

## POTENCIALES OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA INFECCIONES POR SARS-CoV 1 Y 2

Juan Bautista De Sanctis,<sup>1,2</sup>  Dolores Moreno,<sup>3</sup>  Alexis García,<sup>2</sup>  Gricelis Martínez,<sup>2,4</sup>  Michael Mijares,<sup>2,4</sup> 

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Molecular y Translacional. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Palacky. Hněvotínská 1333/5. Olomouc 779 00. República Checa. <sup>2</sup>Instituto de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela. <sup>3</sup>Cátedra de Patología General y Fisiopatología. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela. <sup>4</sup>Unidad de Biotecnología, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 18 Diciembre 2020. Aceptado 30 Diciembre 2020.

### RESUMEN:

En los últimos veinte años, se han descubierto tres variantes de coronavirus que infectan al humano. La característica clínica más notoria es el síndrome severo de insuficiencia respiratoria, denominado SARS en inglés. A pesar de los numerosos esfuerzos realizados para generar una terapia efectiva, hasta el momento no se ha logrado ninguna de alta eficiencia. Las nuevas vacunas son la esperanza para controlar la presente pandemia. En la presente revisión abordaremos cómo se realizan los estudios, los tratamientos postulados, el porqué de las respuestas obtenidas y los posibles candidatos terapéuticos a usar en pacientes infectados.

**Palabras clave:** Terapia farmacológica, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2.

## POTENTIAL THERAPEUTIC OPTIONS FOR SARS-CoV 1 AND 2 INFECTIONS

### SUMMARY

In the last twenty years, three variants of coronaviruses have been discovered to infect humans. The most prominent clinical feature is severe respiratory failure syndrome, called SARS in English. Despite the numerous efforts made to generate an effective therapy, none of high efficiency has been achieved so far. The new vaccines are the hope to control the present pandemic. In this review we will address how the studies are carried out, the postulated treatments, the reasons for the responses obtained, and the possible therapeutic candidates to use in infected patients.

**Keywords:** Pharmacologic therapy, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2.

## Introducción

### Estructura básica del virus

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN monocatenarios con una envoltura característica de estructuras en forma de espícula. La familia *Coronaviridae* está formada por cuatro subfamilias Alphacoronavirus ( $\alpha$ CoV), Betacoronavirus ( $\beta$ CoV), Deltacoronavirus ( $\delta$ CoV) y Gammacoronavirus ( $\gamma$ CoV). Se sabe que un total de 7 CoV infectan a los seres humanos, consisten en dos alfa CoV (HCoV-229E y HKU-NL63) y cinco beta CoV (HCoVOC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV) (1).

Los CoV humanos han estado circulando durante mucho tiempo infectando a los humanos. Las infecciones por coronavirus, caracterizadas por síntomas similares a los de la gripe común, a menudo

se observan en la estación fría (1). Se consideraba como una infección viral benigna. Sin embargo, esta definición cambió en 2002-2003 debido a que hubo un brote, en China, de coronavirus que causó un síndrome respiratorio agudo severo. El virus se denominó entonces SARS-CoV. El virus fue altamente contagioso, 8000 casos confirmados, con una tasa de letalidad del 9,6% (2). El rápido control epidemiológico evitó la propagación del virus. Luego, hubo otro brote, esta vez en países de Medio Oriente en 2012, y Corea del Sur en 2015. Los casos confirmados de MERS-CoV superaron los 2.000, con una tasa de letalidad de ~ 35% (1-3). En el año 2019, se produjo el brote real de SARS-CoV-2 que pertenece a la misma familia (1).

El genoma del coronavirus está formado por 2 sitios UTR, 5' y 3', la replicasa, la espiga (S), la envoltura E (Envolvente), la M (Membrana), la N (Nucleocápside)

Solicitar copia a: : Dr. Juan B. De Sanctis ( sanctisj@gmail.com )

y la cola de poli (A). Hay genes adicionales al final del genoma. La proteína S está altamente glicosilada y es necesaria para la infección (4). Aunque la proteína S es muy similar entre el SARS 1 y 2 (94% de secuencia de nucleótidos), hay un sitio sensible a proteasas en el SARS-CoV-2 que está ausente en el anterior (4). La proteína de membrana y las proteínas accesorias no son esenciales para la replicación; sin embargo, tienen papeles esenciales en el ensamblaje y patogénesis viral. Hay otros genes no estructurales, las proteínas del marco abierto (ORF), ORF1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF10 y ORF8 que también se transcriben (5). La función de estas proteínas en la infección, la replicación viral y la respuesta del hospedador aún son controvertidas.

