

# Propuestas de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: análisis de la evidencia

## Treatment proposals for SARS-CoV-2 infection: Analyzing the evidence.

Luis A Lasses y Ojeda,<sup>1</sup> Daniela J Cataneo-Piña,<sup>2</sup> Ramiro P Correa-Cabrera,<sup>2</sup> Laura Álvarez-Gutiérrez,<sup>2</sup> David U Domínguez-Rivera<sup>3</sup>

### Resumen

La pandemia causada por la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha traído consigo una mortalidad sin precedentes. Su alta contagiosidad y letalidad, sobre todo en pacientes vulnerables, ha llevado a la búsqueda urgente de fármacos que tengan un beneficio potencial en el control de esta pandemia. La investigación para lograr el desarrollo de un nuevo fármaco conlleva largos periodos de experimentación. Por este motivo, los científicos se han enfocado en probar la administración de fármacos preexistentes, incluso cuando su propósito inicial no es un efecto antiviral. En esta revisión se analiza la evidencia de las diferentes opciones de tratamiento propuestas, con insistencia en su mecanismo de acción y los beneficios encontrados en estudios observacionales.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; SARS-CoV-2; tratamiento.

### Abstract

The pandemic caused by infection with the new SARS-CoV-2 coronavirus has brought unprecedented mortality. Its high contagiousness and lethality, especially in vulnerable patients, has led to an urgent search for drugs that have a potential benefit in controlling this pandemic. Research to develop a new drug involves long periods of experimentation. For this reason, scientists have focused on testing the use of pre-existing drugs, even when their initial purpose is not an antiviral effect. In this review, we will analyze the evidence of the different proposed treatment options, with emphasis on their mechanism of action and the benefits found in observational studies.

**KEYWORDS:** COVID-19; SARS-CoV-2; Therapeutics.

<sup>1</sup> Internista y cardiólogo. Jefe del Servicio de Cardiología Geriátrica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Profesor titular del curso de Alta Especialidad en Cardiología Geriátrica de la Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>2</sup> Geriatra, residente del curso de Alta Especialidad en Cardiología Geriátrica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

<sup>3</sup> Geriatra y alta especialidad en Cardiología Geriátrica. Subjefe de residentes, profesor invitado e investigador asociado al curso de Alta Especialidad en Cardiología Geriátrica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

**Recibido:** 5 de junio 2020

**Aceptado:** 27 de junio 2020

### Correspondencia

Luis A Lasses y Ojeda  
alasses@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Lasses y Ojeda LA, Cataneo-Piña DJ, Correa-Cabrera RP, Álvarez-Gutiérrez L, Domínguez-Rivera DU. Propuestas de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: análisis de la evidencia. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 670-687.  
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4366>

## ANTECEDENTES

### Lo que hasta ahora sabemos de las investigaciones para el tratamiento del SARS-CoV-2

El nuevo coronavirus, conocido como el coronavirus 2 causante de síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), es un beta-coronavirus de ARN monocatenario encapsulado, de sentido positivo.<sup>1</sup> Este virus es causante de neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda severa (SARS), con tasa de mortalidad significativamente alta.<sup>2</sup> Similar al SARS y MERS, el genoma que contiene codifica proteínas no estructurales (como la proteasa tipo 3-quimotripsina, la proteasa tipo papaína, la helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN), las proteínas estructurales (como la glucoproteína espiga) y proteínas accesorias. Las cuatro proteínas no estructurales mencionadas son enzimas clave en el ciclo de vida viral y la glucoproteína espiga es indispensable para las interacciones virus-receptor celular durante la entrada viral. Por tanto, estas cinco proteínas fueron reconocidas como objetivos atractivos para desarrollar agentes antivirales contra el SARS y el MERS.<sup>3</sup> Los análisis estructurales de proteínas sugieren que los sitios clave de unión a medicamentos en enzimas virales probablemente se conservan en SARS-CoV-2, SARS y MERS. Por tanto, es razonable considerar la reutilización de los inhibidores existentes de MERS y SARS para SARS-CoV-2.<sup>4</sup>

Actualmente se están estudiando otros medicamentos que, aunque su utilidad principal no sea como antiviral, puedan servir como alternativas para el tratamiento.<sup>5</sup>

El COVID-19 es causa de la neumonía viral grave que conduce rápidamente a SARS. En una serie de casos de 135 pacientes, Wan y colaboradores<sup>6</sup> informaron que 88.9% de los pacientes manifes-

taban fiebre, 76.5% tos, 32.5% fatiga y mialgias, 17.7% dolor de cabeza y 13.3% disnea.

En el contexto del tratamiento, se ha recurrido a todo lo que tengamos a la mano en el arsenal terapéutico, como medicamentos que ya se encuentran en el mercado, aunque no se hayan prescrito como antivirales específicamente. Así, existen casos publicados en que se han utilizado todos los recursos disponibles. En el departamento de Neumología y Cuidados Intensivos del Centro Médico Universitario de Hackensack Meridian Jersey Neptune, Nueva Jersey, Estados Unidos, intentan suplementos vitamínicos y minerales, como vitamina C y cinc, conocidos por mejorar la inmunidad humana y han demostrado acortar la duración y mejorar los resultados en infecciones respiratorias, incluida la neumonía viral, además de hidroxycloquina y azitromicina que obtuvieron gran atención para el tratamiento de COVID-19. Se sugiere que la hidroxycloquina puede interferir con la glucosilación de los receptores del coronavirus y aumentar así el pH endosómico, inhibiendo la fusión viral y disminuyendo la carga viral.

En esta revisión, mencionaremos algunos de los medicamentos ya existentes que se han prescrito en una carrera desesperada por encontrar la cura a esta enfermedad.

## TRATAMIENTO, LUEGO PREVENCIÓN

Primero, una esperanza. A veces, los medicamentos que tratan eficazmente una enfermedad también pueden prescribirse para prevenir su aparición. Metafóricamente, el virus que causa COVID-19 usa una puerta trasera para ingresar a la célula. A medida que ingresa, está expuesto a un ambiente ácido que es necesario para que el virus ingrese por completo. La cloroquina e hidroxycloquina mantiene cerrada la puerta evitando la acidificación.

### Cloroquina e hidroxicloroquina

Las sales de sulfato y fosfato de cloroquina se han comercializado como medicamentos antipalúdicos. La hidroxicloroquina también se ha prescrito como antipalúdico, pero además ahora se administra en enfermedades autoinmunitarias, como el lupus y la artritis reumatoide. La cloroquina e hidroxicloroquina se consideran seguras y los efectos secundarios son generalmente leves y transitorios. Sin embargo, el margen entre la dosis terapéutica y tóxica es estrecho y la intoxicación por cloroquina se ha asociado con trastornos cardiovasculares que pueden potencialmente ser fatales. Por tanto, la administración de cloroquina e hidroxicloroquina debe estar sujeta a normas estrictas y no se recomienda la automedicación. Se sabe que la mejor manera de administrar cloroquina es en combinación con cinc y vitaminas A y D. El cinc ayuda a que la hidroxicloroquina ingrese a las células infectadas para destruir el virus y las vitaminas C y D apoyan la función inmunitaria.<sup>7</sup>

Se ha identificado la actividad antiviral *in vitro* de cloroquina desde finales del decenio de 1960 y el crecimiento de muchos virus diferentes, incluido el coronavirus del SARS, puede ser inhibido en el cultivo celular por cloroquina y por hidroxicloroquina.<sup>8</sup>

