

# Covid-19: Revisión de literatura de los posibles tratamientos contra el COVID-19

Marco André Navarro Gamarra<sup>1</sup>, Cesar Alexandro Mogollon Oñoro<sup>1</sup>, Steven Alberto Pastrana Donado<sup>1</sup>, Cristiano Trindade<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

\* Dirigir correspondencia a:

Cristiano Trindade, Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas, Universidad Simón Bolívar, Carrera 59, No 59-92, Barranquilla, 080020 Atlántico, Colombia. e-mail: cristiano.trindade@unisimonbolivar.edu.co

## RESUMEN

El nuevo coronavirus es el causante de la actual pandemia que se caracteriza por el cuadro de un síndrome respiratorio agudo. Históricamente ya existieron epidemias dadas por virus pertenecientes a la misma familia de coronavirus, como lo son el SARS-CoV y MERS-CoV causantes del síndrome respiratorio agudo severo y el síndrome respiratorio del medio oriente respectivamente. La estandarización de los datos epidemiológicos en la actualidad es un proceso de difícil unificación ya que las cifras de infectados y muertos varía cada día, esto por el curso actual de la pandemia. Las manifestaciones clínicas de los individuos infectados por SARS-CoV2 pueden ir desde muy leves hasta presentar cuadros graves que incluso pueden llegar a acabar con la vida de estos, sin embargo existe un porcentaje de pacientes que cursan con la enfermedad de manera asintomática. La manera más adecuada de establecer un diagnóstico acertado se basa en la detección del agente patógeno apoyado en los criterios de Koch. Actualmente hay una gran variedad de posibles terapias, de las cuales aún no existen los suficientes datos para avalar alguna de ellas, sin embargo nos encontramos en un periodo de prueba, se siguen realizando diversos estudios dirigidos hacia aquellos fármacos y regímenes de tratamiento más prometedores, hasta ahora con resultados poco alentadores, y a la espera de una vacuna muy necesaria en estos casos, para el control de la pandemia a medio y largo plazo.

**Palabras clave:** *Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, Hidroxicloroquina, Remdesivir, ACE-2.*

## **Abstract:**

The new coronavirus is the cause of the current pandemic that is characterized by the picture of an acute respiratory syndrome. Historically, there have already been epidemics due to viruses belonging to the same coronavirus family, such as SARS-CoV and MERS-CoV, which cause severe acute respiratory syndrome and Middle Eastern respiratory syndrome, respectively. The standardization of epidemiological data at present is a difficult process to unify since the numbers of infected and dead vary every day, this due to the current course of the pandemic. The clinical manifestations of individuals infected with SARS-CoV2 can range from very mild to presenting severe symptoms that can even end their lives, however there is a percentage of patients who present with the disease asymptotically. The most appropriate way to establish a correct diagnosis is based on the detection of the pathogen supported by Koch's criteria. Currently there are a wide variety of possible therapies, of which there are not yet enough data to support any of them, however we are in a trial period, various studies are still being conducted aimed at those drugs and most promising treatment regimens, so far with little encouraging results, and waiting for a much-needed vaccine in these cases, to control the pandemic in the medium and long term.

**Key words:** Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, Hydroxychloroquine, Remdesivir, ACE-2.

## **I. INTRODUCCIÓN**

El coronavirus es un ARN virus monocatenario de cadena sencilla y sentido positivo no segmentado de aproximadamente 27 a 32 kb, es perteneciente a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales*, este tipo de virus posee un genoma particularmente grande entre los ARN virus y se estima un contenido entre sus