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), una proteína transmembranal glicosilada, para infectar e invadir la célula diana (6). La máxima expresión de ACE2 se observa en el epitelio respiratorio, pulmones, riñones, intestinos, endotelio y corazón (7, 9). La unidad S del virus se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor diana (10).

#### *Principios microbiológicos y cultivos virales*

En los años recientes, a través de biología molecular, se han logrado realizar importantes avances en términos de identificación de agentes patógenos y con la validación de los síntomas establecidos se ha podido avanzar rápidamente en la identificación de terapias que permitan contralar la enfermedad infecciosa. Sin embargo, estos procesos requieren, a la par, información relevante de estudios *in vitro* e *in vivo*. Para poder referenciar terapias que actúen a nivel del genoma o replicación del agente patógeno es imprescindible contar con cultivos permisivos. Los cultivos permisivos son aquellos que permiten la replicación del agente patógeno en ausencia de señales celulares o medios externos, anticuerpos, complemento, etc. Hay varias líneas celulares que se usan para cultivos permisivos, la más conocida para estudios virales son las células Vero y Caco-2 (11). Las células Vero son células de riñón de mono (*Cercopithecus aethiops*), aisladas de un mono sano en 1962 por los doctores Y. Yasumura y Y. Kawakita, fáciles de mantener, con ciclo de replicación entre 18 y 24h y susceptibles a infecciones virales, malaria, hongos etc. Las células Vero clonadas tienen ausente el segmento de producción y respuesta a interferón (IFN) (11). Las células Caco-2 son células provenientes de un carcinoma epitelial de colon

humano obtenidas de un paciente por el Dr. Jorgen Fogh en 1977. A diferencia de las células Vero esta línea celular es tumoral, menos permisiva. Es utilizada para análisis de fármacos, transporte de moléculas etc. Las células Caco-2 si responden a IFN en cultivo, de allí su menor permisividad (12). Los experimentos con células permisivas permiten obtener cantidades importantes de agente patógeno, más experimentos *in vitro* deben ser analizados con cautela dada la condición de la célula hospedera.

En el caso de SARS-CoV-2, con la información molecular previa de otros coronavirus fue posible identificar, purificar y secuenciar el virus en corto tiempo. La secuencia molecular, sin embargo, necesitó ser amplificada para poder secuenciarse de forma fidedigna. Varios grupos de investigadores decidieron crecer el virus en el medio permisivo celular para posteriormente secuenciarlo. Esta técnica de amplificación permitió inclusive obtener, de varios pacientes, cultivos virales y comparar las secuencias. Las secuencias, posteriormente fueron claves para diseñar los iniciadores para la reacción de cadena de polimerasa (PCR), técnica crítica para la determinación del virus.

Cuando se intentó establecer líneas infectadas con SARS-CoV-2, cultivo primario, células tumorales o inmortalizadas, el rendimiento fue muy pobre. La dificultad radica, en gran parte, en la señalización de IFN mas no es el único elemento. Ese tropiezo, ha forzado a utilizar líneas permisivas para experimentos farmacológicos, los cuales, no necesariamente se traducen en el proceso que ocurre *in vivo*. Es así como se ha evidenciado que, usando cultivos permisivos, el virus es más eficiente en el proceso de replicación y es capaz de inhibir los procesos celulares a través de los miRNA, ARN no codificantes que se acoplan a segmentos de ARN y causan su destrucción. Los procesos miRNA en infecciones por SARS-CoV-2 ha sido revisado recientemente (13).

El proceso de replicación viral en ambiente permisivo genera varios problemas desde el punto de vista farmacológico. Un primer problema a pensar es la biodisponibilidad del fármaco. La biodisponibilidad de fármacos antiretrovirales *in vivo* difiere mucho la de la de *in vitro* en muchos casos el producto metabólico del fármaco es el terapéutico y no el fármaco per se (14). A la par, muchos fármacos antivirales son capaces de inhibir parcialmente procesos celulares y están relacionados con múltiples efectos adversos

(14). La resistencia farmacológica es poco visible en cultivos permisivos *in vitro* a diferencia de *in vivo*. En los estudios realizados con diferentes fármacos antivirales, Remdesivir, el inhibidor de la replicación viral más potente *in vitro*, demostró en varios ensayos una disminución en el tiempo de convalecencia y una disminución pequeña de la mortalidad (3-5 %) en pacientes con la COVID-19. Sin embargo, esas tasas siguen siendo bajas en comparación al número de pacientes con infección viral importante que requieren terapia ventilatoria (15, 16).

