 pacientes con COVID-19. dividiéndolos en dos ramas: grupo Lov/r (34 casos) y grupo arbidol (16 casos). Los pacientes en el grupo de arbidol tuvieron una prueba de ARN positiva de menor duración en comparación con los del grupo Lov/r. Con estos datos, los autores concluyeron que la monoterapia con arbidol puede ser más efectiva que la de Lov/r en el tratamiento de COVID-19⁴⁸.

Las guías de prevención y tratamiento para COVID-19

en países como China e Italia, recomiendan el uso de arbidol por vía oral a una dosis de 200 mg para adultos, 3 veces/día, con duración del tratamiento no mayor a 10 días²⁶. Cabe mencionar que aún se necesitan estudios aleatorizados y prospectivos de mayor magnitud para sustentar el beneficio potencial de arbidol y, acorde a lo anterior, en la actualidad varios de estos ensayos clínicos están en curso⁴⁹.

Inhibidores de la ARN polimerasa viral

Remdesivir

El fármaco remdesivir o GS-5734, es un análogo de nucleótidos, que se incorpora a las cadenas de ARN virales nacientes y da como resultado la terminación prematura de la replicación de la misma por inhibición de la ARN polimerasa viral (Figura 1)⁵⁰.

El GS-5734, ha sido reconocido recientemente como un fármaco antiviral prometedor contra la infección de virus de ARN de amplio espectro (incluyendo MERS-CoV) *in vitro*^{51,52}, y modelos *in vivo* no humanos⁵³. Remdesivir fue utilizado como terapia antiviral con resultados prometedores en el primer paciente de E.U.A. con COVID-19. El paciente estuvo siete días hospitalizado, con cuadro de neumonía de progreso rápido y sin respuesta a los tratamientos antimicrobianos iniciales. Con posterioridad a la administración de remdesivir, la condición del paciente mejoró y no se observaron eventos adversos asociados⁵⁴. Grein y cols., analizaron una cohorte de 61 pacientes hospitalizados por COVID-19 grave que recibieron tratamiento con remdesivir, año 2020. Se observó una mejoría clínica en 68% de los pacientes tratados⁵⁵. En un reporte de caso, también del presente año, se inició en forma tardía el tratamiento con remdesivir en un paciente con infección por SARS-CoV-2, arrojando mejoría clínica exitosa. El inicio tardío de remdesivir puede ser eficaz en el tratamiento del SARS-CoV-2, a diferencia de otros antivirales⁵⁶.

Estudios *in vitro* en 2020 por Choy y cols., reportaron la actividad de remdesivir con óptima capacidad para inhibir la replicación de SARS-CoV-2 en células Vero E6. Se observó también en este trabajo una sinergia entre remdesivir y emetina (un alcaloide usado como anti-protozoario), logrando una inhibición significativa en el rendimiento viral⁵⁷. Los resultados recientes de otro estudio preclínico indicaron que, *in vitro*, la asociación remdesivir/cloroquina podría ser altamente efectiva para controlar la infección por SARS-Cov-2³³. La terapia combinada permitiría reducir la concentración efectiva de compuestos por debajo de las concentraciones plasmáticas terapéuticas y proporcionar mejores beneficios clínicos.

Actualmente, la eficacia y seguridad de remdesivir se está evaluando en diferentes ensayos clínicos aleatorios

para pacientes con COVID-19⁵⁸. Los datos de la práctica clínica real italiana mostraron que el fármaco ya se ha utilizado en pacientes con COVID-19 en el Hospital Spallanzani en Roma y que actualmente se administra en 12 centros clínicos italianos¹⁹. La dosis recomendada inicial de remdesivir es de 200 mg y dosis posteriores de 100 mg durante 9 días consecutivos mediante infusión intravenosa, además del tratamiento de rutina⁵⁹.

Ribavirina

El fármaco ribavirina es un análogo de guanosina, que posee una capacidad antiviral contra virus ARN y ADN. Se han propuesto algunos mecanismos para explicar las propiedades antivirales de ribavirina, tanto indirectos (inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa y efectos inmunomoduladores), como mecanismos directos (interferencia con la limitación de ARN, inhibición de la polimerasa y capacidad mutagénica del genoma viral (Figura 1)⁶⁰.