bases G + C de más o menos 32 a 43% <sup>1</sup>. El coronavirus es un tipo de virus que posee gran distribución entre distintas especies incluyendo a los humanos, es causante de cuadros respiratorios agudos, siendo este el culpable de la más reciente pandemia que tiene en jaque al mundo entero, además se le conoce capacidad de generar enfermedad entérica y patología sistémica <sup>1</sup>. Gran parte de lo que se sabe del síndrome respiratorio ocasionado por el nuevo coronavirus fue entendido por las anteriores epidemias ocasionadas por los virus del SARS-CoV y MERS-CoV, quienes son causantes del síndrome respiratorio agudo severo y el síndrome respiratorio del medio oriente respectivamente. La actual pandemia dada por el nuevo coronavirus denominado como nuevo coronavirus 2019 COVID-19 <sup>2</sup>, ha sido una situación abrumadora de nuestro siglo y sin duda ha transformado la percepción de muchos dada por la realidad actual. Nuestro objetivo radica en describir el comportamiento epidemiológico basados en una reseña histórica del inicio del brote en la ciudad de Wuhan provincia de Hubei, China, además de describir la presentación del cuadro clínico que acompaña a este síndrome, junto a la detección del agente viral causante de la patología estudiada y por último mostrar las medidas que se han adoptado para el abordaje de los pacientes que presenten la enfermedad en cuanto al tratamiento se refiere.

## **II. EPIDEMIOLOGÍA Y CONTEXTO GLOBAL**

Obtener datos epidemiológicos estandarizados frente a la pandemia actual por COVID 19 se hace un proceso tedioso y de difícil estandarización, debido a la variabilidad que presenta la enfermedad en distintas partes del mundo, las realidades de cada país frente a la pandemia son distintas, mientras que unos países la tendencia de nuevos casos y muertes se mantiene, en otros la tasa de contagiados y defunciones siguen en aumento, en un contexto global las cifras de casos crecen exponencialmente, aún teniendo un gran número de casos que los sistemas de salud no han podido acoger y representa un gran inconveniente llevar el número de infectados de una forma más precisa. El recorrido epidemiológico de este nuevo tipo de coronavirus parte desde los reportes de nuevos casos de neumonías con un comportamiento atípico encontrados en Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019. la transmisión del nuevo coronavirus se daba rápidamente y los casos también eran reportados en otras provincias e incluso en otros países del continente asiático, además de casos reportados en Estados Unidos para la fecha <sup>2</sup>, pero que a su vez países de Europa notificaron más casos de la infección. Éste evento se consolidaba como una situación de emergencia para la salud pública a nivel mundial ya que para el 17 de febrero de éste mismo año los casos rondaban la cifra de los 72.436 divididos entre casos confirmados, casos resueltos y casos sospechosos, a su vez se incluían las muertes de contagiados que contaban con un número de 1868 haciendo el panorama abrumador <sup>3</sup> a diferencia de las 1000 personas infectadas por el brote MERS en un lapso de 2

años y medio, seguido del récord del SARS quien alcanzó el mismo número de contagios en tan solo 4 meses, el actual SARS-CoV2 logró alcanzar la misma cifra de infectados en un breve periodo de 48 días <sup>4</sup>. El centro chino para el control y prevención de enfermedades basados en los reportes de registros únicos de casos obtenidos hasta el 11 de febrero de 2020, daban un total de 72.314 casos de donde realizaron el análisis de las distintas variables que podrían o no afectar el transcurso de la enfermedad, como también valoraron la gravedad del caso. los rango de edad de la mayoría de casos se encontraban entre los 30 y 69 años, guardando mayor relación en la población masculina, otro dato importante hace referencia a los estados asociados de comorbilidades donde la mayoría de casos no guardan relación con estos, por último mencionamos la infección por COVID-19 como una entidad de curso leve en la gran mayoría de casos y que guarda menor proporción de casos graves y críticos respectivamente <sup>5</sup>.