Los estudios *in vitro* y sus limitaciones se puede observar en los trabajos de Gendrot y col. (17) y Hoffmann y col (18). En el trabajo de Hoffmann, se logra demostrar que el efecto de cloroquina *in vitro* con células permisivas no puede ser replicado en células no permisivas. En el modelo animal controlado de hámster tampoco la cloroquina tuvo efecto (19). Ambos trabajos (18, 19) apoyan la mayoría de los reportes de estudios clínicos donde se evidencia la ausencia de efecto terapéutico del antimalárico (19). El mismo problema se encontró con el uso de ivermectina donde las dosis necesarias para inhibir la replicación viral eran 35 veces más altas de las dosis terapéuticas (20). Sin embargo, el mayor inconveniente que se ha observado en Latinoamérica es el uso indiscriminado de terapias como ivermectina y con combinaciones farmacológicas que pudieran ser más tóxicas que terapéuticas (21, 22).

Independientemente del uso de vacunas, es necesario disponer de un arsenal terapéutico racional para tratar a los pacientes ya que es imposible vacunar a toda la población al mismo tiempo y existe la posibilidad de focos de infección hasta ahora no controlarlos. En la presente revisión abordaremos algunos de los tratamientos postulados como posibles candidatos terapéuticos para tratar infecciones por SARS-CoV-1 y 2.

### Opciones terapéuticas farmacológicas

Una respuesta inmune adecuada del huésped a la infección por virus requiere que el huésped sea capaz de contener la propagación del virus y eventualmente eliminarlo. Cuando el sistema inmunológico no puede eliminar el virus del cuerpo, la respuesta inmunológica se modula en la mayoría de los casos utilizando diferentes fármacos para reducir la carga viral y prevenir el desarrollo de la enfermedad (23, 24).

### Esteroides

Los glucocorticoides son inhibidores potentes que se utilizan habitualmente para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y crónicas. Los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides dependen de varios mecanismos moleculares (25). Russel y col. (26), en un estudio observacional retrospectivo de pacientes con MERS, demostró que los pacientes tratados con corticosteroides generalmente requerían ventilación mecánica, vasopresores y terapia de reemplazo renal. Tras correcciones estadísticas, los autores concluyeron que el tratamiento con corticoesteroides no se asoció con disminución de la mortalidad. La guía de la OMS sobre el manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (publicada el 28 de enero de 2020) recomienda no usar corticosteroides a menos que esté indicado por otras razones médicas (27). En la actualidad se recomienda el uso de esteroides en casos de COVID-19 con necesidad de oxigenoterapia, cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva y ventilación invasiva (28).

### Cloroquina (CQ) o hidroxicloroquina (HCQ)

La cloroquina (CQ), el fosfato de cloroquina (FCQ) y la hidroxicloroquina (HCQ) inhiben la infección viral en varios modelos (29). Pueden inhibir la replicación de los virus de ARN y actualmente no están recomendados para tratar la infección por COVID-19 (29,30). Son bases débiles e inhiben la acidificación endosomal (31,32). Mauthe y colaboradores (33) demostraron que CQ inhibe la autofagia al alterar la fusión del autofagosoma con los lisosomas. Además, la CQ induce una desorganización independiente de la autofagia de los sistemas de Golgi y endolisosómico, lo que podría contribuir al deterioro de la fusión (33). La cloroquina puede reducir la glicosilación de ACE2, evitando así que el virus se una de manera efectiva a las células huésped (30). Savarino y col. (29) sugirieron que la CQ podría bloquear la producción de citocinas proinflamatorias (como IL-6), disminuir la tormenta de citocinas y, por lo tanto, prevenir la vía de activación que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

En China, se realizaron estudios de cohorte en 10 hospitales para verificar la eficacia y seguridad de CQ y HCQ en el tratamiento de la COVID-19 (30). Los resultados iniciales mostraron que el fosfato de cloroquina era superior al control. El fosfato de cloroquina redujo las exacerbaciones pulmonares,

mejoró los hallazgos radiológicos y disminuyó la carga viral (30). Sin embargo, ha habido algunos desacuerdos con el uso de la cloroquina basados en la baja respuesta de los pacientes y los efectos secundarios observados, principalmente cardiovasculares (34). En la actualidad la CQ y la HCQ no está indicado para el tratamiento de la COVID-19.