Esta molécula ha sido utilizada en combinación con otros fármacos en pacientes con cuadros de SARS y MERS, presentando beneficios parciales, sobre todo en pacientes en fases iniciales de la enfermedad^{61,62}; no obstante, ningún estudio clínico de gran envergadura ha establecido aún la utilidad terapéutica de ribavirina durante la infección por coronavirus. En una cohorte de 110 pacientes tratados con ribavirina en Canadá, se reportaron reacciones adversas como anemia hemolítica, hipocalcemia, hipomagnesemia, que empeoraron el estado de salud de las personas afectadas, por lo que se sugirió un mayor seguimiento a corto y largo plazo posterior a su administración⁶³. Teniendo en cuenta las características de este análogo y su posible capacidad para el manejo de la enfermedad, se están realizando ensayos clínicos controlados para cuantificar su beneficio terapéutico y la seguridad, considerando sus efectos adversos⁶⁴. Ribavirina se puede administrar por vía intravenosa a una dosis de 500 mg para adultos, de 2 a 3 veces/día en combinación con IFN-I- α o Lov/r, por un tiempo no mayor a 10 días²⁶.

Estudios recientes de acoplamiento molecular demostraron que remdesivir y ribavirina, al igual que otros compuestos análogos como: sofosbuvir, galidesivir y tenofovir, pueden unirse fuertemente al complejo RdRp (*RNA-dependent RNA polymerase*) de SARS-CoV-2, inhibiendo la replicación viral, por lo que pueden ser empleados para el tratamiento del COVID-19, utilizando este mecanismo de acción⁶⁵.

Inhibidores de proteasas

Lopinavir/ritonavir

La combinación Lov/r, indicada con otros fármacos anti-retrovirales para el tratamiento del virus de la inmu-

nodeficiencia humana (VIH-1), ha despertado un interés creciente para el tratamiento de COVID-19. Lopinavir es un inhibidor de proteasa con alta especificidad para el VIH-1 y el VIH-2, mientras que ritonavir aumenta la concentración plasmática de lopinavir a través de la inhibición del citocromo P450⁶⁶.

Esta combinación se ha ensayado como tratamiento contra el coronavirus y fue reportada inicialmente en ensayos *in vivo* utilizando modelos animales (primates no humanos) como supresores de la carga viral⁶⁷. Posteriormente, Lov/r se estudió en pacientes con infección por SARS, demostrando estar asociada con resultados favorables, y actualmente se evalúa, en combinación con interferón β , en pacientes con infección por MERS-CoV¹⁹.

En estudios realizados *in silico*, lopinavir ha mostrado óptima capacidad de inhibición de la proteasa tipo 3C del coronavirus o llamada también proteasa principal de coronavirus (Mpro, 3CLpro o PLpro) (Figura 1)⁶⁸. Esta enzima es una cisteína-proteasa homodimérica, la que escinde las poli-proteínas en polipéptidos individuales que son necesarios para la replicación y transcripción del SARS-Cov-2. Después de la traducción del ARN mensajero para producir las poliproteínas, la proteasa 3C se auto-escinde para convertirse en una enzima madura que hidroliza otras proteínas no estructurales restantes⁶⁹. La proteasa tipo 3C del coronavirus desempeña un papel central en el ciclo de replicación viral y es un objetivo atractivo contra el virus del SARS humano.

En febrero del año 2020, se ha reportado la utilización de Lov/r en un caso confirmado de COVID-19, indicando que luego de la administración combinada de estos fármacos (lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg) por dosis oral, la carga viral del SARS-CoV-2 comenzó a disminuir en el paciente, con títulos virales indetectables⁷⁰. Esta combinación también se ha usado como tratamiento de COVID-19 en otros estudios de series de casos, en combinaciones con otros fármacos, en China y otros países del oriente, con buenos resultados^{24,25,71-75}. Aunque, en un estudio de casos en Taiwán por Chen y cols., en el año en curso, la combinación LOV/r no redujo el tiempo de eliminación de SARS-CoV-2 en pacientes con neumonía leve por COVID-19⁷⁶.