En un metanálisis publicado recientemente en *The Lancet* se valoraron 96,032 pacientes (edad media: 53.8 años, 46.3% mujeres) con COVID-19 que fueron hospitalizados durante el mes de abril y mayo y cumplieron los criterios de inclusión. En este análisis no se logró confirmar un beneficio de hidroxicloroquina o cloroquina cuando se prescribe sola o con un macrólido en los resultados hospitalarios de COVID-19. Cada uno de estos regímenes farmacológicos se asoció con disminución de la supervivencia en el hospital y con mayor frecuencia de arritmias

ventriculares cuando se administra para el tratamiento de COVID-19.<sup>9</sup>

### Tocilizumab

Anticuerpo humanizado recombinante anti-interleucina-6 monoclonal, se ha prescrito ampliamente en enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide. Con este anticuerpo monoclonal, la función de la interleucina 6 está bloqueada y, por tanto, la diferenciación de las células T auxiliares y las células B en células secretoras de inmunoglobulinas son inhibidas. La tormenta de citocinas que se observa en pacientes con COVID-19 ha sido difícil de controlar y manejar, lo que ha provocado aumento en la mortalidad, por tanto, tocilizumab ayuda a disminuir la respuesta inmunitaria y el daño resultante causado por las citocinas. Aunque todavía no se encuentra aprobado en Estados Unidos, tocilizumab ha demostrado hasta ahora resultados prometedores en algunos ensayos clínicos.

### CÓMO DESCUBRIR MEDICAMENTOS ANTIVIRALES RÁPIDAMENTE

También han surgido otros tratamientos contra COVID-19 y hasta el momento muestran resultados prometedores en ensayos clínicos en curso. De éstos, remdesivir (GS-5734) y favipiravir (T-705) se han convertido en el centro de atención. Remdesivir es un análogo de adenosina que se incorpora al ARN viral causando la ruptura de éste. Se ha encontrado que es eficaz para inhibir la replicación en infecciones como Ébola, SARS-CoV y MERS-CoV. Favipiravir, una ARN polimerasa dependiente de un inhibidor de ARN, ya ha obtenido la aprobación para el tratamiento de COVID-19 en China desde el 15 de febrero de 2020. Se ha demostrado la inhibición de la actividad de la ARN polimerasa de favipiravir y por tanto, impide la replicación del virus ARN como COVID-19 con efectos

secundarios mínimos. Remdesivir (GS-5734, Gilead Sciences Inc.) se encuentra actualmente en varios ensayos clínicos, pero los efectos aún no se han definido.<sup>10</sup>

Necesitamos urgentemente medicamentos efectivos contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), lo más rápido sería esperar que los medicamentos que han funcionado contra un virus diferente (SARS, MERS o Ébola) también funcionen contra COVID-19. De manera alternativa, otra opción sería dirigir específicamente las proteínas del SARS-CoV-2 para interrumpir su ciclo de vida.

Desde 1990, el poder de las supercomputadoras ha evolucionado impresionantemente. Ahora, pueden realizarse simulaciones de dinámica molecular para calcular los movimientos internos de las proteínas y los fármacos aptos pueden seleccionarse mediante un proceso que utiliza las diferentes formas en el sitio de unión, procedimiento conocido como acoplamiento de conjunto.

Con la supercomputadora Summit en el Laboratorio Nacional Oak Ridge, que actualmente es la más poderosa del mundo, se realiza un procesamiento masivo en paralelo en el que se ejecutan muchos cálculos al mismo tiempo. Esto permite que las simulaciones de dinámica molecular de muchas réplicas del objetivo se establezcan en paralelo, cada una, explorando un espacio conformacional ligeramente diferente. Por tanto, puede obtenerse un modelo de simulación completo de un objetivo de fármaco de proteína SARS-CoV-2 con el uso de Summit en un día, mientras que tomaría meses con el uso de un grupo informático típico. Las supercomputadoras también se utilizan en el acoplamiento paralelo rápido de grandes bases de datos de compuestos. El campo de descubrimiento de fármacos basado en la estructura está preparado para obtener resultados rápidos.

Esto se ha retrasado porque la ruta clásica de una década para el descubrimiento y la aprobación de nuevos medicamentos difícilmente podría ser menos adecuada para la pandemia actual.

Por esta razón, la reutilización de los medicamentos existentes ofrece un mecanismo de despliegue potencialmente rápido porque se conocen los perfiles de seguridad.

La inteligencia artificial se está utilizando para predecir la unión de medicamentos. Se han establecido diferentes tipos de programas experimentales de detección de laboratorio en todo el mundo y están aumentando. Mientras tanto, para varias proteínas SARS-CoV-2, la instalación virtual de detección de alto rendimiento y acoplamiento de conjuntos está en modo de producción completa, tanto en supercomputadoras como con el uso de vastos recursos de computación en la nube. Nada de esto garantiza el éxito dentro de un periodo determinado, sino la combinación de racionalidad y conocimiento científico.<sup>11</sup>

## POSIBLES MEDICAMENTOS APTOS A REUTILIZACIÓN CONTRA SARS-COV-2

### Agentes antivirales

Los análogos de nucleósidos aprobados (favipiravir y ribavirina) y los análogos de nucleósidos experimentales (remdesivir y galidesivir) pueden tener potencial contra SARS-CoV-2. Los análogos de nucleósidos en forma de adenina o derivados de guanina se dirigen a la ARN polimerasa y bloquean la síntesis de ARN viral en un amplio espectro de virus de ARN, incluidos los coronavirus humanos.<sup>12</sup>

El favipiravir (T-705), un análogo de guanina aprobado para el tratamiento de la gripe, puede inhibir eficazmente la ARN polimerasa dependiente de ARN de virus como la gripe, el Ébola,

la fiebre amarilla, el chikunguña, el norovirus y el enterovirus, y un estudio reciente informó su actividad contra SARS-CoV-2 (EC 50 = 61.88  $\mu$ M en células Vero E6).

La ribavirina es un derivado de guanina aprobado para tratar el VHC y el virus sincitial respiratorio (VSR) que se ha evaluado en pacientes con SARS y MERS, pero sus efectos secundarios, como la anemia, pueden ser graves a dosis altas y si ofrece suficiente potencia contra SARS-CoV-2 es incierto. Remdesivir (GS-5734) es un profármaco de fosforamidato de un derivado de adenina con una estructura química similar a la de tenofovir alafenamida, un inhibidor aprobado de la transcriptasa inversa del VIH. Tiene actividad de amplio espectro contra virus de ARN como MERS y SARS en cultivos celulares y modelos animales y se ha probado en un ensayo clínico contra el Ébola. Un estudio reciente informó que inhibió SARS-CoV-2 (EC 50 = 0.77  $\mu$ M en células Vero E6) y un paciente estadounidense con SARS-CoV-2 se recuperó después de recibir remdesivir intravenoso el 6 de enero. A pesar de estos datos, recientemente se publicó la poca eficacia del medicamento en la duración del padecimiento en estadios avanzados.<sup>13</sup> Galidesivir (BCX4430), un análogo de adenosina que se desarrolló originalmente contra el VHC, actualmente se encuentra en estudios clínicos en etapa inicial que evalúan su seguridad en sujetos sanos y su eficacia contra la fiebre amarilla, y ha mostrado actividades antivirales en estudios preclínicos contra muchos virus de ARN, incluidos el SARS y MERS.<sup>14</sup>

### Disulfiram

Se ha informado que el disulfiram, un fármaco aprobado para tratar la dependencia del alcohol, inhibe la proteasa tipo papaína de MERS y SARS en cultivos celulares y bloquea una proteína de control clave implicada en la inflamación, por lo que inhibe efectivamente este proceso.