#### Azitromicina

Los macrólidos son un tipo de antibióticos derivados de *Saccharopolyspora erythraea*, un tipo de bacteria del suelo. Afecta a cocos grampositivos y patógenos intracelulares como micoplasma, *clamidia* y *legionella*. Inhibe la síntesis de proteínas y se une, reversiblemente, al sitio P de la unidad 50S del ribosoma (35). La eritromicina fue el primer macrólido descubierto; otros macrólidos incluyen azitromicina, claritromicina y roxitromicina. Su efecto es principalmente bacteriostático, pero puede ser bactericida y antiinflamatorio (35). El efecto antiinflamatorio del antibiótico implicó: 1) la reducción de la migración y secreción de neutrófilos, 2) la regulación a la baja de las citocinas proinflamatorias de transcripción y secreción y 3) la disminución de la expresión de moléculas de adhesión (36).

Gautret y col. (37), evaluaron el uso de hidroxicloroquina y azitromicina en cargas virales respiratorias. Los pacientes tratados tuvieron una reducción significativa del transporte viral al sexto día después de la inclusión en comparación con los controles. La azitromicina agregada a la hidroxicloroquina fue significativamente más eficiente para la eliminación del virus (37). Estos resultados preliminares sugirieron un efecto sinérgico de la combinación de hidroxicloroquina y azitromicina (37). Aunque estos resultados fueron prometedores, el estudio tuvo varias limitaciones importantes: un tamaño de muestra pequeño, la falta de cargas virales basales y seguimiento, y la falta de aprobación ética. Además, no se informaron resultados de seguridad clínica. Estas limitaciones, junto con las preocupaciones sobre la cardiotoxicidad aditiva de estos dos fármacos, no respaldaron el uso de esta combinación en el esquema de tratamiento para COVID-19.

#### Tocilizumab

La interleucina-6 es una de las citocinas más relevantes durante las infecciones virales, junto con la IL-1 y el TNF $\alpha$  (38). Sin embargo, la sobreexpresión de IL-6 tiene consecuencias potencialmente negativas

sobre la respuesta inmunitaria viral (38). La última evidencia científica respalda diferentes escenarios. La desproporción en la producción de IL-6 después de una infección viral puede afectar el aclaramiento viral, promoviendo la persistencia viral y enfermedades crónicas (38).

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6 (39). El tocilizumab intravenoso se administra como una dosis única de 8 mg / kg iv en pacientes afectados por neumonía intersticial multifocal grave correlacionada con la infección por SARS-CoV-2 (39). El ensayo de fase clínica II evalúa la hipótesis de que un tratamiento anti-IL6R puede ser eficaz para apaciguar la tormenta de citocinas inducida por virus, bloquear el deterioro de la función pulmonar o incluso ayudar a una rápida mejora de las condiciones clínicas, previniendo la intubación nasotraqueal y / o la muerte (39). La FDA aprobó un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia del tocilizumab intravenoso (IV) más el tratamiento estándar en pacientes adultos hospitalizados con neumonía grave (COVID-19) (40). Recientemente, Moore y June (41), en un editorial explicaron los efectos del tocilizumab en el tratamiento de pacientes graves. Los monocitos, macrófagos y células dendríticas se infectan con el virus que induce leucopenia. A su vez, existe la tormenta de citocinas y la activación de inflamasomas, que se puede prevenir bloqueando la señal de IL-6. La inhibición de IL-6R posee una ventaja sobre el bloqueo de IL-6 ya que el receptor bloquea explícitamente la señal que induce la tormenta de citoquinas. El fundamento es similar al informado para la artritis y la leucemia.

#### Remdesivir

Remdesivir (GS-5734) es un fármaco en investigación que tiene un amplio espectro antiviral (42). El fármaco ha mostrado actividad contra los virus de ARN de varias familias, incluidos los *Coronaviridae* (como el SARS-CoV, el MERS-CoV y las cepas de coronavirus de murciélagos capaces de infectar las células epiteliales respiratorias humanas). El compuesto es un profármaco análogo de la adenosina, metabolizado en un nucleósido trifosfato activo (NTP) que posteriormente se une a las cadenas de ARN viral provocando su terminación prematura (42). Varios estudios han examinado los efectos del remdesivir sobre los coronavirus (CoV) tanto *in vitro* como *in vivo* utilizando modelos animales de ratones y primates no humanos (43, 44).

Grein y col (43), administraron remdesivir sobre la base de uso compasivo a pacientes hospitalizados con COVID19 severo. Los pacientes recibieron un ciclo de remdesivir de 10 días, que consistió en 200 mg administrados por vía intravenosa el primer día, seguidos de 100 mg diarios durante el resto de los días (43). De los 53 pacientes estudiados, nueve estaban en Japón y 22 en los Estados Unidos, 22 en Europa o Canadá (43). Desafortunadamente, no se recopilaron datos de carga viral para confirmar los efectos antivirales del remdesivir (43). Los resultados de este estudio están restringidos debido a: el tamaño pequeño de la cohorte, la falta de un grupo de control aleatorizado, la corta duración del seguimiento, los datos incompletos debido a la naturaleza del programa y la falta de información sobre 8 de los pacientes inicialmente tratados.