Cao y cols., llevaron a cabo en el año 2020 un ensayo aleatorizado, controlado y abierto en 199 pacientes hospitalizados con infección grave por SARS-CoV-2, para recibir la combinación Lov/r. Según los resultados del estudio, no se detectaron diferencias entre el tratamiento combinado y el tratamiento estándar, en términos de mejoría clínica, mortalidad y porcentajes de pacientes con ARN viral detectable a los 28 días. Los autores concluyeron que en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, no se observó beneficio alguno con el tratamiento de Lov/r, más allá de la atención estándar⁷⁷. Además, actualmente está en curso un ensayo clínico aleatorio abierto, en la República

de Corea del Sur, el cual comparará la eficacia de Lov/r versus HCQ en 150 pacientes con COVID-19 leve¹⁹.

Dado que la evidencia clínica sobre la eficacia y la seguridad de la combinación de Lov/r en pacientes con COVID-19 es aún limitada y controvertida, se requieren más estudios para confirmar la posible función de estos fármacos. Sin embargo, esta combinación se usa actualmente en Italia en pacientes con COVID-19 con menos gravedad de la enfermedad en comparación con los pacientes evaluados en el estudio publicado por Cao y cols., en NEJM¹⁹. La dosis recomendada de la combinación Lov/r es por vía oral 400 mg/100 mg para adultos, dos veces/día con plazo máximo de diez días. No obstante, es importante resaltar la necesidad de recopilar más datos para evaluar el efecto directo de Lov/r en el tratamiento con COVID-19 o en combinación en ensayos controlados aleatorios²⁶.

Teicoplanina

Teicoplanina es un antimicrobiano de tipo glucopéptido de baja toxicidad, utilizado actualmente en el tratamiento de la infección bacteriana grampositivas, especialmente por *Staphylococcus* spp⁷⁸. Su mecanismo como tratamiento antiviral se centra en inhibir las catepsinas L y B de la célula hospedera, que son responsables de escindir la glicoproteína viral permitiendo la liberación del genoma al citosol^{78,79}.

En el año 2016 se realizó un cribado de alto rendimiento y se determinó que este glucopéptido tiene la capacidad de inhibir potencialmente la catepsina L en el endosoma, alterando la replicación del virus como el Ébola, MERS-CoV y SARS-CoV, al no permitir la liberación de sus genomas en el espacio intracelular⁸⁰. Un reciente estudio *in vitro* publicado en el 2020, Zhang y cols., corroboraron estos resultados y reportaron que para la entrada del SARS-CoV-2, es necesario la actividad de la catepsina L. El grupo investigador evidenció que teicoplanina previene la entrada del SARS-Cov-2, con un IC₅₀ de 1,66 μ M⁸¹. Este antimicrobiano actúa en el primer paso del ciclo de vida viral al inhibir la escisión a pH ácido de la proteína S viral por la catepsina L en los endosomas tardíos, evitando así la liberación de ARN viral genómico (Figura 1) y la continuación de ciclo de replicación de virus⁷⁸.

Teniendo en cuenta que teicoplanina inhibe de manera potente la actividad enzimática de la catepsina L, una dosis de 400 mg/día utilizada rutinariamente en infecciones bacterianas podría considerarse para pacientes con infección por COVID-19⁸¹. Estos estudios indican el papel potencial de teicoplanina y sus derivados (dalbavancina, oritavancina y telavancina) como nuevos inhibidores de los virus dependientes de catepsina L, abriendo una posibilidad interesante de tratamiento temprano de baja toxicidad y buena efectividad⁷⁹. Sin embargo, estos re-

sultados preliminares deben confirmarse ahora mediante ensayos clínicos aleatorizados.