Típicamente, la inflamación es el sistema de alarma por el que las células responden primero al peligro potencial, pero en exceso puede ser mortal. Normalmente, la activación de una proteína, la gasdermina D, es el último paso común en el proceso de muerte celular inflamatoria, o piroptosis, y la liberación resultante de citocinas inflamatorias observadas en muchas afecciones graves, incluida la sepsis. En la piroptosis, la membrana celular explota literalmente, liberando moléculas inflamatorias como la interleucina 1. En estudios con modelos animales, los ratones tratados con disulfiram no tuvieron sepsis mortal en comparación con los animales no tratados.

Este descubrimiento de investigación es casualmente muy oportuno porque la mayoría de las personas saben que el deterioro clínico de los pacientes con COVID-19 está mediado por una tormenta de citocinas o la liberación excesiva de moléculas de inflamación. De miles de compuestos examinados el mejor inhibidor de gasdermina D fue el disulfiram y ya está en el mercado, tiene una historia de 70 años de seguridad y podría ser reutilizado con bastante rapidez.

Se ha estudiado que cuando un virus o bacteria invasora ingresa a una célula, produce fenómenos inflamatorios, desencadenando una cascada de eventos.<sup>15</sup>

### Azitromicina

El mecanismo preciso se desconoce; sin embargo, se han propuesto múltiples mecanismos para las supuestas propiedades antivirales observadas con azitromicina. La maduración y la función del endosoma requieren un ambiente ácido. La azitromicina es una base débil y se acumula preferentemente de manera intracelular en vesículas endosómicas y lisosomas, lo que podría aumentar las concentraciones de pH y potencialmente bloquear la endocitosis, el desprendimiento genético viral de los lisosomas

(o ambos), lo que limita la replicación viral.<sup>16</sup> También se requiere un ambiente ácido para el recubrimiento de virus envueltos como la gripe y el VIH, y un mecanismo similar es plausible para los coronavirus, también virus envueltos.

Los supuestos efectos antivirales de la azitromicina también pueden estar mediados por una amplificación global de las respuestas antivirales en la que participa el interferón (IFN) del huésped. Los datos sugieren que la azitromicina tiene la capacidad de inducir receptores de reconocimiento de patrones, interferón y genes estimulados por éste, lo que conduce a la reducción de la replicación viral.<sup>17</sup> Además, la azitromicina actúa directamente sobre las células epiteliales bronquiales para mantener su función y reducir la secreción de moco para facilitar la función pulmonar.<sup>18</sup> Interfiere con la entrada viral a través de la interacción de unión entre la proteína espiga del SARS-CoV-2 y la proteína del receptor del huésped ACE2.<sup>19</sup>

### Nitazoxanida

La nitazoxanida es un profármaco para la tizoxanida, que tiene propiedades antivirales de amplio espectro, tiene muchas indicaciones virales y muestra una farmacodinámica prometedora contra Coronaviridae. Todavía no se ha probado en pacientes con COVID-19, pero previamente mostró baja concentración efectiva *in vitro* (CE 50) contra el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo. Por tanto, se consideró a la nitazoxanida apta para inhibir potencialmente el SARS-CoV-2.<sup>20</sup>

Se hipotetiza una respuesta inmunitaria innata reducida para explicar la susceptibilidad de la edad al SARS-CoV-2. La nitazoxanida regula al alza la vía del interferón del huésped, amplificando la respuesta antiviral innata. Por tanto, la nitazoxanida podría ser un tratamiento co-

adyuvante útil prescrito antes en el curso de la enfermedad que los tratamientos dirigidos por virus más potentes (hidroxicloroquina EC 50 = 1.13  $\mu$ M, remdesivir EC 50 = 0.77  $\mu$ M).<sup>21</sup>

A diferencia de otros fármacos postulados, la nitazoxanida muestra alta proporción de concentración plasmática máxima (C máx), después de un día de 500 mg dos veces al día (BD), a la concentración requerida para inhibir la replicación de 50% (CE 50) del SARS-CoV-2 (C máx: EC 50 aproximadamente igual a 14:1). Como tal, es importante investigar la seguridad de la nitazoxanida para ensayos adicionales.<sup>22</sup>

### Ivermectina

Se ha demostrado que tiene actividad contra el virus de la fiebre amarilla, el dengue, la encefalitis japonesa y la encefalitis transmitida por garrapatas. Su actividad contra varios virus de ARN, como el SARS-CoV-2, está relacionada con mecanismos que inhiben la importación mediada por  $\alpha/\beta$  transporte nuclear en una dosis única. El medicamento generalmente es seguro.<sup>23</sup> Curiosamente, la ivermectina, que recientemente se demostró que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 en las células *in vitro*, es un modulador alostérico positivo de  $\alpha 7$  nAChR.<sup>24</sup>

La administración de ivermectina durante la enfermedad COVID-19 en pacientes hospitalizados se asocia con menor mortalidad y menor duración de la estancia hospitalaria. Estos hallazgos requieren confirmación en ensayos más grandes, controlados y con distribución al azar.<sup>25</sup>

### Clorpromazina

Desde el comienzo del brote de COVID-19 hace varias semanas, observamos en GHU PARIS Psychiatrie&Neurosciences (Sainte-Anne hospital, París, Francia) menor prevalencia de formas sintomáticas y graves de infecciones por

COVID-19 en pacientes psiquiátricos (~ 4%) en comparación con los profesionales de la salud (~ 14%). Se han observado análisis similares en otras unidades psiquiátricas en Francia y en el extranjero. La hipótesis es que los pacientes psiquiátricos podrían estar protegidos de las formas graves de COVID-19 por sus tratamientos psicotrópicos. La clorpromazina (CPZ) es un derivado de fenotiazina ampliamente prescrito en la rutina clínica en el tratamiento de psicosis agudas y crónicas. Además de sus efectos antipsicóticos varios, los estudios *in vitro* también han demostrado actividad antiviral de clorpromazina mediante la inhibición de la endocitosis mediada por clatrina. Recientemente, estudios independientes revelaron que clorpromazina es un fármaco anti-MERS-CoV y anti-SARS-CoV-1. En comparación con otros medicamentos antivirales, las principales ventajas de la clorpromazina residen en su biodistribución: los estudios preclínicos y clínicos han reportado alta concentración de CPZ en los pulmones (20-200 veces mayor que en el plasma), lo que es crítico debido al tropismo respiratorio del SARS-CoV-2. La clorpromazina tiene alta concentración en la saliva (30-100 veces mayor que en el plasma), por tanto, podría reducir el contagio del COVID-19. La clorpromazina puede cruzar la barrera hematoencefálica, por consiguiente, podría prevenir las formas neurológicas de COVID-19. Este reposicionamiento de clorpromazina como fármaco anti-SARS-CoV-2 ofrece una estrategia alternativa y rápida para aliviar la propagación del virus, la severidad y letalidad de la infección.