Wang y col. (44), demostraron que la combinación de remdesivir y cloroquina pudiera ser eficaz para controlar la infección por SARS-CoV-2 *in vitro*. Este grupo de investigadores sugiere que esta combinación debería evaluarse en estudios clínicos.

#### *Inhibidores de la Janus Kinase*

Las señales de la quinasa Janus (JAK) y STAT están involucradas en la señalización de citocinas y mecanismos celulares esenciales como la proliferación, invasión, supervivencia, inflamación e inmunidad (45). Los inhibidores potentes y selectivos de la vía JAK / STAT, baricitinib, fedratinib y ruxolitinib, se utilizan para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Los tres son potentes antiinflamatorios y es probable que sean efectivos contra las consecuencias deletéreas de los niveles elevados de citocinas que se observan típicamente en personas con COVID-19. El baricitinib es el mejor de este grupo. Tiene una alta afinidad por AAK1 y se toma por vía oral una vez al día (46).

Sin embargo, se han planteado preocupaciones con respecto al mecanismo de acción de este fármaco y su perfil de seguridad. El bloqueo de la vía JAK-STAT por baricitinib puede causar un deterioro de la respuesta antiviral mediada por interferón, facilitando así la persistencia del SARS-CoV-2 en el cuerpo (47). El panel de los Institutos Nacionales de Salud en sus pautas de tratamiento publicadas el 22 de abril de 2020, no recomienda el uso de inhibidores de la quinasa Janus en pacientes con COVID-19 debido a su extenso efecto inmunosupresor (48).

#### *Plasma de pacientes convalecientes*

El plasma de pacientes recuperados, es decir, la administración pasiva de anticuerpos policlonales (Ab) para proporcionar inmunidad inmediata, se ha utilizado para mejorar la tasa de supervivencia de pacientes con síndromes respiratorios agudos graves de etiología viral (49). Desafortunadamente, estos estudios no se han controlado adecuadamente.

Shen y su equipo (50) evaluaron cinco pacientes (rango de edad, 36-73 años; 2 mujeres) que fueron tratados con suero de pacientes convalecientes. Los cinco pacientes habían recibido varios agentes antivirales y esteroides (50). Se administró plasma de convalecencia a los pacientes entre 10 y 22 días después del ingreso, lo que produjo una mejoría en el estado clínico de los pacientes (50). Sin embargo, el tamaño limitado de la muestra y el diseño del estudio no permite una conclusión definitiva sobre la eficacia potencial de este tratamiento. Son necesarios más estudios clínicos.

Zhang y col (51) trataron a cuatro pacientes con cuidados de soporte y plasma de convalecientes. Aunque los cuatro pacientes (incluida una mujer embarazada) se recuperaron de la infección por SARS-CoV-2; se requieren más ensayos clínicos aleatorizados para eliminar el efecto de otros tratamientos recibidos por estos pacientes y para investigar la seguridad y eficacia de la terapia con plasma en sujetos convalecientes.

#### *Anticuerpos Monoclonales*

Los anticuerpos neutralizantes específicos contra el SARS-CoV-2 pueden ser obtenidos de dos maneras, a partir de pacientes que se recuperan de la enfermedad o en el laboratorio a través de diversas técnicas biotecnológicas (52,53). En diversos modelos preclínicos en animales de experimentación infectados con el SARS-CoV-2, los anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la proteína S, o más específicamente contra el dominio RBD de la proteína S, han demostrado que esta estrategia de inmunización pasiva es capaz de reducir de forma significativa las cargas virales y el proceso inflamatorio en las vías respiratorias superiores e inferiores (54).

A la fecha han sido aprobadas dos terapias de mAB para el tratamiento de pacientes con la COVID-19, y un total de 66 investigaciones se encuentran en ensayos clínicos de fase 1/2/3, lo que incluye 17 estudios clínicos de anticuerpos dirigidos contra la proteína S (55).

#### *Vacunas candidatas*

La pandemia COVID-19 está ejerciendo una presión extrema para acelerar los pasos necesarios en el proceso de investigación y desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2. Diferentes entidades, públicas y privadas, se han apresurado a desarrollar una vacuna. Estos esfuerzos requerirán nuevos estándares de desarrollo de vacunas. Nuevas fases que se pueden realizar en paralelo y que pueden adaptarse rápidamente para ajustarse a nuevos requisitos, capacidad de fabricación a gran escala y nuevos procesos regulatorios innovadores que pueden monitorear e interrumpir el estudio en cualquier momento.