### **III. Características Clínicas y Diagnóstico coronavirus 2 (SARS-CoV-2)**

Desde que se dieron los primeros avistamientos de individuos que habían sido infectados por el denominado coronavirus 2019 (2019-nCoV) o el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, no se presentaron grandes diferencias en la sintomatología y presentación clínica en comparación con una gripe común. En su gran mayoría de manera preponderante los síntomas suelen ser fiebre, tos, disnea, fatiga y dolor de cabeza, junto la presencia o ausencia de neumonía, esto fue evidenciado en un estudio retrospectivo realizado en la ciudad de Beijing; donde fueron analizados los datos correspondientes a 262 casos de pacientes con diagnóstico confirmado para COVID-19 <sup>6</sup>. Se ha descrito que el periodo de incubación de la enfermedad ocasionada por este coronavirus está comprendido entre los 2 y 14 días, la transmisión inicialmente se dio de animales a seres humanos, pero una vez el virus se encuentre en el organismo de cualquier persona, puede ser transmitido a sus semejantes por inhalación de aerosoles o al entrar en contacto con gotitas contaminadas <sup>7</sup>. Hasta el momento se sabe que toda la población es susceptible de contraer la infección y generalmente o en la mayoría de los casos se presenta de manera leve con los síntomas ya mencionados y no representa gran peligro para la integridad del individuo que la posea e inclusive puede pasar inadvertida al tener un curso asintomático, sin embargo, existe otro porcentaje de la población afectada en los cuales la progresión de la enfermedad resulta negativa e insatisfactoria; pacientes en edades extremas como es el caso de adultos mayores e infantes con un sistema inmunológico inmaduro o aquellos con patologías crónicas de base (hipertensión, diabetes, dislipidemia, entre otras), pueden cursar con neumonía, empeorar el grado de disnea, pasar al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, padecer falla multiorgánica e inclusive fallecer <sup>8</sup>. Una vez el individuo revista gravedad en la clínica que presenta se decidirá el

traslado o no a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Dicha gravedad puede verse evidenciada por los hallazgos de laboratorio encontrados en cada paciente; niveles anormales o elevados de linfocitos, dímero d, troponina I cardíaca de alta sensibilidad, Creatina quinasa, Tiempo de protrombina, ferritina sérica, lactato deshidrogenasa e IL-6. Como fue observado en un considerable porcentaje de pacientes pertenecientes a un estudio de cohorte realizado en dos hospitales ubicados en Wuhan y donde además pudo establecerse que aquellos con niveles elevados de dímero-D elevado sumado a elevada puntuación en la escala de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) tienen muy mal pronóstico en cuanto a mortalidad se refiere <sup>9</sup>.

La imagenología hace parte de las herramientas que se encuentran a disposición del personal sanitario y cobra gran importancia a la hora de estudiar cada paciente infectado con coronavirus, esto se da particularmente mediante la radiografía y la tomografía computarizada (TC). Pueden usarse ambos, sin embargo, la tomografía computarizada ofrece mejores y más acertados hallazgos; se observan signos clásicos de neumonía, así como patrones unilaterales o bilaterales de sombras irregulares y en vidrio esmerilado, siendo este el más característico para la patología abordada según diferentes estudios, como el realizado en cerca de 552 hospitales pertenecientes a diferentes provincias, regiones autónomas y municipios de China continental, en los cuales se encontraban 1099 pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de COVID-19 <sup>10</sup>. Gracias a los hallazgos obtenidos de un estudio realizado a cerca de 20 pacientes pediátricos hospitalizados con infección por COVID-19 confirmada por la prueba de ácido nucleico con hisopo faríngeo, se logró demostrar que los datos suministrados por la tomografía computarizada no discrepan en gran medida de aquellos encontrados en pacientes adultos, ya que se observaron en distintas etapas de la enfermedad los mismos patrones de opacidades (opacidades de vidrio esmerilado subpleurales unilaterales o bilaterales, y consolidaciones con signos de halo circundantes) que se encuentran en los adultos que cursan con la enfermedad <sup>11</sup>.