De hecho, la clorpromazina es un medicamento aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos con excelente perfil de tolerancia, recetado por alrededor de 70 años en psiquiatría, pero también en la rutina clínica en el tratamiento de náuseas y vómitos del embarazo, en cáncer avanzado y también para tratar cefalea en diversas afecciones neurológicas. El amplio espectro del tratamiento

con clorpromazina incluye antipsicóticos, ansiolíticos, antieméticos y antivirales. Los efectos inmunomoduladores, junto con la inhibición de la endocitosis mediada por clatrina y la modulación de la barrera hematoencefálica, es tanto el resultado de la casualidad como de observaciones clínicas cuidadosas.<sup>26</sup>

### Colchicina

La colchicina es un poderoso medicamento antiinflamatorio aprobado para el tratamiento o la prevención de la gota y la fiebre mediterránea familiar en dosis que varían entre 0.3 y 2.4 mg/día. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la polimerización de la tubulina, así como a través de los efectos potenciales en las moléculas de adhesión celular y las quimiocinas inflamatorias. También podría tener efectos antiinflamatorios directos al inhibir las redes clave de señalización inflamatoria conocidas como citocinas inflamatorias y proinflamatorias. Además, la evidencia sugiere que la colchicina ejerce un efecto antiinflamatorio directo al inhibir la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa e IL-6, la migración de monocitos y la secreción de metaloproteinasas de matriz-9. Se cree que la colchicina suprime la secreción de citocinas y quimiocinas, así como la agregación plaquetaria *in vitro*. Todos éstos son efectos potencialmente benéficos que podrían disminuir o eliminar la tormenta inflamatoria COVID-19 asociada con formas graves de la enfermedad. Es importante destacar que, en un ensayo contemporáneo, con la dosis baja de colchicina administrada a pacientes que sobrevivieron del síndrome coronario agudo se redujeron de manera estadísticamente significativa las complicaciones cardiovasculares.

El mecanismo fisiopatológico propuesto de la tormenta de citocinas y la activación de la cascada inflamatoria se basa en la evidencia recopilada principalmente durante las epidemias de SARS-CoV y MERS-CoV (con aumento

significativo en IL-1B, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$ , IP-10, TNF- $\alpha$ , IL-15 e IL-17, entre otros). Los datos recopilados durante la pandemia con COVID-19 también muestran un aumento significativo en las citocinas inflamatorias (GCSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF- $\alpha$ , entre otros) en pacientes con enfermedad severa. En ausencia de tratamientos efectivos para pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria, se postula el efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de la colchicina en las citocinas implicadas en el estado hiperinflamatorio.<sup>27</sup>

### Ciclosporina A

La ciclosporina A es un fármaco inmunosupresor aprobado para una serie de afecciones, como la enfermedad de Crohn. La ciclosporina A ha demostrado su eficacia contra una amplia gama de virus *in vitro*, incluidos los coronavirus, al interferir con las interacciones proteicas y, por tanto, afectar la replicación viral. En consecuencia, su efecto en el tratamiento de COVID-19 puede ser doble, tanto contra el virus como contra la respuesta de la hiperinflamación.<sup>28</sup>

### Nicotina

Según la bibliografía científica actual y los nuevos datos epidemiológicos que revelan que el tabaquismo actual parece ser un factor protector contra la infección por SARS-CoV-2, se plantea la hipótesis de que el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) desempeña un papel clave en la fisiopatología de la infección por COVID-19 y podría representar un objetivo para la prevención y el control de la infección por SARS-CoV-2.<sup>29,30</sup>

El nAChR aparece como una pista hipotética para las principales manifestaciones clínicas de COVID-19. Se acepta que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), representa la principal molécula receptora del SARS-CoV-2. ACE2 se expresa a nivel transcriptómico en el pulmón, el

intestino delgado y el colon, en el riñón, en los testículos, en el músculo cardiaco y en el cerebro, aunque la proteína no se detecta en el pulmón.<sup>31</sup> En el cerebro, ACE2 se expresa en las neuronas y en la glía y está particularmente presente en el tronco encefálico y en las regiones responsables de la regulación de las funciones cardiovasculares, incluidos el órgano subfornical, el núcleo paraventricular, el núcleo del tracto solitario y la médula ventrolateral rostral.<sup>32</sup> Sin embargo, no se excluyen receptores o correceptores adicionales. La relación entre nicotina y ACE2 se ha explorado en el marco de las enfermedades cardiovasculares y pulmonares.<sup>33</sup> En consecuencia, en el brazo ACE/ANG II/AT1R, la nicotina aumenta la expresión, actividad o ambas de la renina, ACE y AT1R, mientras que en el brazo ACE2/ANG-(1-7)/MasR compensatorio, la nicotina regula la expresión, actividad o ambas de ACE2 y AT2R, lo que sugiere una posible contribución de los receptores de acetilcolina en la regulación de ACE2.

Existe fuerte evidencia de la acción neurotrópica de la infección por SARS-CoV-2. Se ha demostrado que los coronavirus  $\beta$  a los que pertenece el SARS-CoV-2 no limitan su presencia en las vías respiratorias y que invaden con frecuencia el sistema nervioso central.<sup>34</sup> Esta propensión se ha documentado de manera convincente para el SARS-CoV-1, MERS-CoV y el coronavirus responsable de la encefalomielitis hemaglutinante porcina (HEV 67N). A la luz de la alta similitud entre SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, es muy probable que el SARS-CoV-2 también tenga potencial similar. Se ha propuesto que la neuroinfección contribuye potencialmente a la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de COVID-19 con el potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 que se sugiere desempeña un papel en la insuficiencia respiratoria de pacientes con COVID-19.

Se supone que la vía nAChR está implicada en el síndrome inflamatorio COVID-19. El sistema nervioso, a través del nervio vago, puede inhibir

significativa y rápidamente la liberación de TNF de macrófagos y atenuar las respuestas inflamatorias sistémicas.<sup>35</sup> Este mecanismo fisiológico, denominado vía antiinflamatoria colinérgica, tiene importantes implicaciones en inmunología y terapéutica. Tras la desregulación de los nAChR de macrófagos, el perfil de citocinas secretadas masivamente incluye IL-1, IL-6 y TNF. Este perfil de citocinas muestra analogías sorprendentes con el síndrome de tormenta de citocinas, que conduce al síndrome hiperinflamatorio descrito en un subgrupo de pacientes con COVID-19.<sup>36</sup> La coagulopatía sistémica con trombosis venosa y arterial es uno de los aspectos críticos de la morbilidad y mortalidad de COVID-19. En línea con esta hipótesis, debe notarse que la deficiencia hematopoyética de  $\alpha 7$ -nAChR aumenta el estado reactivo de las plaquetas, lo que podría explicar la manifestación trombogénica de COVID-19.<sup>37</sup>

Los agonistas  $\alpha 7$ , incluida la nicotina, han demostrado ser efectivos para reducir la producción de citocinas de macrófagos y la inflamación en modelos animales de pancreatitis y peritonitis.<sup>38</sup> En este contexto, un tratamiento nicotínico que posiblemente podría antagonizar la acción de bloqueo del SARS-CoV-2 en el AChR a través de una posible modulación de la interacción ACE2-nAChR, actuaría antes que las terapias anticitocinas. La modulación de nAChR por COVID-19 podría explicar tentativamente las características hiperinflamatorias observadas en un subgrupo de pacientes con COVID-19, imitando el síndrome de activación de macrófagos.

En comparación con la población general francesa, la población con COVID-19 mostró una tasa de fumadores diaria actual significativamente más débil en 80.3% de pacientes ambulatorios y en 75.4% de pacientes hospitalizados. Así, el tabaquismo actual parece ser un factor protector contra la infección por SARS-CoV-2. Aunque la química del humo del tabaco es compleja, estos datos son consistentes

con la hipótesis de que su papel protector se lleva a cabo a través de la acción directa en varios tipos de nAChR expresados en neuronas, células inmunitarias (incluidos los macrófagos), tejido cardíaco, pulmones y vasos sanguíneos.