A principios de junio de 2020, la OMS informó que había 125 vacunas candidatas en la fase preclínica y diez vacunas candidatas en la etapa clínica (56, 57), actualizado el 21 de julio de 2020. Se están utilizando múltiples estrategias para la investigación y el desarrollo de vacunas. Las estrategias son:

- 1) **Métodos tradicionales.** Las vacunas se preparan aislando el agente infeccioso de los pacientes y atenuándolo o inactivándolo. La razón es tener una respuesta inmune similar a la infección natural. El principal problema es la generación de respuestas a serotipos específicos del virus y la generación de efectos secundarios desde la inflamación local hasta la recombinación viral remota. Las vacunas atenuadas no son adecuadas para pacientes inmunodeficientes, ancianos y mujeres embarazadas, principalmente la población de alto riesgo (58).
- 2) **Uso de plataformas biotecnológicas, genómicas y proteómicas.** Estos incluyen la producción del inmunógeno usando subunidades de ADN recombinante, vectores recombinantes, péptidos sintéticos, plásmidos y microARN.

En ambos casos, los adyuvantes y los sistemas de administración son los actores clave del éxito de la vacuna, promoviendo una respuesta inmune específica (58, 59). Como se mencionó anteriormente, la gran cantidad de epítopes y la baja cantidad de anticuerpos neutralizantes presentan un desafío en el diseño de vacunas. Las vacunas que utilizan biotecnología parecen más adecuadas para alcanzar la respuesta protectora deseada.

El desarrollo de la vacuna SARS-CoV-2 plantea desafíos importantes. La proteína del virus pico es el inmunógeno de elección y el diseño del antígeno es la clave para garantizar una respuesta inmune óptima

(60,61). Para esta pandemia, es posible que las vacunas no lleguen a tiempo para mitigar el impacto de las primeras oleadas. Sin embargo, podrían ser útiles para nuevas oleadas de infecciones; Es probable que el SARS-CoV-2 continúe circulando como un virus estacional. Se requerirán estudios clínicos y serológicos para confirmar qué poblaciones continúan en riesgo una vez que las vacunas estén disponibles. Debemos desarrollar vacunas candidatas más prometedoras y almacenarlas para futuros brotes (62).

#### *ACE2 soluble y otros tratamientos*

Esta estrategia terapéutica ya fue evaluada con éxito en el caso de la infección por el SARS-CoV, y se fundamenta en la administración de una forma soluble de la ACE2 que se une al SARS-CoV-2 y que además module los efectos perjudiciales de la angiotensina II en el tratamiento de pacientes con la COVID-19. La rhsACE2 se comporta como receptor señuelo al unirse a la proteína S del SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, impidiendo de esta forma la entrada del virus a las células que expresan los receptores ACE2 y en consecuencia la infección, replicación viral y el daño a nivel pulmonar en animales de experimentación (63). Sin embargo, estas formas solubles de la ACE2 presentan una vida media corta, lo que conlleva a una menor utilidad terapéutica. Diversas estrategias farmacológicas han sido desarrolladas para la producción de formas terapéuticas de la rhsACE2 más estables, las cuales han mostrado que ejercen su acción de forma adecuada en ratones, y protegen a los animales de la infección e inflamación pulmonar, disminuyendo la falla multiorgánica y la muerte de los animales (64).

Recientemente, Treon y col. (65) demostraron que en un pequeño grupo de pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, tratados con ibutrinib en dosis altas e infectados con SARS-CoV-2, pudieron recuperarse bien después de los síntomas iniciales. Este informe sugiere que los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton podrían ayudar a la respuesta inmune innata contra el virus, especialmente porque modula la función de los macrófagos (66). Se requiere más investigación para determinar el papel de estos tratamientos.

#### Conclusiones

Entre las posibles opciones terapéuticas para las infecciones virales por SARS-CoV 1 y 2 tenemos tratamientos antivirales, antinflamatorios, inmunoterapia y vacunas entre otros. Actualmente no

existen medicamentos antivirales aprobados para el tratamiento de la COVID-19, el uso de los esteroides esta indicado en los pacientes con hipoxemia; mientras se está a la espera de la vacunación masiva como estrategia que limite las formas graves de la enfermedad. Si bien, se han realizado avances importantes en la determinación de potenciales alternativas terapéuticas farmacológicas, se necesitan ensayos controlados aleatorizados para determinar la seguridad y la eficacia de los medicamentos para el tratamiento de pacientes con COVID-19. En consecuencia, es fundamental que los profesionales de la salud se mantengan actualizados sobre las posibles opciones terapéuticas que se encuentran bajo investigación.

