



**Universidad
de La Laguna**

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

FACULTAD DE FARMACIA

Trabajo de Fin de Grado

**Recopilación de las estrategias farmacológicas en el
tratamiento de la Covid-19.**



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Zaira Valladares Sánchez

Tutor: Antonio F. Rodríguez del Castillo.

Departamento: Bioquímica y BM, Microbiología, Biología celular y Genética.

ÍNDICE

• Abstract	1
• Resumen	1
• Palabras clave (Keywords)	1
• Abreviaturas	1
• 1. Introducción	2
• 2. Objetivos	2
• 3. Material y métodos	2
• 4. Resultados	2
○ 4.1 Biología SARS-CoV-2	2
▪ 4.1.1 Estructura del SARS-CoV-2 y su entrada en la célula	2
▪ 4.1.2 Organización del genoma y síntesis de proteínas virales	4
▪ 4.1.3 Remodelación de la célula huésped y formación de nuevos viriones	5
○ 4.2 Fisiopatología SARS-CoV-2	6
▪ 4.2.1 Manifestaciones de la covid-19	6
▪ 4.2.2 Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda	6
▪ 4.2.3 Pacientes con covid-19	9
• 4.2.3.a Embarazo	9
• 4.2.3.b Niños	10
• 4.2.3.c Adultos	11
○ 4.3 Tratamiento de la covid-19	12
▪ 4.3.1 Antivirales o con actividad mixta	13
• 4.3.1.a Inhibidores de las proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	13
• 4.3.1.b Inhibidores de la polimerasa: Remdesivir y Favipavir	14
• 4.3.1.c Inhibidores de la fusión, endocitosis y exocitosis: Umifenovir	14
• 4.3.1.d Fármacos con actividad mixta: Cloroquina e hidroxiclороquina	14
• 4.3.1.e Fármacos con actividad mixta: Interferón β -1B e interferón α -2B	15
▪ 4.3.2 Modificadores / Inhibidores de la respuesta inmune	16
• 4.3.2.a Corticoides: Metilprednisolona, Prednisona, Hidrocortisona y Dexametasona	16
• 4.3.2.b Anti IL-6: Tocilizumab, Sarilumab y Siltuximab	16
• 4.3.2.c Anti IL-1: Anakinra	17
• 4.3.2.d Inhibidores JAK: Baricitinib y Roxulitinib	18
▪ 4.3.3 Hemoderivados	19
• 4.3.3.a Anticuerpos monoclonales	19
• 4.3.3.b Plasma de pacientes convalecientes de covid-19	21

▪ 4.3.4 Vacunas	22
• 4.3.4.a Comirnaty (Pfizer-BioNTech)	22
• 4.3.4.b Moderna	22
• 4.3.4.c Vaxzevria (AstraZeneca)	23
• 4.3.4.d Janssen	23
▪ 4.3.5 Otros fármacos	24
• 5. Discusión y conclusiones	25
• 6. Bibliografía	26
• 7. Anexos	29

Abstract

The appearance of the SARS-CoV-2 coronavirus and the consequent COVID-19 pandemic has represented a great challenge for the scientific community due to the urgent need to develop therapies and vaccines that manage to control the disease. For this, detailed study of the biology of this virus and biochemical and immunological research have been essential, which has made it possible to find the most suitable therapeutic targets and the drugs capable of attacking them. Therefore, the information collected here attempts to summarize the literature on the treatment of COVID-19 used to date, from antivirals to vaccines, without pretending to be a clinical practice guide or an action protocol.

Resumen

La aparición del coronavirus SARS-CoV-2 y la consecuente pandemia de COVID-19 ha supuesto para la comunidad científica un gran reto debido a la necesidad urgente de desarrollar terapias y vacunas que consigan controlar la enfermedad. Para ello ha sido esencial el estudio detallado de la biología de este virus y la investigación bioquímica e inmunológica, que ha permitido encontrar las dianas terapéuticas más adecuadas y los fármacos capaces de atacarlas. Por tanto, la información aquí recopilada intenta resumir la bibliografía sobre el tratamiento de la covid-19 utilizado hasta el momento, desde antivirales hasta vacunas, sin pretender ser una guía de práctica clínica o un protocolo de actuación.

Palabras clave (keywords)

Treatment Covid-19, SARS-CoV-2, coronavirus, vaccine, virus, pneumonia, antivirals...