Estudios *in silico* de inhibidores de proteasas

A inicios del 2020, se realizaron estudios basados en la conformación de la proteína no estructural 3CLpro o Mpro (*chymotrypsin-like protease o main protease*) del coronavirus, enzima clave en la mediación de la replicación y la transcripción viral, la que se encuentra altamente conservada en las diferentes variantes de CoV. En este trabajo se generaron modelos de homología y la acoplaron a más de 1.903 fármacos de moléculas pequeñas, para analizar su capacidad de interacción intermolecular⁸². En función de la puntuación de acoplamiento, simulación de dinámica molecular y similitud 3D con los ligandos conocidos de la proteasa, se seleccionaron cuatro estructuras complejas con los mejores resultados en estas interacciones (nelfinavir, pitavastatina, perampanel y praziquantel). De los resultados obtenidos se destacó la interacción electrostática entre nelfinavir y el modelo proteico, evidenciado, además, la mayor actividad entre las moléculas analizadas y energía libre de unión más fuerte, lo que resulta en resultados prometedores *in silico*, que necesitan ser abordados de manera experimental con modelos *in vivo*, pero que abren las posibilidades a nuevas moléculas con potencial inhibitorio sobre el SARS-CoV-2⁸².

En otro estudio reciente del año 2020, se presentaron resultados derivados del cribado virtual de una base de datos de más de 3.000 fármacos aprobados por la FDA. Los resultados mostraron que algunos de los inhibidores de proteasa conocidos, actualmente en uso en las infecciones por VIH, podrían ser útiles para la terapia de COVID-19. Lopinavir, indinavir, cobicistat, atazanavir, acetato de angiotensina humana II, GHRP-2 y acetato de caspofungina, fueron los compuestos derivados de este análisis como fármacos prometedores⁸³.

Este enfoque computacional similar para detectar moléculas con capacidad de eliminación del virus, ha permitido el descubrimiento de otros fármacos comerciales con otro tipo de usos, con posible capacidad inhibitorias sobre la proteasa de Mpro de coronavirus, como son: colistina, valrubicina, icatibant, bepotastina, epirubicina, epoprostenol, vaporeotida, aprepitant, caspofungina y perfenazina⁸⁴.

Investigadores han combinado el diseño de fármacos *ab initio* basado en la estructura, el cribado virtual y el cribado de alto rendimiento para descubrir nuevos fármacos para tratar la infección por COVID-19, como es el caso del Ebselen, molécula con capacidad antioxidante y antiinflamatoria, también como posible inhibidor de la proteasa Mpro del CoV⁸⁵.

Otros fármacos identificados por metodología *in silico* con capacidad de unión a Mpro y con potencial acción frente a la infección por SARS-CoV-2 son: beclabuvir y saquinavir⁸⁶, timopentina, carfilzomib⁸⁷, ledipasvir, velpatasvir⁸⁸, atazanavir, efavirenz, ritonavir, dolutegravir⁸⁹, grazoprevir, telaprevir, boceprevir y ácido micofenólico⁹⁰.

Conclusiones

La aparición continua de enfermedad por coronavirus en los últimos años proyecta una amenaza significativa para la salud pública mundial. Hoy en día no se cuenta con mecanismo terapéuticos específicos para tratar la infección por coronavirus, lo que pone de manifiesto la necesidad urgente de desarrollar herramientas para detener la actual pandemia y controlar las futuras nuevas variantes del virus.

Actualmente, el tratamiento para el COVID-19, es principalmente el manejo de los síntomas y herramientas de soporte en casos graves. De los estudios que se han realizado sobre fármacos anti-SARS-CoV-2, muchos tienen tamaños de muestra pequeños que arrojan beneficios sin significación estadística. Por lo tanto, se hace necesario diseñar y ejecutar ensayos clínicos aleatorizados, de gran alcance, que proporcionen soporte científico a todos los fármacos revisados en este trabajo. Sin embargo, es importante resaltar que los ensayos para la aceptación de terapias efectivas para el nuevo coronavirus se ven limitados por el reto de ejecutar estudios controlados durante un estado de emergencia. Los resultados de estos ensayos pueden no estar disponibles a corto plazo; por lo tanto, se debe valorar y analizar todas las evidencias para lograr retrasar la transmisión y optimizar las medidas de apoyo.