## Referencias

- Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. *Heliyon*. 2020;6(8):e04743. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04743
- Gralinski LE, Baric RS. Molecular Pathology of Emerging Coronavirus Infections. *J Pathol*. 2015;235(2):185-195. doi: 10.1002/path.4454
- Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2020;14(2):126-135. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8
- Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;S1684-1182(20)30082-7. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-423. doi: 10.1002/jmv.25681
- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221-224. doi: 10.1038/s41586-020-2179-y.
- Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12:8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
- Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012;2012:256294. doi:10.1155/2012/256294.
- Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterisation of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):563. doi:10.3390/ijms18030563.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058.
- Emeny JM, Morgan MJ. Regulation of the interferon system: evidence that Vero cells have a genetic defect in interferon production. *J Gen Virol*. 1979;43(1):247-252. doi: 10.1099/0022-1317-43-1-247
- Hakim MS, Chen S, Ding S, Yin Y, Ikram A, Ma XX, et al. Basal interferon signaling and therapeutic use of interferons in controlling rotavirus infection in human intestinal cells and organoids. *Sci Rep*. 2018;8(1):8341. doi: 10.1038/s41598-018-26784-9
- De Sanctis JB, García A, Garmendia J, Moreno D, Hajduch M, Radzioch D. Importance of miRNA in SARS-CoV2 infection. *Gac Med Caracas*. 2020;128(Suppl 1):S17-S22.
- Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(3):787-805. doi: 10.1016/j.idc.2019.05.006
- Pimentel J, Laurie C, Cockcroft A, Andersson N. Clinical studies assessing the efficacy, effectiveness, and safety of remdesivir in management of COVID-19: a scoping review. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;10.1111/bcp.14677. doi:10.1111/bcp.14677.
- Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of COVID-19. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:3215-3222. doi: 10.2147/DDDT.S261154
- Gendrot M, Andreani J, Boxberger M, Jardot P, Fonta I, Le Bideau M, et al. Antimalarial drugs inhibit the replication of SARS-CoV-2: An *in vitro* evaluation. *Travel Med Infect Dis*. 2020;37:101873. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101873
- Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7826):588-590. doi: 10.1038/s41586-020-2575-3
- Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, Seldeslachts L, Ter Horst S, Liesenborghs L, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(43):26955-26965. doi: 10.1073/pnas.2014441117.
- Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):762-765. doi: 10.1002/cpt.1889
- Mega ER. Latin America's embrace of an unproven COVID treatment is hindering drug trials. *Nature*. 2020;586(7830):481-482. doi: 10.1038/d41586-020-02958-2
- Shende P, Khanolkar B, Gaud RS. Drug repurposing: new strategies for addressing COVID-19 outbreak. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;3:1-18. doi: 10.1080/14787210.2021.1851195
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an



- update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
25. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;16:1711-1723. doi:10.1056/NEJMra050541.
  26. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;10223:473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
  27. World Health Organization. [página web en Internet]. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. [Actualizado 27 de mayo 2020; citado el 3 de diciembre 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).
  28. Figuera M, Hernández M, Ríos A, Villarroel H, Castro J, Carvallo M, et al. COVID-19: abordaje terapéutico y recomendaciones de la Sociedad Venezolana de Infectología. *Bol Venez Infectol.* 2020;31(1):7-24. [citado el 3 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.svinfectologia.org/index.php/publicaciones/bolet%C3%ADn-svi.html>
  29. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis.* 2003;11:722-727. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
  30. 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;1:72-73. doi:10.5582/bst.2020.01047.
  31. Devaux CA, Rolain JM, 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;55(5):105938. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
  32. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Rev Rheumatol.* 2020;3:155-166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.
  33. Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, Zhou X, Luhr M, Hijlkema KJ et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy.* 2018;14(8):1435-1455. doi:10.1080/15548627.2018.1474314.
  34. Sturrock BR, Chevassut TJ. Chloroquine and COVID-19 - a potential game changer? *Clin Med.* 2020;20(3):278-281. doi:10.7861/clinmed.2020-0129.
  35. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):201-211. doi:10.1002/cpt.1857.
  36. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides-a systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol.* 2018;9:302. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302.
  37. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, 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;20:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
  38. Velázquez-Salinas L, Verdugo-Rodríguez A, Rodríguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol.* 2019;10:1057. doi:10.3389/fmicb.2019.01057.
  39. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(9):1972-1988. doi:10.1080/21645515.2017.1316909
  40. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(20):10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117
  41. Moore BJB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-474. doi:10.1126/science.abb8925
  42. Amirian ES and Levy JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health.* 2020;9:100128. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100128.
  43. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-2336. doi:10.1056/NEJMoa2007016.
  44. 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;3:269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
  45. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea J. Janus kinases in immune cell signalling. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273-287. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
  46. Gadina M, Le MT, Schwartz DM, Silvennoinen O, Nakayamada S, Yamaoka K, et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 1):i4-i16. doi: 10.1093/rheumatology/key432.
  47. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment?. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1012-1013. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0.
  48. National Institutes of Health. [página web en Internet]. NIH issues treatment guidelines for COVID-19. [Actualizado 22 de abril 2020; citado el 28 de diciembre de 2020]. Disponible en: [https://dgalerts.docguide.com/nih-issues-treatment-guidelines-covid-19?nl\\_ref=newsletter&pk\\_campaign=newsletter&nl\\_eventid=38901&nl\\_campaignid=3641&pw\\_siteID=25&ncov\\_site=covid-19](https://dgalerts.docguide.com/nih-issues-treatment-guidelines-covid-19?nl_ref=newsletter&pk_campaign=newsletter&nl_eventid=38901&nl_campaignid=3641&pw_siteID=25&ncov_site=covid-19)