Poco después de ser descubierto el nuevo coronavirus y una vez habiéndose dilucidado algunas de sus características, se observó que este guardaba gran similitud con el denominado SARS-CoV quien en el pasado también ocasionó gran revuelo; ambos tienen especial afinidad por el mismo receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el cual es encontrado ampliamente en el tracto respiratorio, dando lugar a la rápida propagación del virus. Además, es el encargado de la regulación de la transmisión entre especies y de persona a persona. La glicoproteína S perteneciente a la estructura del SARS-CoV-2 realiza su empalme con los receptores de la célula huésped, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que resulta ser un paso crucial para la entrada del virus al organismo del huésped infectado <sup>12</sup>. La proteína ACE 2 es encontrada en gran manera en las células epiteliales alveolares pulmonares y en los enterocitos del intestino delgado de manera muy marcada, además en otros sitios como; células endoteliales de arterias y venas pequeñas y grandes en todos los tejidos estudiados, mucosa nasal y oral y la nasofaringe, células musculares y endotelio de

los vasos del estómago, intestino delgado y colon, entre otros, lo cual puede significar una importante base que permita comprender las rutas de infección usadas por el agente patógeno y las manifestaciones desencadenadas por la enfermedad en cada paciente <sup>13</sup>.

Para lograr la identificación de un individuo infectado por el SARS-CoV-2, se necesita mucho más que la observación de manifestaciones clínicas, por lo cual para lograr tener una plena identificación del agente patógeno se necesita de manera imperativa del aislamiento del virus y la detección del ácido nucleico perteneciente al virus. El proceso que se lleva a cabo se encuentra completamente ligado a los postulados clásicos de Koch, el aislamiento del agente patógeno es la prueba reina para realizar el diagnóstico del virus por laboratorio. La obtención del cultivo viral es indispensable para diagnosticar infecciones virales. Si, se quiere brindar una mayor tasa de detección positiva de muestras pertenecientes al tracto respiratorio se debe contar con variedad de muestras (como hisopos, hisopos nasales, extractos de nasofaringe o tráquea, esputo o tejido pulmonar, sangre y heces), que permitan realizar un análisis de estas de forma oportuna <sup>14, 15</sup>.

#### **IV. POSIBLES TRATAMIENTOS Y PROFILAXIS FARMACOLÓGICA**

Actualmente se encuentran en proceso múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA dirigidos a encontrar un posible tratamiento que mejore los resultados en pacientes con COVID-19 sospechado o confirmado, ya que hasta el momento no se tienen los suficientes datos de estos mismos que respalden algún tratamiento específico o alguna terapia profiláctica.<sup>17</sup>

La gama de fármacos que respecta a los principales tratamientos propuestos y que están siendo probados tanto in vitro como in vivo, está encabezada por fármacos que serían “reutilizados”; Estas son agentes que han demostrado ser efectivas y han sido aprobadas para el tratamiento de diferentes enfermedades; Y seguido de tratamientos experimentales.<sup>17</sup>

Aquellos fármacos usados anteriormente para el tratamiento del SARS y el MERS son fuertes candidatos para tratar el COVID-19, Estos tratamientos tenían una capacidad aparente contra el SARS-Cov y el MERS-Cov, durante aquellos brotes no se demostró una eficacia consistente, y no se demostró algún beneficio claro bajo ningún régimen específico in vivo <sup>17</sup>

#### **V. FÁRMACOS REUTILIZADOS MÁS PROMETEDORES**

## Cloroquina e Hidroxicloroquina

La cloroquina y la hidroxicloroquina son dos fármacos con una larga historia en el tratamiento y la prevención de la Malaria y el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes como el Lupus eritematoso sistémico (LES, y la artritis reumatoide (AR).<sup>17</sup>

Como antipalúdicos no se conoce con detalle su mecanismo de acción; su efecto sobre los parásitos susceptibles se cree que depende de su capacidad de interferir con la función de las vacuolas digestivas en el interior de los parásitos por incremento del pH, lo que induce degradación lisosomal de hemoglobina y lisis y muerte del parásito; además, inhibe la locomoción de los neutrófilos y la quimiotaxis de los eosinófilos. Por otro lado, su eficacia en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso parece depender de su capacidad para interferir con las funciones en compartimentos ácidos de la célula como los lisosomas, en donde incrementa el pH intralisosomal y altera la degradación de los antígenos; dificultando así la unión de los péptidos resultantes al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase II. De esta manera, disminuye la formación de los complejos (antígeno-HLA) necesarios para estimular a los linfocitos T y bloquea el sistema inmune. También disminuye la producción de citocinas inflamatorias mediada por macrófagos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1 y la interleucina-6; así como a las prostaglandinas, por inhibición de la fosfolipasa A2 <sup>42</sup>.