Abreviaturas	
ARN	Ácido ribonucleico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
N	Proteína nucleocápside
M	Proteína de membrana
E	Proteína de envoltura
S	Proteína espiga
SARS-CoV-2	Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
SARS-CoV	Coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo
MERS-CoV	Coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina II
Nsps	Proteínas no estructurales
RTC	Complejo de replicación y transcripción
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
HQ	Hidroxicloroquina
TCZ	Tocilizumab
STX	Siltuximab
ANK	Anakinra
BAR	Baricitinib
RXT	Ruxolitinib

1. Introducción.

La familia de virus Coronaviridae es un grupo de virus con envoltura de ARN monocatenario positivo que infecta principalmente a pájaros y mamíferos, incluyendo murciélagos y humanos (1). Generalmente, este tipo de virus causa enfermedades leves de las vías respiratorias, pero en estas dos últimas décadas, han surgido coronavirus altamente patógenos que pueden causar enfermedades respiratorias graves en humanos, como el SARS-CoV y el MERS-CoV (2).

Otro coronavirus altamente patógeno es el denominado coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, abreviado como SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés (1). Su aparición ha causado la pandemia covid-19, motivo por el que la comunidad científica ha desarrollado diferentes terapias y vacunas cuya ingeniería se basa en la comprensión detallada de la biología de los coronavirus (2).

2. Objetivos.

El objetivo de este trabajo de revisión consiste en buscar y describir de forma general y simplificada las diferentes estrategias y fármacos que se están utilizando en el tratamiento específico de la Covid-19.

3. Material y métodos.

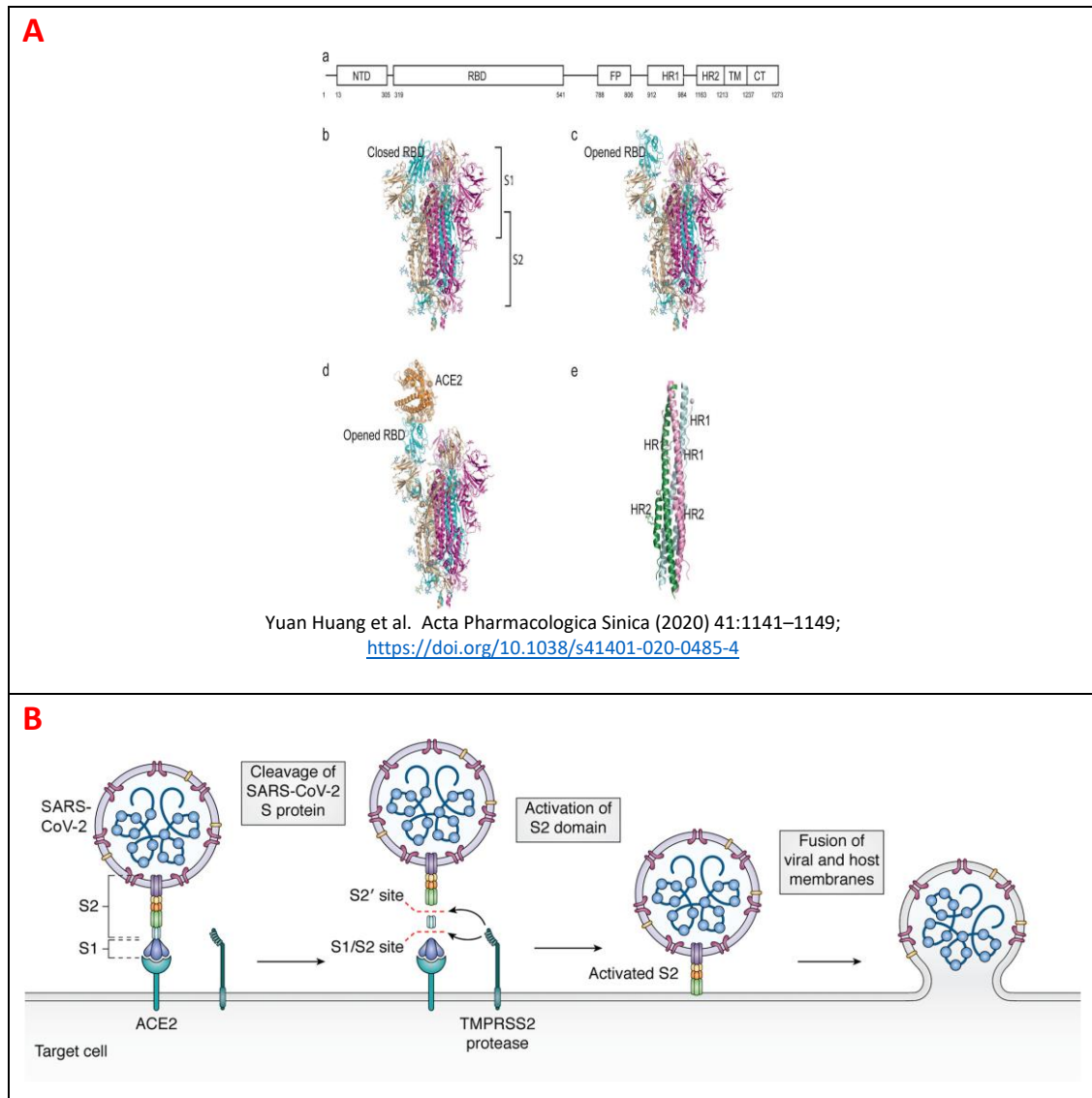
Las fuentes de información utilizadas en la elaboración del presente trabajo han sido: buscadores científicos y/o páginas web tales como: NCBI, Uniprot, PubMed y ScieDirect; artículos de divulgación y trabajos originales de investigadores. La búsqueda se hizo utilizando las palabras clave del trabajo.