La nicotina competiría estérica o alostéricamente con la unión del SARS-CoV-2 al nAChR. Esto legitima el uso de nicotina como agente protector contra la infección por SARS-CoV-2 y los déficits posteriores que causa en el sistema nervioso central.<sup>39</sup>

No debe olvidarse que la nicotina es una droga de abuso responsable de la adicción al tabaco. Fumar tiene graves consecuencias patológicas y sigue siendo un grave peligro para la salud. Sin embargo, en entornos controlados, los agentes nicotínicos podrían proporcionar un tratamiento eficiente de una infección aguda como COVID-19.

### Famotidina

En los Institutos Feinstein de Investigación Médica (Manhasset, Nueva York, Estados Unidos) está en curso un ensayo de la famotidina, con el fin de estudiar si el medicamento puede marcar la diferencia en el tratamiento de los pacientes con COVID-19. Los investigadores decidieron llevar a cabo un ensayo con famotidina después de informes alentadores de China. Una revisión de 6212 historias clínicas de pacientes con COVID-19 reveló que una gran cantidad de supervivientes habían experimentado acidez estomacal crónica y tomaban famotidina. Los pacientes hospitalizados con COVID-19 que tomaban famotidina parecían tener una tasa de mortalidad más baja: 14% frente a 27% de los pacientes que no tomaban el medicamento.

Además, los resultados del modelado molecular también sugirieron que la famotidina, que parece unirse a una enzima clave en el SARS-CoV-2, es-

taba ofreciendo resultados prometedores. Se cree que la famotidina se une a una enzima crítica, de forma similar a los inhibidores de proteasa, utilizados en VIH. La estructura de la famotidina puede detener la replicación del coronavirus.

Los Institutos Feinstein para la Investigación Médica recibieron la aprobación de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos para realizar un ensayo con la versión intravenosa de famotidina, además del remdesivir de Gilead Sciences e hidroxiclороquina.

Actualmente está en curso un pequeño ensayo clínico que ha inscrito a 187 pacientes críticos con COVID-19, incluidos los que requieren ventilación mecánica y apunta a un total de 1174 personas. En el ensayo, se administra a los pacientes por vía intravenosa nueve veces la cantidad de famotidina que una persona normalmente tomaría para tratar enfermedad ácido-péptica.<sup>40</sup>

### Vitamina D

Entre las diversas opciones que se han considerado terapia coadyuvante para el manejo de COVID-19 se ha propuesto a la vitamina D, varias características clínicas y epidemiológicas han llevado a pensar que la deficiencia de esta vitamina juega un papel importante en la patogenia de esta enfermedad.

Entre las características clínicas está por ejemplo que los casos asociados con neumonía severa, el incremento en la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, el aumento de las concentraciones de PCR, el riesgo de padecer sepsis, SARS, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus se relacionan con concentraciones disminuidas de vitamina D.<sup>41</sup>

La vitamina D es un secoesteroide que tiene un amplio espectro de actividad inmunomodulado-

ra, antiinflamatoria, antifibrótica y antioxidante.<sup>42</sup> La vitamina D3 es sintetizada de manera no enzimática en la piel durante la exposición a los rayos ultravioleta (UVB), esta vitamina es inactiva, requiere conversión enzimática en el hígado y los riñones para convertirse en su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D. El aumento de la pigmentación de la piel disminuye la eficacia de los UVB debido a que la melanina actúa como protector solar natural.<sup>43</sup>

En los adultos mayores es más común la existencia de concentraciones bajas de vitamina D. Debido a la amplia distribución de los receptores de vitamina D en el organismo, se ha considerado que su deficiencia se vincula con enfermedades, como osteoporosis, diabetes mellitus, alteraciones inmunitarias, inflamación, ciertos tipos de neoplasias, enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo, entre otras; la mayor parte de estas enfermedades se asocian con el envejecimiento.<sup>44</sup> La expresión del receptor ECA2/Ang1-7 Mas es menor en hombres que en mujeres y también es menor en adultos mayores que en jóvenes, lo que explica la susceptibilidad de los varones adultos mayores de padecer eventos adversos por COVID-19.<sup>45</sup>

En los pacientes con COVID-19, el virus SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en las vías respiratorias, para luego ingresar a la célula huésped, posteriormente se desarrolla un proceso de inflamación y fibrosis pulmonar debido a la liberación de citocinas proinflamatorias, como la IL-1B y la IL-18, que son activadas por macrófagos y los linfocitos Th1.<sup>42</sup>

Se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D se asocia con hiperreactividad de las vías respiratorias. A nivel respiratorio existe alta expresión de concentraciones de alfa 1 hidroxilasa, lo que permite la síntesis local de calcitriol (forma activa de la vitamina D), el calcitriol inhibe la producción

y secreción de muchas citocinas derivadas de las células musculares lisas bronquiales, así como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y la matriz de metaloproteinasa, lo que lleva a la disminución de la proliferación de músculo liso e inflamación pulmonar. Otra de las funciones de la vitamina D en los pulmones es la activación de células dendríticas y células T reguladoras y promueve la activación de múltiples moléculas antimicrobianas; la administración complementaria de 1 alfa, 25 dihidroxivitamina D suprime el reclutamiento de eosinófilos y linfocitos dentro de las vías respiratorias, disminuye la producción de IL-4 de las células T e inhibe la migración de linfocitos T, atenuando así la respuesta inflamatoria.<sup>45</sup>

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina están significativamente elevadas en los pacientes infectados y fueron directamente proporcionales a la carga viral y al daño pulmonar observado.

La ECA2 tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antifibróticos y antihiperplasia, debido a que causa la degradación de la angiotensina II (Ang II) en los pulmones a través de la vía de señalización del receptor. El incremento en la degradación de la Ang II previene su efecto tóxico acumulativo.

La vitamina D puede prevenir el daño multiorgánico causado por COVID-19 a través de las siguientes vías:

1. La vitamina D disminuye la producción de linfocitos Th1, con lo que suprime la progresión de la inflamación a través de la reducción de la generación de citocinas inflamatorias como: IL-6, IL-8, IL-12 e IL-17. La vitamina D, además, reduce la formación de factor de necrosis tumoral alfa y del factor nuclear kappa B. El cal-

citriol inhibe directamente el interferón gamma y la IL-2. La vitamina D puede disminuir el síndrome de tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19 y así prevenir el daño multiorgánico.

2. Durante la infección viral, la vitamina D puede ser transformada a su forma activa por las células epiteliales alveolares y promover la expresión de catelicidinas y defensinas que disminuye la supervivencia y la replicación viral.
3. El tratamiento con vitamina D puede suprimir la expresión de ECA2 en las células tubulares renales, por tanto, tienen actividad nefroprotectora.
4. La vitamina D previene la acumulación y disminuye la actividad proinflamatoria de Ang II a través de la supresión de la liberación de renina en pacientes COVID-19, reduciendo así el riesgo de SDRA y miocarditis.<sup>46</sup>

La evidencia actual recomienda cuantificar las concentraciones séricas de vitamina D en grupos poblacionales con riesgo de mantener concentraciones bajas de vitamina D y que se beneficiarían de concentraciones más altas, como, por ejemplo: mujeres embarazadas, obesos, personas con enfermedades crónicas y adultos mayores.<sup>41</sup>

Los efectos adversos más comunes de la administración complementaria de vitamina D son: disminución del apetito, náuseas, vómito, estreñimiento, pérdida de peso, aunque es poco probable manifestarlos con concentraciones séricas inferiores a 150 nmol/L. Aunque la hipervitaminosis D es poco frecuente, se ha reportado: nefrolitiasis, arritmias, confusión y fatiga debido al exceso de ion calcio que produce.<sup>44</sup>