Se cree que la cloroquina y la hidroxicloroquina bloquean la entrada del virus a la célula inhibiendo la glicosilación de Los receptores del huésped, el procesamiento proteolítico promoviendo la acidificación endosomal; Experimentalmente la cloroquina fue capaz de inhibir al SARS-Cov 2 in vitro con una concentración efectiva semimaxima (CE50 micromolar muy baja 1,13  $\mu$ M solo siendo superada en este aspecto por la Hidroxicloroquina y el remdesevir <sup>16,17</sup>.

En un pequeño estudio Francés abierto no aleatorizado de 36 pacientes arrojó resultados favorables para el uso de cloroquina e hidroxicloroquina con o sin macrólido <sup>18</sup>. Aunque se sabe que no es recomendable esta combinación de fármacos por los efectos adversos que tienen en común; la prolongación del QT puede ser desencadenada por el consumo de Cloroquina/Hidroxicloroquina, Los macrólidos como la azitromicina y las fluoroquinolonas también pueden tener implicaciones en este fenómeno , que puede causar efectos deletéreos tales como arritmias cardíacas, sobre todo en pacientes cardíopatas, y pacientes que además consuman fármacos que alargan el QTc <sup>17</sup>.

Otro estudio prospectivo de 30 pacientes en China no obtuvo resultados concluyentes que acreditan una mejora del aclaramiento viral para el grupo en el que se usó hidroxicloroquina más el estándar de atención sobre el grupo de atención estándar única, ya que se obtuvieron resultados similares para los dos grupos <sup>19</sup>.

Estos resultados poco convincentes en pequeños estudios in vivo hicieron necesaria la aplicación de ECAs con una muestra de mayor magnitud para identificar el papel de la cloroquina y la hidroxicloroquina en el tratamiento del COVID-19. Sin embargo un estudio observacional publicado el 22 de mayo del presente año, en el que se hizo un análisis de registro multinacional del uso de hidroxicloroquina o cloroquina con o sin un macrólido para el tratamiento de COVID-19, no demostró efectividad en estos regímenes de tratamiento, sino por el contrario, demostró un aumento en la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con cloroquina e hidroxicloroquina, con sin macrólido adicional, hecho que se acentúa aún más en pacientes con múltiples comorbilidades; cabe recalcar que el artículo fue retractado en estas últimas conclusiones, por lo que no asegura que los regímenes de tratamiento con estas 4-aminoquinolinas producen mayores efectos deletéreos que beneficiosos en los pacientes positivos para COVID-19 <sup>41</sup>.

### **Umifenovir**

El Umifenovir también conocido como Arbidol, es uno de los agentes antivirales reutilizados más prometedores. Cuenta con un mecanismo de acción único dirigido a la interacción proteína S/ACE2 e inhibiendo la fusión de la membrana de la envoltura viral <sup>20</sup>. El agente está aprobado actualmente en Rusia y China para el el tratamiento y la profilaxis de la Influenza y es de creciente interés para el tratamiento de COVID-19 en base a datos in vitro que sugieren actividad contra el SARS-Cov 2 <sup>21</sup>. La dosis actual de 200 mg por vía oral cada 8 horas para la gripe se está estudiando para el tratamiento del COVID-19. La experiencia clínica limitada con umifenovir para COVID-19 se ha descrito en China. Un estudio no aleatorizado de 67 pacientes con COVID-19 mostró que el tratamiento con umifenovir durante una duración media de 9 días se asoció con tasas de mortalidad más bajas (0% [0/36] vs 16% [5/31]) y tasas de alta más altas en comparación con pacientes que no recibieron el agente <sup>22</sup>. Estos datos de observación no pueden establecer la eficacia de umifenovir para COVID-19, pero los ECA en curso en China están evaluando más a profundidad este agente.