Agradecimientos. A la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad de Cartagena, Plan de fortalecimiento y sostenibilidad del Grupo de Bioquímica y Enfermedad.

Referencias bibliográficas

- 1.- Zhong N S, Zheng B J, Li Y M, Poon LLM, Xie Z H, Chan K H, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003; 362 (9393): 1353-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14630-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14630-2).
- 2.- Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt G M, et al. A major outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348 (20): 1986-94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030685>.
- 3.- Bermingham A, Chand M A, Brown CS, Aarons E, Tong C, Langrish C, et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill* 2012; 17 (40): 20290. <https://doi.org/10.2807/ese.17.40.20290-en>.
- 4.- Organización Mundial de la Salud. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente

- Medio (MERS-CoV). [Fecha de consulta: 29 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).
- 5.- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579 (7798): 265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
 - 6.- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). [Fecha de consulta: 29 de abril de 2020]. Disponible en: <https://who.sprinklr.com/>
 - 7.- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J K, Cleary P, Khaw F-M, Lim W S, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of Severe Acute Respiratory Infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2014; 211 (1): 80-90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>.
 - 8.- Arabi Y, Balkhy H, Hajeer A H, Bouchama A, Hayden F G, Al-Omari A, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infection: a study protocol. *SpringerPlus* 2015; 4 (1): 709. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1490-9>.
 - 9.- Shanmugaraj B, Siriwardananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38 (1): 10-8. <https://doi.org/10.12932/ap-200220-0773>.
 - 10.- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020; 214: 108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
 - 11.- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS latest articles* 2020. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
 - 12.- Fontana F, Alfano G, Mori G, Amurri A, Lorenzo T, Ballestri M, et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with tocilizumab and hydroxychloroquine. *Am J Transplant* 2020. April 23. <https://doi.org/10.1111/ajt.15935>.
 - 13.- Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagnostic and interventional imaging*. *Diagn Interv Imaging* 2020; 101 (5): 323-24. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010>.
 - 14.- Michot J-M, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol* 2020. March. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>.
 - 15.- Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv.* 2020; 4 (7): 1307-10. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001907>.
 - 16.- Mihai C, Dobrota R, Schröder M, Garaiman A, Jordan S, Becker M O, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (5): 668-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442>.
 - 17.- Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020; March: 1-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>.
 - 18.- Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, Gambassi G, Landi F, Visconti E, et al. Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2020. April 16. <https://doi.org/10.1002/jmv.25897>.
 - 19.- Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? *Br J Pharmacol* 2020. April 24. <https://doi.org/10.1111/bph.15072>.
 - 20.- Ortiz-Martínez Y. Tocilizumab: A new opportunity in the possible therapeutic arsenal against COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101678>.
 - 21.- Lin F-C, Young H A. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Rev* 2014; 25 (4): 369-76. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.015>.
 - 22.- Lokugamage K G, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery V D. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv* 2020. April 9. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>.
 - 23.- Mosaddeghi P, Negahdaripour M, Dehghani Z, Farahmandnejad M, Moghadami M, Nezafat N, et al. Therapeutic approaches for COVID-19 based on the dynamics of interferon-mediated immune responses. *Preprints* 2020. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0206.v1>.
 - 24.- lei I, Jian-ya G. Clinical characteristics of 51 patients discharged from hospital with COVID-19 in Chongqing, China. *medRxiv* 2020. February 23. <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025536>.
 - 25.- Qin X, Qiu S, Yuan Y, Zong Y, Tuo Z, Li J, et al. Clinical characteristics and treatment of patients infected with COVID-19 in Shishou, China. *SSRN Lancet Resp Med* 2020. February 20. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3541147>.
 - 26.- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14 (1): 58-60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.
 - 27.- Stockman L J, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3 (9): e343-e. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>.
 - 28.- Arabi Y M, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi A A, Almekhlafi G A, Hussein M A, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197 (6): 757-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>.
 - 29.- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 - 30.- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. [Fecha de consulta: 29 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
 - 31.- Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395 (10223): 473-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
 - 32.- Savarino A, Boelaert J R, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003; 3 (11): 722-7. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5).
 - 33.- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30 (3): 269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
 - 34.- 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. March 9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
 - 35.- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6 (1): 16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.
 - 36.- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang V T, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J*