### Vitamina C

Mejor conocida por sus propiedades antioxidantes, es capaz de amortiguar el daño producido por las especies reactivas de oxígeno, protegiendo a las células del organismo de daño oxidativo y disfunción. Al momento, existen varios ensayos clínicos en los que se administra vitamina C intravenosa, para tratar a pacientes con infección pulmonar severa, en los que se evaluarán los requerimientos de ventilación mecánica, uso de vasopresores, escalas de insuficiencia orgánica, duración en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad a 28 días.<sup>47</sup>

La vitamina C ha demostrado ser útil, cuando se administra a dosis altas, para reducir la mortalidad en pacientes con sepsis o enfermedad severa por influenza. Esto se debe a su efecto en la disminución del estrés oxidativo causante de lesión pulmonar en pacientes que reciben ventilación mecánica. Al no haber hasta el momento tratamiento antiviral o vacuna eficaz, la administración de antioxidantes, como la vitamina C, puede ser útil para mitigar la respuesta inflamatoria inducida por COVID-19.<sup>48</sup>

### Cinc

El cinc es conocido por modular la inmunidad antiviral y antibacteriana y regular la respuesta inflamatoria; a pesar de la ausencia de datos clínicos, algunas indicaciones sugieren que la modulación del estado de cinc puede ser benéfica en enfermos con COVID-19. Experimentos *in vitro* demuestran que el cinc tiene actividad antiviral mediante la inhibición de polimerasa de ARN de SARS-CoV, además de disminuir la actividad de la enzima convertidora de angiotensina. Su efecto antiinflamatorio también ocurre mediante la inhibición de la señalización de NF- $\kappa$ B y modulación de las funciones reguladoras de las células T, que limitan la tormenta de citocinas en COVID-19. La administración

complementaria de cinc también puede reducir el riesgo de coinfección bacteriana al mejorar el aclaramiento mucociliar y fortalecer la función de barrera del epitelio respiratorio. Se requieren ensayos clínicos y experimentales para demostrar estos beneficios.<sup>49</sup>

### Melatonina

En las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV, la respuesta inflamatoria e inmunitaria exacerbada puede activar la tormenta de citocinas y causar apoptosis de las células epiteliales y endoteliales, llevando a respuestas anormales de las células T y los macrófagos. En los pacientes con COVID-19 hay incremento en las concentraciones de IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , proteína 1 inducida por interferón y proteína 1 quimio-atrayente de monocitos. Además, hay una respuesta inmunitaria suprimida, demostrada por hipoalbuminemia, linfopenia, neutropenia y disminución en el porcentaje de células T CD8.

La melatonina tiene efecto antiinflamatorio, antioxidante y fortalece el sistema inmunitario. El efecto antiinflamatorio ocurre por varios mecanismos. La sirtuina 1 puede mediar las acciones antiinflamatorias de la melatonina, al disminuir el fenotipo proinflamatorio de los macrófagos. La melatonina suprime la activación de NF- $\kappa$ B, que se asocia con respuestas proinflamatorias y oxidativas, teniendo un papel mediador en la inflamación que causa daño pulmonar agudo. Los efectos antioxidantes de la melatonina se logran al regular a las enzimas inflamatorias superóxido dismutasa y disminuir enzimas proinflamatorias como óxido nítrico sintetasa.<sup>50</sup>

Se han reportado alteraciones del estado de alerta, caracterizadas por somnolencia, confusión, delirio, estupor o coma, en alrededor de 15% de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Estas alteraciones pueden depender del efecto directo del SARS-CoV-2, pero también de otros

factores precipitantes, como hospitalización prolongada, dolor, estreñimiento o retención urinaria. Aunque los mecanismos del delirio se desconocen, se han propuesto hipótesis, como desbalance de neurotransmisores, citocinas proinflamatorias, hipoxia tisular y privación del sueño. Con la privación del sueño, así como el estrés prolongado y ansiedad, asociados con esta crisis social, ocurre un estado proinflamatorio, con incremento de las citocinas IL-1B, IL-6 y TNF-alfa, así como reducción de citocinas antiinflamatorias, como IL-6. La privación del sueño además produce disminución en la proliferación de linfocitos y reducción en la actividad fagocítica, haciendo a los individuos más susceptibles a infecciones. La melatonina puede prescribirse como agente de primera línea para restaurar el ciclo sueño-vigilia y reducir las alteraciones del estado de conciencia, sin los efectos nocivos de otros fármacos, como benzodiazepinas o antipsicóticos.<sup>51</sup>

El SARS-CoV-2 causa piroptosis, una forma de muerte celular programada durante inflamación severa, lo que produce linfopenia, que bloquea la respuesta efectiva contra el virus. La proteína viral ORF8b interactúa con el inflamósoma NLRP3 que activa las vías de apoptosis, además de inducir la producción de citocinas proinflamatorias. La melatonina se ha propuesto como inhibidor del inflamósoma NLRP3, protegiendo a las células de piroptosis.<sup>52</sup>

### Bloqueo androgénico y SARS-CoV-2

Es ahora bien conocido que los hombres infectados con SARS-CoV-2 tienen peor resultado clínico que las mujeres, además, los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2. En oposición, los pacientes con cáncer de próstata que reciben terapias de privación de andrógenos parecen estar parcialmente protegidos contra la infección.

En un estudio realizado por Montopoli y su grupo se observó que de un grupo de 9280 pacientes infectados por SARS-CoV-2, los hombres padecieron complicaciones más graves, fueron hospitalizados con mayor frecuencia y tuvieron peor resultado clínico que las mujeres. Al comparar el número total de casos positivos de SARS-CoV-2, los pacientes con cáncer de próstata que recibieron terapia de privación androgénica (ADT) tuvieron un riesgo significativamente menor de infección por SARS-CoV-2 en comparación con los pacientes que no recibieron ADT (OR 4.05; IC95% 1.55-10.59). Los datos sugieren que los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de infecciones por SARS-CoV-2 que los pacientes sin cáncer. Sin embargo, los pacientes con cáncer de próstata que reciben ADT parecen estar parcialmente protegidos de las infecciones por SARS-CoV-2.<sup>53</sup>

### Camostat

La TMPRSS2 (proteasa transmembrana de serina 2 asociada con la superficie del huésped) es una serina proteasa que prepara la proteína espiga de los coronavirus humanos altamente patógenos, como el relacionado con el SARS-CoV y el MERS-CoV, facilitando su entrada en la célula huésped. El mesilato de camostat, un inhibidor de TMPRSS2, se ha prescrito para tratar los síntomas de la pancreatitis crónica y la esofagitis por reflujo posoperatorio pero, además, bloquea la propagación y la patogénesis del SARS-CoV, por lo que se esperaba que mostrara un efecto similar en MERS-CoV.