## **VI. FÁRMACOS EXPERIMENTALES**

### **Remdesivir**

Es un profármaco de monofosfato que sufre metabolismo a un análogo de trifosfato de nucleósido de C-adenosina activo. El agente fue descubierto en medio de un proceso de detección de antimicrobianos con actividad contra virus de ARN, como Coronaviridae y Flaviviridae. La investigación y el desarrollo del agente mostraron ser prometedores durante el apogeo del brote del virus del Ébola debido a su baja

EC50 y la selectividad de la polimerasa del huésped contra el virus del Ébola <sup>26</sup>. Actualmente, remdesivir es una terapia potencial prometedora para COVID-19 debido a su actividad in vitro potente y de amplio espectro contra varios nCoV, incluido el SARS-CoV-2 con valores de CE50 y EC90 de 0.77  $\mu$ M y 1.76  $\mu$ M, respectivamente <sup>5, 27</sup>. En modelos de infección pulmonar con MERS-CoV, remdesivir previno la hemorragia pulmonar y títulos virales pulmonares se redujeron más que los agentes de comparación.

El Remdesivir fue bien tolerado en infusiones intravenosas entre 3 mg y 225 mg y no demostraron evidencia alguna de hepatotoxicidad y nefrotoxicidad. El Remdesivir una farmacocinética lineal dentro del anterior rango de dosis y una vida media intracelular de más de 35 horas. Después de la administración de dosis múltiples, se produjeron elevaciones reversibles de aspartato aminotransferasa y alanina transaminasa. La dosis actual bajo investigación es una dosis de carga única de 200 mg, seguida de una infusión diaria de 100 mg. No se recomiendan ajustes hepáticos o renales en este momento, pero no se recomienda el inicio en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml / min <sup>28</sup>.

## **OTROS AGENTES MISCELÁNEOS**

### **Interferones**

Los interferones  $\alpha$  y  $\beta$  se han estudiado para CoVs, con actividad demostrada del interferón- $\beta$  contra MERS <sup>30, 31</sup>. Pero la mayoría de los estudios publicados que informaron resultados de la terapia combinada con ribavirina y / o lopinavir / ritonavir. Al igual que otros agentes concluyeron que el tratamiento tardío puede limitar la efectividad de estos agentes. Dado que los datos in vitro y en animales son contradictorios y la ausencia de ensayos clínicos, el uso de interferones para tratar el SARS-CoV-2 actualmente no se puede recomendar aun cuando se encuentran en las guías chinas como alternativas para la terapia combinada <sup>32</sup>.

### **Imatinib, baricitinib, dasatinib y ciclosporina**

Son otros agentes inmunomoduladores que han demostrado actividad in vitro o poseen mecanismos destinados a inhibir el SARS-CoV-2, son <sup>32, 34</sup>. Sin embargo, ningún animal o existen datos en humanos para recomendar su uso para COVID-19, y queda por ver si confieren protección a los pacientes que ya los toman para otras indicaciones.

### **nitazoxanida**

Es un agente antihelmíntico tradicional, pero tiene una amplia actividad antiviral y un perfil de seguridad relativamente favorable. La nitazoxanida ha demostrado actividad antiviral in vitro contra virus como MERS-CoV y SARS-CoV-2 <sup>5, 35</sup>. En espera de más pruebas, la actividad antiviral, los efectos inmunomoduladores y el perfil de seguridad de la nitazoxanida garantizan su estudio adicional como una opción de tratamiento para el SARS- CoV-2.

### **Mesilato de Camostat**

Es un agente aprobado en Japón para el tratamiento de la pancreatitis, previene la entrada de células nCoV in vitro a través de la inhibición de la serina proteasa del huésped, TMPRSS2 <sup>36</sup>. Este nuevo mecanismo proporciona un objetivo farmacológico adicional para futuras investigaciones.