- 19&MemberID=100754561 Accessed April 22, 2020.
49. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1545-1548. doi:10.1172/JCI138003.
50. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-1589. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
51. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Chest.* 2020;158(1):e9-e13. doi:10.1016/j.chest.2020.03.039.
52. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature.* 2020;584(7819):115-119. doi:10.1038/s41586-020-2380-z
53. Shanmugaraj B, Siriwanananon 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):10-18. doi:10.12932/AP-200220-0773
54. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science.* 2020;370(6520):1110-1115. doi:10.1126/science.abe2402
55. Yang L, Liu W, Yu X, Wu M, Reichert JM, Ho M. COVID-19 antibody therapeutics tracker: a global online database of antibody therapeutics for the prevention and treatment of COVID-19. *Antib Ther.* 2020;3(3):205-212. doi:10.1093/abt/tbaa020
56. World Health Organization. [página web en Internet]. [Actualizado 21 de julio 2020; citado el 28 de diciembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/novel-coronavirus-landscapce-covid-19f65d59aff81049f5a50d37bebf0caf93.pdf?sfvrsn=394d10c9\\_2&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/novel-coronavirus-landscapce-covid-19f65d59aff81049f5a50d37bebf0caf93.pdf?sfvrsn=394d10c9_2&download=true)
57. World Health Organization. [página web en Internet]. [Actualizado 21 de julio 2020; citado el 28 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> July 21, 2020.
58. De Sanctis JB, Garmendia JV. Vaccine therapy update for pregnant, immunocompromised, and chronic diseases patients. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2015;9(1):46-53. doi:10.2174/1872213x09666150318114217.
59. García A, De Sanctis JB. An overview of adjuvant formulations and delivery systems. *APMIS.* 2014;122(4):257-267. doi:10.1111/apm.12143.
60. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med.* 2020; 382(21):1969-1973. doi:10.1056/NEJMmp2005630.
61. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr Trop Med Rep.* 2020;1-4. doi:10.1007/s40475-020-00201-6.
62. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity.* 2020;52(4):583-589. doi:10.1016/j.immuni.2020.03.007.
63. Twomey JD, Luo S, Dean AQ, Bozza WP, Nalli A, Zhang B. COVID-19 update: The race to therapeutic development. *Drug Resist Updat.* 2020;53:100733. doi:10.1016/j.drup.2020.100733
64. Iwanaga N, Cooper L, Rong L, Beddingfield B, Crabtree J, Tripp RA, et al. Novel ACE2-IgG1 fusions with improved activity against SARS-CoV2. *Preprint.* bioRxiv. 2020;2020.06.15.152157. Published 2020 Jun 15. doi:10.1101/2020.06.15.152157
65. Treon S, Castillo J, Skarbnik A, Soumerai J, Ghobrial I, Guerrera ML, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood.* 2020;135(21):1912-1915 doi: 10.1182/blood.2020006288
66. Weber ANR, Bittner Z, Liu X, Dang TM, Radsak MP, Brunner C. "Bruton's Tyrosine Kinase: An Emerging Key Player in Innate Immunity." *Front Immunol.* 2017;8:1454. doi:10.3389/fimmu.2017.01454