4. Resultados.

4.1. Biología SARS-CoV-2.

4.1.1. *Estructura del SARS-CoV-2 y su entrada en la célula.*

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario positivo, esto significa que su genoma puede ser leído directamente por la maquinaria proteica de la célula huésped, es decir, el ribosoma. El ARN está cubierto por una proteína viral denominada nucleocápside (N) que a su vez está rodeada por una bicapa lipídica, proveniente de la célula hospedadora, que contiene tres proteínas de membrana. En primer lugar, nombrar a la denominada proteína de membrana (M), cuya función es fundamental en la incorporación de componentes virales esenciales en nuevos viriones durante la morfogénesis. La proteína de envoltura (E) participa en el ensamblaje viral y forma un canal iónico en la membrana del virus. La proteína espiga (S) es esencial para la entrada del virus en la célula huésped, ya que inicia la fusión con la membrana de esta (1 y 2).



Yuan Huang et al. Acta Pharmacologica Sinica (2020) 41:1141–1149;
<https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>

Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2 y mecanismo de entrada. Imagen A: En **(a)** se muestra la estructura del gen de la proteína S. La longitud total de SARS-CoV-2 S es 1273 aa y consta de un péptido señal (aminoácidos 1-13) ubicado en el extremo N-terminal, la Subunidad S1 (14-685 residuos) y la subunidad S2 (686-1273residuos); las dos últimas regiones son responsables de la unión del receptor y fusión de membranas, respectivamente. En la subunidad S1, hay un Dominio N-terminal (14-305 residuos) y un receptor de unión dominio (RBD, 319-541 residuos); el péptido de fusión (FP) (788-806 residuos), secuencia de repetición heptapéptido 1 (HR1) (912–984 residuos), HR2 (1163–1213 residuos), dominio TM (1213-1237 residuos) y dominio del citoplasma (1237-1273 residuos) comprenden la subunidad S2. La proteína S es un homotrímero y en cada subunidad se observan dos regiones: S1 y S2. La región S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD), cuya función es bloquear los receptores de la célula huésped. La región S2 participa en la posterior fusión de las membranas, permitiendo la entrada del virus en el citoplasma de la célula. En **(b-e)** se muestran diferentes conformaciones de la proteína S. **Imagen B:** Para activar el proceso de fusión es necesario que una proteasa de origen celular, es decir, una proteína con actividad proteolítica escinda la proteína S en dos lugares concretos. El primer corte ocurre en el sitio límite entre la región S1 y S2, separando ambas regiones, pero que se mantienen asociadas por un enlace no covalente. Esta escisión conlleva un cambio estructural del dominio S2 que adopta una conformación de prefusión. El segundo corte tiene lugar en el sitio S29, impulsando así la fusión de la membrana viral con la membrana celular, permitiendo que el ARN viral se libere en el citoplasma. El receptor celular al que se une la región S1 es la proteína ACE2, una peptidasa de superficie que hidroliza la angiotensina II y que se expresa en la mayoría de los órganos, pero de una forma particularmente alta

en el epitelio del pulmón y del intestino delgado. Una vez que la proteína viral está unida a la célula por el receptor ACE2, la proteasa de superficie TMPRSS2 -aunque se ha observado que otras como la furina pueden estar involucradas-, escinde la proteína S en los lugares anteriormente mencionados, provocando finalmente la fusión de las membranas y la penetración del ARN viral en la célula huésped (1 y 2). Figura tomada de (2) con modificaciones.