### **Inhibidores del receptor de angiotensina II (ARA II)**

Es bien sabido que el SARS-CoV-2 utiliza el receptor de angiotensina, ACE II, para ingresar a la célula huésped <sup>36</sup>. Este descubrimiento ha generado debates sobre si los IECAs o ARA II Pueden tener una repercusión importante en el cuadro, sea positiva o negativamente. Recurriendo a la farmacocinética de cada uno, se puede intuir que los IECAs no deberían tener un efecto benéfico en estos casos, ya que la disminución de la producción de angiotensina por bloqueo de la ECA, podría facilitar la unión del virus al receptor ACE II de manera competitiva; mientras que el bloqueo de dicho receptor por los ARA II podría de esa manera impedir la entrada del virus a la célula, Pero existen datos contradictorios in vitro para determinar si estos agentes tienen un efecto protector o perjudicial en pacientes con COVID-19. (Las sociedades clínicas y las guías de práctica clínica recomiendan una terapia continua para los pacientes que ya están tomando 1 de estos agentes <sup>37, 38</sup>.

### **Terapia de inmunoglobulinas**

Otra posible terapia coadyuvante para la enfermedad por COVID-19 es el uso de plasma convaleciente o de inmunoglobulina hiperinmunes <sup>39</sup>. La razón que impulsa la idea de este tratamiento que los anticuerpos obtenidos de pacientes recuperados que por lo tanto son inmunes al virus, pueden ayudar tanto con la disminución del conteo de virus libre como con el aclaramiento inmunitario de la célula infectada.

Un estudio observacional prospectivo realizar 2009 con 93 pacientes críticos infectados con el virus de la influenza A H1N1 En el cual 20 pacientes recibieron plasma convaleciente dio como resultado una asociación con reducción en la mortalidad, Los resultados arrojados fueron que el 20% de los pacientes que recibió terapia con plasma convaleciente fallecieron mientras el grupo de los que no recibieron terapia con plasma convaleciente hubo una tasa de mortalidad del 54,8%

<sup>40</sup>. Estos resultados demuestran que es necesario que se realicen ensayos clínicos aleatorizados para probar su efectividad en el COVID-19.

## **VII. DISCUSIÓN**

Después del mundo haber experimentado el SARS en 2003 y MERS en 2012, hizo su aparición el SARS-CoV-2 de una manera casi que inadvertida, pero al poco tiempo generando gran incertidumbre inicialmente en China y luego en la comunidad internacional en general debido a la inespecificidad de la sintomatología presentada por los pacientes portadores del virus; cuadros clínicos semejantes a los de una gripe común caracterizados por síntomas como Fiebre, cefalea, tos, fatiga o malestar general y el cual con la evolución de la enfermedad llega a presentar neumonía, padecer insuficiencia respiratoria, falla multiorgánica e incluso fallecer. Lo anterior observado mayormente en individuos con patologías de base y en aquellos cuya edad pertenezca a los extremos de la vida, sin embargo por otro lado encontramos la mayoría de casos estudiados con síntomas que no representan elevada severidad y cuentan con una recuperación menos traumática o en el mejor de los casos padecen la enfermedad de forma asintomática sin esto representar amenaza para la vida del paciente portador de la enfermedad.

En un principio la posible efectividad del uso de cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento del COVID-19 despertó muchas expectativas, los primeros estudios lanzados contaban con resultados a favor, pero contaban con un bajo nivel de evidencia, ya que no contaban con una muestra significativa. Los más recientes estudios con una muestra más amplia, no han podido demostrar que exista un efecto terapéutico con el uso de la cloroquina e hidroxiclороquina dirigido a combatir el COVID-19 sino por el contrario, parece que esta forma de tratamiento puede causar complicaciones independientes de la enfermedad por coronavirus que posiblemente agravaría el cuadro. El lopinavir y el ritonavir hasta el momento tampoco han demostrado ser eficaces, y el interés prioritario que hubo en estos medicamentos, que son los que más ilusión hacen gracias a su accesibilidad, ha hecho que otros medicamentos con características de interés quedarán relegados y no se tengan suficientes datos de ellos hasta este momento.