En un experimento en un modelo de ratón, camostat fue eficaz en la protección de los ratones contra la muerte, después de una infección mortal por SARS-CoV, con tasa de supervivencia de 60%. Se ha encontrado que camostat bloquea la entrada del virus en las células pulmonares. Este tratamiento pragmático tiene el potencial

de salvar la vida de muchas personas, incluidas las pertenecientes a los grupos de bajos ingresos. Sin embargo, hasta la fecha, no hay datos clínicos de la administración del medicamento para bloquear o al menos reducir la propagación viral y la patogénesis de los CoV; por tanto, se esperan ensayos clínicos en humanos.<sup>54</sup>

### Células madre

Al menos se están realizando 43 estudios clínicos en todo el mundo, en los que se están utilizando células madre de diversas fuentes: células mesenquimatosas, dentales, de tejido adiposo y de cordón umbilical, entre otras.<sup>55</sup>

En un ensayo clínico que se está realizando bajo una aprobación de emergencia por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA), administraron un tratamiento con seguridad a los pacientes, a través de infusiones intravenosas experimentales de células madre derivadas del cordón umbilical. Los pacientes que recibieron el tratamiento estuvieron bajo apoyo de ventilación y demostraron disminución de 50% en las necesidades de oxígeno en los primeros días de haber recibido la infusión. Esto se acompañó de la disminución significativa en las concentraciones de los marcadores inflamatorios, lo que significa que la intensa inflamación que estaba incapacitando los pulmones de los tres pacientes no solo fue detenida, sino también revertida. La capacidad de estas células para mitigar los procesos inflamatorios demuestra gran promesa para los pacientes de COVID-19.<sup>56</sup>

Ésta no es una vacuna contra COVID-19, sino un tratamiento para los que ya han enfermado. Si se tiene la oportunidad de realizar rápidamente ensayos clínicos, se podría tener un tratamiento listo para los pacientes mucho antes de que haya una vacuna. Los resultados se muestran muy prometedores. Se considera que un tratamiento con

estas células tiene el potencial de salvar vidas y reducir la gravedad del daño pulmonar en los pacientes críticos con COVID-19.<sup>57</sup>

### Plasma convaleciente

El plasma convaleciente ha surgido como estrategia de inmunización pasiva que se ha usado en la prevención y manejo de enfermedades infecciosas desde el siglo XX. El plasma convaleciente se obtiene usando aféresis de supervivientes con infección previa causada por el patógeno de interés, en quien ya se han desarrollado anticuerpos contra este agente. El objetivo principal es neutralizar al patógeno para su erradicación. Dada la rapidez para obtenerlo, el plasma convaleciente se ha considerado una intervención de emergencia en varias pandemias, demostrando reducción en la mortalidad al compararlo con placebo en infecciones respiratorias severas, como influenza y SARS-CoV.

Durante la aféresis, además de obtener anticuerpos neutralizantes, se obtienen otras proteínas, como citocinas antiinflamatorias, factores de coagulación, defensinas y anticuerpos neutrales. Éstos proveen beneficios inmunomoduladores. Al momento existen 56 ensayos clínicos que evalúan la efectividad del plasma convaleciente, aún en desarrollo.<sup>58</sup>

Los anticuerpos presentes en el plasma convaleciente producen sus efectos terapéuticos por diversos mecanismos; se unen a patógenos específicos, neutralizando su infectividad, además de ejercer efectos mediados por anticuerpos, como la activación de complemento, citotoxicidad celular dependiente o fagocitosis. La administración pasiva de anticuerpos confiere inmunidad de corto plazo; sin embargo, hasta ahora, es la única opción terapéutica disponible de forma inmediata para el tratamiento de COVID-19. Los requisitos para el donador incluyen haber tenido una prueba molecular confirmada, tener 14 días

desde el alivio de los síntomas y posteriormente otra prueba molecular negativa.<sup>59</sup>

En un estudio de Duan y su grupo, a 10 pacientes severamente enfermos se les dio una dosis de 200 mL de plasma convaleciente, además de tratamiento antiviral y de soporte. El objetivo primario fue evaluar la seguridad de la transfusión del plasma y los objetivos secundarios consistieron en observar la mejoría clínica y en parámetros de laboratorio. En promedio, el tiempo entre el inicio de los síntomas y la transfusión del plasma fue de 16 días. Los síntomas clínicos disminuyeron en tres días, además, se observó mejoría en otros parámetros de laboratorio, como la cuenta de linfocitos, disminución de la proteína C reactiva y alivio de las lesiones pulmonares en siete días.<sup>60</sup>

En otra serie de casos, realizada por Zeng y colaboradores, se analizó de forma retrospectiva a 6 pacientes con diagnóstico de COVID-19 e insuficiencia respiratoria que recibieron plasma convaleciente en una media de 21 días después del diagnóstico. Todos los pacientes resultaron negativos para la prueba de SARS-CoV-2 en los primeros tres días de recibir el plasma convaleciente y 5 fallecieron. Se concluyó que la transfusión de plasma puede ser útil para acelerar la negativización, pero no reduce la mortalidad en pacientes gravemente enfermos, por lo que su administración deberá ser de forma temprana.<sup>61</sup>

## VACUNAS

En ausencia de tratamiento efectivo, urge la necesidad de desarrollar una vacuna para reducir la carga de mortalidad y morbilidad asociadas con la infección por SARS-CoV-2. En un ensayo unicéntrico, abierto, sin distribución al azar, fase 1, se evaluó la efectividad de la vacuna Ad5 vectorizada en un centro de rehabilitación en Wuhan, China. Ciento ocho pacientes recibieron la vacuna, se dividieron en tres grupos para

recibir dosis baja, intermedia o alta de la vacuna, cada grupo incluyó 36 participantes. Se observó incremento en la cantidad de anticuerpos neutralizantes del virus a los 14 y 28 días de la aplicación, así como de anticuerpos de unión a la proteína espiga. Esta respuesta fue levemente mayor en el grupo que recibió dosis alta de la vacuna en comparación con el grupo que recibió dosis intermedia o baja. Además, se observó una respuesta positiva en cuanto a la activación de células T CD4+ y CD8+.

En cuanto a los efectos adversos, 81% de los pacientes reportaron haber tenido al menos un efecto adverso, sin diferencia en la existencia de éstos independientemente de la dosis administrada. Los efectos adversos más frecuentes fueron: fiebre, fatiga, cefalea y mialgias, la mayor parte de ellos sobrevino en las primeras 24 horas de la aplicación, y en ningún caso persistió más de 48 horas. Esta vacuna fue tolerable e inmunogénica en adultos sanos, por lo que es una opción potencial para mayor investigación.<sup>62</sup>

## CONCLUSIONES

La identificación rápida de intervenciones efectivas contra SARS-CoV-2 es un desafío importante. Debido al conocimiento disponible de sus perfiles de seguridad y, en algunos casos, la eficacia contra los coronavirus estrechamente relacionados, la reutilización de los agentes antivirales existentes es una estrategia potencialmente importante a corto plazo para tratar SARS-CoV-2. Se han iniciado ensayos de fase III de remdesivir y se están estableciendo muchos otros ensayos en China para probar varias opciones de tratamiento, como umifenovir, oseltamivir y ASC09F. Además, más de 50 inhibidores de MERS, SARS (o ambos) existentes, como galidesivir, los inhibidores de proteasa y el análogo de nucleósido pirazofurina, podrían seleccionarse contra SARS-CoV-2 mediante instalaciones que tienen la capacidad de biocontención adecuada. Con los

esfuerzos en curso para evitar la propagación de SARS-CoV-2 en todo el mundo, esperamos que el brote disminuya en pocos meses, como ocurre con el SARS y el MERS. Sin embargo, el brote ha insistido en la necesidad urgente de renovar los esfuerzos para desarrollar agentes antivirales de amplio espectro para combatir los coronavirus.<sup>63</sup>

La nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19), causada por el grave síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), es una amenaza global. Es necesario desarrollar antivirales y vacunas para controlar la enfermedad. Esto no solo implica un gasto considerable, sino que también llevaría algún tiempo probar la seguridad de un medicamento recientemente desarrollado y, mientras tanto, serían inevitables varias muertes más. En estas condiciones exigentes, la administración de los medicamentos seguros ya desarrollados debería ser el atajo más inteligente.