- Antimicrob Agents 2020. March 20. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- 37.- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020. March 10. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.
- 38.- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020; 14 (1): 72-3. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
- 39.- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020; 49 (1). <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>.
- 40.- Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55 (4). April. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>.
- 41.- Devaux C A, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
- 42.- Borba M G S, Val FdA, Sampaio V S, Alexandre M A A, Melo G C, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv* 2020. April 16. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>.
- 43.- Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open* 2020. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101069>.
- 44.- Boriskin Y S, Leneva I A, Pecheur E I, Polyak SJ. Arbidol: A broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr Med Chem* 2008; 15 (10): 997-1005. <http://dx.doi.org/10.2174/092986708784049658>.
- 45.- Barnard DL, Kumaki Y. Recent developments in anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus chemotherapy. *Future Virol*. 2011; 6 (5): 615-31. <https://doi.org/10.2217/fvl.11.33>.
- 46.- Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against corona virus disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect* 2020. March. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>.
- 47.- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020. April 15. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
- 48.- Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect* 2020. April. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>.
- 49.- Rosa S G V, Santos W C. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica* 2020; 44:e40. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>.
- 50.- Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Ali P. Pharmacotherapy in COVID-19: A narrative review for emergency providers. *Am J Emerg Med* 2020. April. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.035>.
- 51.- Sheahan T P, Sims A C, Graham R L, Menachery V D, Gralinski L E, Case J B, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9 (396): eaal3653. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>.
- 52.- Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, Schäfer A, Won J, Brown A J, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
- 53.- 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* 2020; 117 (12): 6771-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>.
- 54.- Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, Lofy K H, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382 (10): 929-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.
- 55.- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Díaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. April 10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.
- 56.- Hillaker E, Belfer J J, Bondici A, Murad H, Dumkow L E. Delayed initiation of remdesivir in a COVID-19 positive patient. *Pharmacotherapy* 2020. April 13. <https://doi.org/10.1002/phar.2403>.
- 57.- Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia S F, Chen D, Hui K P Y, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020; 178: 104786. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786>.
- 58.- Al-Tawfiq J A, Al-Homoud A H, Memish Z A. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020. March-April. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101615>.
- 59.- Lombardy Section of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. *Vademecum for the treatment of people with COVID-19*. Edition 2.0, 13 March 2020. *Infez Med* 2020; 28 (2): 143-52. Disponible en: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_4.pdf.
- 60.- Graci J D, Cameron C E. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev Med Virol* 2006; 16 (1): 37-48. <https://doi.org/10.1002/rmv.483>.
- 61.- Habib AMG, Ali MAE, Zouaoui B R, Taha MAH, Mohammed B S, Saquib N. Clinical outcomes among hospital patients with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *BMC Infect Dis* 2019; 19 (1): 870. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4555-5>.
- 62.- Peiris JSM, Chu C M, Cheng VCC, Chan K S, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003; 361 (9371): 1767-72. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13412-5).
- 63.- Knowles S R, Phillips E J, Dresser L, Matukas L. Common adverse events associated with the use of ribavirin for Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (8): 1139-42. <https://doi.org/10.1086/378304>.
- 64.- Khalili J S, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol* 2020. March 30. <https://doi.org/10.1002/jmv.25798>.
- 65.- Elfiky A A. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci* 2020; 253: July 15. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>.
- 66.- Cvetkovic R S, Goa K L. Lopinavir/ritonavir. *Drugs* 2003; 63 (8): 769-802. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363080-00004>.
- 67.- Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212 (12): 1904-13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv392>.
- 68.- Beck B R, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Comput Struct Biotechnol J* 2020; 18: 784-90. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.03.025>.
- 69.- Zhavoronkov A, Aladinskiy V, Zhebrak