La experiencia previa en el control de epidemias, sobre todo virales nos lleva a pensar que la única salida segura a futuro sería la producción de una vacuna dirigida contra el SARS-CoV-2, en cuanto a los medicamentos que se podrían usar para el tratamiento de la enfermedad ya adquirida, aun siendo las terapias más prometedoras, tienen a resultar ineficaces al momento de someterse a ECAs, sin embargo esto no excluye el uso de ciertos fármacos cuya seguridad ya ha sido verificada y se haya comprobado una buena relación riesgo beneficio a través de ECAs.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Malik YS, Sircar S, Bhat S, et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q.* 2020;40(1):68-76. DOI:10.1080/01652176.2020.1727993
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020; 395 (10223): 497-506. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Wang, H., Wang, Z., Dong, Y. y col. Estimación ajustada por fase del número de casos de . Enfermedad por Coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Cell Discov* 6, 10 (2020). DOI:<https://doi.org/10.1038/s41421-020-0148-0>.
4. Kamel Boulos, M.N., Geraghty, E.M. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the

global fight against outbreaks and epidemics. *Int J Health Geogr* 19, 8 (2020). DOI:<https://doi.org/10.1186/s12942-020-00202-8>.

5. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122.
6. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing *JOURNAL OF INFECTION*. 2020; 80 (4): 401-406. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>
7. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-286. DOI:10.1007/s12098-020-03263-6
8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-513. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-1720.DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
11. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID- 19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(5):1169-1174. DOI: 10.1002 / ppul.24718
12. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1). DOI: 10.1186 / s40779-020-00240-0
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*. 2004;203(2):631-637. DOI: 10.1002/path.1570
14. Aburizaiza A, Mattes F, Azhar E, Hassan A, Memish Z, Muth D et al. Investigation of Anti-Middle East Respiratory Syndrome Antibodies in Blood Donors and Slaughterhouse Workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia, Fall 2012. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;209(2):243-246. DOI: 10.1093/infdis/jit589
15. Yu F, Du L, Ojcius D, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes and Infection*. 2020;22(2):74-79. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003

16. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. DOI:10.1038/s41422-020-0282-0
17. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;323(18):1824–1836. DOI:10.1001/jama.2020.6019.
18. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
19. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci).* DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
20. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(2):206-214. DOI:10.1073/pnas.1617020114
21. Khamitov RA, Loginova SA, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures [in Russian]. *Vopr Virusol.* 2008;53(4):9-13. PMID: 18756809
22. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* DOI:10.1093/cid/ciaa272
23. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222. DOI:10.1038/s41467-019-13940-6
24. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet.* 2016;388(10043):498-503. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30386-5
25. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1432. Published 2020 Apr 8. DOI:10.1136/bmj.m1432
26. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. *J Med Chem.* 2017;60(5): 1648-1661. DOI:10.1021/acs.jmedchem.6b01594
27. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101615. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101615
28. World Health Organization. WHO R&D blueprint: ad-hoc expert consultation on clinical trials for Ebola therapeutics. Published October 2018. Accessed March 20, 2020. <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summaries-of-evidenceexperimental-therapeutics.pdf>

29. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-936. DOI:10.1056/NEJMoa2001191
30. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. DOI:10.1371/journal.pmed.0030343
31. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2018;28(3):e1977. DOI:10.1002/rmv.1977
32. Totura AL, Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(4):397-412. DOI:10.1080/17460441.2019.1581171
33. de Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. *J Gen Virol*. 2011;92(pt 11):2542-2548. DOI:10.1099/vir.0.034983-0
34. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(3):149-150. DOI:10.1038/d41573-020-00016-0
35. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health*. 2016;9(3):227-230. DOI:10.1016/j.jiph.2016.04.001
36. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052
37. American Heart Association. Patients taking angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) or angiotensin receptor blocker (ARB) medications should continue therapy as prescribed [news release]. Accessed March 18, 2020. <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>
38. European Society for Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Accessed March 18, 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
39. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus*. 2015;4:709. DOI:10.1186/s40064-015-1490-9
40. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-456. DOI:10.1093/cid/ciq106

41. 6. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel A. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020 ;DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

42. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. 13th ed. Auckland;976.