## REFERENCIAS

- Alshami A, Douedi S, Varon J. Coronavirus in the arena: one more time. *Curr Resp Med Rev* 2020; 16: 1. DOI : 10.2174/1573398X16999200302154418
- Yang X, Yu Y, Xu J y col. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: e26. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Zumla A, et al. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 327-347.
- Morse J, Lalonde T., Shiqing X, Liu W. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chem Bio Chem* 2020 <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
- De Clercq E. Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 695-747. DOI: 10.1128/CMR.00102-15
- Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features, and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;1-10. DOI:10.1002/jmv.25783
- Frisk-Holmberg M, Bergqvist Y, Englund U. Chloroquine intoxication [letter]. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 502-503. doi: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb01540.x
- Colson P, Rolain JM, Raoult D, 2020. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka D, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
- Douedi S, Miskoff J. Novel coronavirus 2019 (COVID-19). A case report and review of treatments. *Medicine* 2020; 99: 19. doi: 10.1097/MD.00000000000020207
- Parks J, Smith J. How to discover antiviral drugs quickly. *N Engl J Med* 2020; 382: 2261-2264. DOI: 10.1056/NEJMci2007042
- De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem. Asian J* 2019; 14: 3962-3968. doi: 10.1002/asia.201900841
- Goldman J, Lye D, Hui D, Marks K, Bruno R, Montejano M, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
- Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Hu J, Liu X, Xia S, et al. El disulfiram aprobado por la FDA inhibe la piroptosis al bloquear la formación de poros de gasdermina D. *Nat Immunol* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0669-6>
- Homolak J, Kodvanj I. Widely available lysosome targeting agents should be considered as a potential therapy for COVID-19. Preprints 2020 <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0345>
- Gielen V, Johnston S, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2010; 36: 646-654. DOI: 10.1183/09031936.00095809
- Cramer C, Patterson A, Alchakaki A, Soubani A. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med* 2017; 129: 493-499. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1285677>
- Sandeep S, McGregor K. Energetics based modeling of hydroxychloroquine and azithromycin binding to the SARS-CoV-2 spike protein – ACE2 complex. *ChemRxiv* 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12015792>
- Padmanabhan S. Potential dual therapeutic approach against SARS-CoV-2/COVID-19 with nitazoxanide and hydroxychloroquine. 2020 DOI: 10.13140/RG.2.2.28124.74882
- Jasenosky LD, Cadena C, Mire CE, et al. The FDA-approved oral drug nitazoxanide amplifies host antiviral responses and inhibits Ebola virus. *iScience* 2019; 19: 1279-1290. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.07.003>
- FDA Approval of nitazoxanide. Department of Health and Human Services (2004). Available at: [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)

- gov/drugsatfda\_docs/nda/2004/21-497\_Alinia\_Approv.pdf (accessed April 2020).
23. Crump A. Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. *J Antibiot (Tokyo)* 2017; 70 (5): 495-505.
  24. Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringier PJ, Galzi JL, Changeux JP, Bertrand D. Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 1998; 53:283-94. DOI: 10.1124/mol.53.2.283
  25. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
  26. Plaze M, Petit D, Simon-Lorier B, Cachia C y col. Repositionnement de la chlorpromazine dans le traitement du COVID-19: étude recovery. *L'encéphale* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.010>
  27. Montealegre-Gómez SOL, et al. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience for five patients. *Reumatol Clin* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.001>
  28. De Wilde AH, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. *J Gen Virol* 2011; 92: 2542-2548. doi: 10.1099/vir.0.034983-0.
  29. Miyara M, Tubach F, Martinez V, et al. Low incidence of daily active smokers in patients with symptomatic COVID19. *Qeios* 2020. <https://doi.org/10.32388/WPP19W.3>
  30. Lauer S, Grantz K, Bi Q, Jones F, Zheng Q, Meredith H, Azman A, Reich N, Lessler J. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172 (9): 577-582. doi: 10.7326/M20-0504
  31. Hikmet F, Méar L, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *bioRxiv* 2020. DOI: 2020:2020.03.31.016048.
  32. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 170-5. doi: 10.1007/s11906-010-0105-7.
  33. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 315: R895-R906. doi: 10.1152/ajpregu.00099.2018
  34. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)* 2020: e13473. <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
  35. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421: 384-8.
  36. Chen G, Wu D, Guo W y col. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130: 2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244
  37. Kooijman S, Meurs I, van der Stoep M, et al. Hematopoietic alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor deficiency increases inflammation and platelet activation status but does not aggravate atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 126-35. doi: 10.1111/jth.12765.
  38. van Westerloo DJ, Giebelen IA, Florquin S, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis. *J Infect Dis* 2005; 191: 2138-48. doi: 10.1086/430323
  39. Zia S, Ndoye A, Nguyen VT, Grando SA. Nicotine enhances expression of the alpha 3, alpha 4, alpha 5, and alpha 7 nicotinic receptors modulating calcium metabolism and regulating adhesion and motility of respiratory epithelial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 97: 243-62.
  40. Freedberg D, Conigliaro J, Sobieszczyk M, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.053
  41. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12: 988. doi: 10.3390/nu12040988
  42. Ebadi M, Montano-Loza M. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74: 856-859. doi: 10.1038/s41430-020-0661-0
  43. Mari P, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Nutrients* 2020; 12 (4): 988. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041
  44. Hribar C, Cobbold P, Church F. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease. *Brain Sciences* 2020; 10: 284. doi: 10.3390/brainsci10050284
  45. Martín-Giménez M, Inserra F, Tajer CD, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sciences* 2020; 254: 117808. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>
  46. Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020: 1-4. doi: 10.1007/s00210-020-01911-4
  47. Carr A. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Critical Care (2020)* 24: 133. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02851-4>.
  48. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery* 5 (2020) 100028
  49. Skalny A, Rink L, Ajsuvakova O, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19 (Review). *Int J Mol Med* 2020. doi: 10.3892/ijmm.2020.4575
  50. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences* 2020; 250: 117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583

51. Zambrelli E, Canevini M, Gambini O, et al. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? *Sleep Medicine* 2020; 70: 111. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.006
52. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Int Rev Immunol* 2020. DOI: 10.1080/08830185.2020.1756284
53. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, Carbone GM, Cavalli A, Pagano F, Ragazzi E, Prayer-Galetti T, Alimonti A. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). *Ann Oncol* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
54. Yoshiharu Uno. Camostat mesilate therapy for COVID-19. *Intern Emerg Med* 2020; 1-2. doi: 10.1007/s11739-020-02345-9
55. US National Library of Medicine Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid+19&term=stem+cells&cntry=ccry=&cry%20&%20dist%20=>
56. Koehne G, Pérez-Fernández J. New stem cell therapy for COVID-19 finds success in clinical trial at Baptist Health. <https://baptisthealth.net/baptist-health-news/new-stem-cell-therapy-for-covid-19-finds-success-in-clinical-trial-at-baptist-health/>
57. Moraghebi R, Kirkeby A, Chaves P, et al. Term amniotic fluid: an unexploited reserve of mesenchymal stromal cells for reprogramming and potential cell therapy applications. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 190. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0582-6>
58. Rojas M, Rodriguez Y, Monsalve D, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>
59. Bloch E, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 7: 138745. doi: 10.1172/JCI138745
60. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS* 2020; 117: 9490-1497. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
61. Zeng Q, Yu Z, Gou J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. *J Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>
62. Feng-Cai Z, Yu-Hua L, Xu-Hua G, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomized, first-in-human trial. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)
63. Li G, De Clercq. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Rev Drug Discov* 2020; 19: 149-150. doi: 10.1038 / d41573-020-00016-0