- A, Zagribelnyy B, Terentiev V, Bezrukov D S, et al. Potential COVID-2019 3C-like protease inhibitors designed using generative deep learning approaches. *ChemRxiv* 2020. February 19. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11829102.v2>.
- 70.- Lim J, Jeon S, Shin H-Y, Kim M J, Seong Y M, Lee W J, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci* 2020; 35 (6). <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>.
 - 71.- Kim Y, Kwon O, Paek J H, Park W Y, Jin K, Hyun M, et al. Two distinct cases with COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2020. April 26. <https://doi.org/10.1111/ajt.15947>.
 - 72.- Nakamura K, Hikome M, Shimizu H, Kuwahara Y, Tanabe M, Kobayashi M, et al. A sporadic COVID-19 pneumonia treated with extracorporeal membrane oxygenation in Tokyo, Japan: A case report. *J Infect Chemother* 2020. March. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.03.018>.
 - 73.- Ye X T, Luo Y L, Xia S C, Sun Q F, Ding J G, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24 (6): 3390-6. https://doi.org/10.26355/eurev_202003_20706.
 - 74.- Bhatnagar T, Murhekar M, Soneja M, Gupta N, Giri S, Wig N, et al. Lopinavir/ritonavir combination therapy amongst symptomatic coronavirus disease 2019 patients in India: Protocol for restricted public health emergency use. *Indian J Med Res* 2020; 151 (2): 184-9. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_502_20.
 - 75.- Meziyerh S, Zwart T C, van Etten R W, Janson J A, van Gelder T, Alwayn I P J, et al. Severe COVID-19 in a renal transplant recipient: A focus on pharmacokinetics. *Am J Transplant* 2020. April 26. <https://doi.org/10.1111/ajt.15943>.
 - 76.- Cheng C-Y, Lee Y-L, Chen C-P, Lin Y-C, Liu C-E, Liao C-H, et al. Lopinavir/ritonavir did not shorten the duration of SARS CoV-2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2020. April 3. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.032>.
 - 77.- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (19): 1787-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
 - 78.- Baron S A, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain J-M. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55 (4): 105944. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>.
 - 79.- Jean S-S, Lee P-I, Hsueh P-R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect* 2020. April 4. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>.
 - 80.- Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai C, et al. Glycopeptide antibiotics potentially inhibit cathepsin L in the late endosome/lysosome and block the entry of Ebola virus, Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem* 2016; 291 (17): 9218-32. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.716100>.
 - 81.- Zhang J, Ma X, Yu F, Liu J, Zou F, Pan T, et al. Teicoplanin potentially blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020. February 13. <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.935387>.
 - 82.- Xu Z, Peng C, Shi Y, Zhu Z, Mu K, Wang X, et al. Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCoV main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation. *BioRxiv* 2020. January 28. <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.921627>.
 - 83.- Contini A. Virtual screening of an FDA approved drugs database on two COVID-19 coronavirus proteins. *ChemRxiv* 2020. February 13. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11847381.v1>.
 - 84.- Liu X, Wang X-J. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *bioRxiv* 2020, January 29. <https://doi.org/10.1101/2020.01.29.924100>.
 - 85.- Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature* 2020. April 9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>.
 - 86.- Talluri S. Virtual screening based prediction of potential drugs for COVID-19. *Preprints* 2020. <https://doi.org/10.20944/preprints202002.0418.v2>.
 - 87.- Wang Q, Zhao Y, Chen X, Hong A. Virtual screening of approved clinic drugs with main protease (3CLpro) reveals potential inhibitory effects on SARS-CoV-2. *Preprints* 2020. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0144/v1>.
 - 88.- Chen Y W, Yiu C-PB, Wong K-Y. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000 Research* 2020 February 21; 9: 129. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1>.
 - 89.- Beck B R, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (2019-nCoV), Wuhan, China, through a drug-target interaction deep learning model. *bioRxiv* 2020, February 2. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929547>.
 - 90.- Elfiky A, Ibrahim N S. Anti-SARS and anti-HCV drugs repurposing against the papain-like protease of the newly emerged coronavirus (2019-nCoV). *Biophysics Infect Dis. Research Square*; 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.2.23280/v1>.