4.1.2. Organización del genoma y síntesis de proteínas virales.

El SARS-CoV-2 tiene un ARN de 30 kb que codifica 13 genes diferentes, de los cuales se generan al menos 27 proteínas, ya que un informe de perfiles de ribosomas sugiere que se pueden fabricar otros 20 productos proteicos cuyas funciones se desconocen todavía (1).

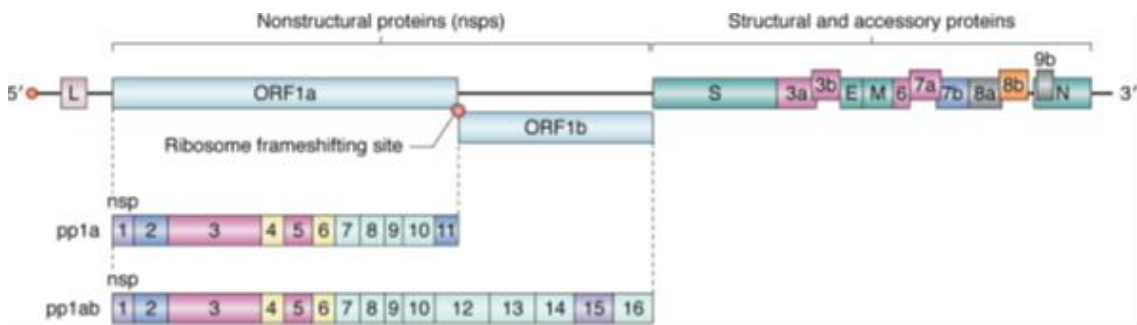


Figura 2. Organización del genoma del SARS-CoV-2. El genoma del SARS-CoV-2 codifica muchas proteínas diferentes en un solo gen. Esto lo consigue mediante la eliminación de codones de inicio y señales de parada entre la mayoría de los distintos genes. Todas las proteínas no estructurales virales (nsps) están codificadas en dos marcos de lectura abiertos, ORF1a y ORF1b, que abarcan aproximadamente los dos primeros tercios del genoma viral. Por tanto, la traducción del ARN mensajero por parte del ribosoma puede generar una poliproteína más corta, unión de 11 proteínas, o una poliproteína más larga, unión de 16 proteínas, dependiendo de si el codón de parada al final del marco de lectura ORF1a se reconoce o se pasa por alto. Estas poliproteínas son escindidas por una proteasa viral, es decir, codificada por el propio SARS-CoV-2, generando así las 11 o 16 proteínas correspondientes. Esta proteasa forma parte de la propia poliproteína y es capaz de separarse por sí misma para realizar su función, de manera que es totalmente funcional cuando todavía está unida a la poliproteína. Por otro lado, este virus utiliza otro mecanismo para convertir el conjunto de genes correspondiente al tercer tercio en las distintas proteínas estructurales. Consiste en replicar su ARN en copias de longitud subgenómica negativas de forma anidada, es decir, todos los fragmentos comienzan por el extremo 3' prima, pero cada uno posee un tamaño diferente ya que la maquinaria de copia viral puede pararse en la señal de parada que existe entre cada gen o no. Esta maquinaria a la que se hace mención es el complejo RdRp y es de origen viral, ya que las células no poseen una maquinaria que replique el ARN, y está formada principalmente por una polimerasa central y otras siete u ocho proteínas adicionales. Estas copias de ARN son usadas como plantilla para sintetizar ARNm subgenómicos y el genoma completo de sentido positivo, es decir, el genoma que formará parte de los nuevos viriones. (1 y 2) Figura tomada de (2).

4.1.3. Remodelación de la célula huésped y formación de nuevos viriones.

El SARS-CoV-2 para replicarse dentro de la célula primero remodela el citoplasma de esta. Algunas proteínas virales son capaces de utilizar membranas intracelulares -derivadas del retículo endoplasmático rugoso- para moverlas y estirarlas hasta formar vesículas circulares de doble membrana por todo el citoplasma de la célula infectada. Estas vesículas se denominan complejos de replicación y transcripción (RTC) (1).

La figura 3 muestra de manera simplificada el ciclo de replicación del SARS-CoV-2, se destacan las etapas principales del ciclo:

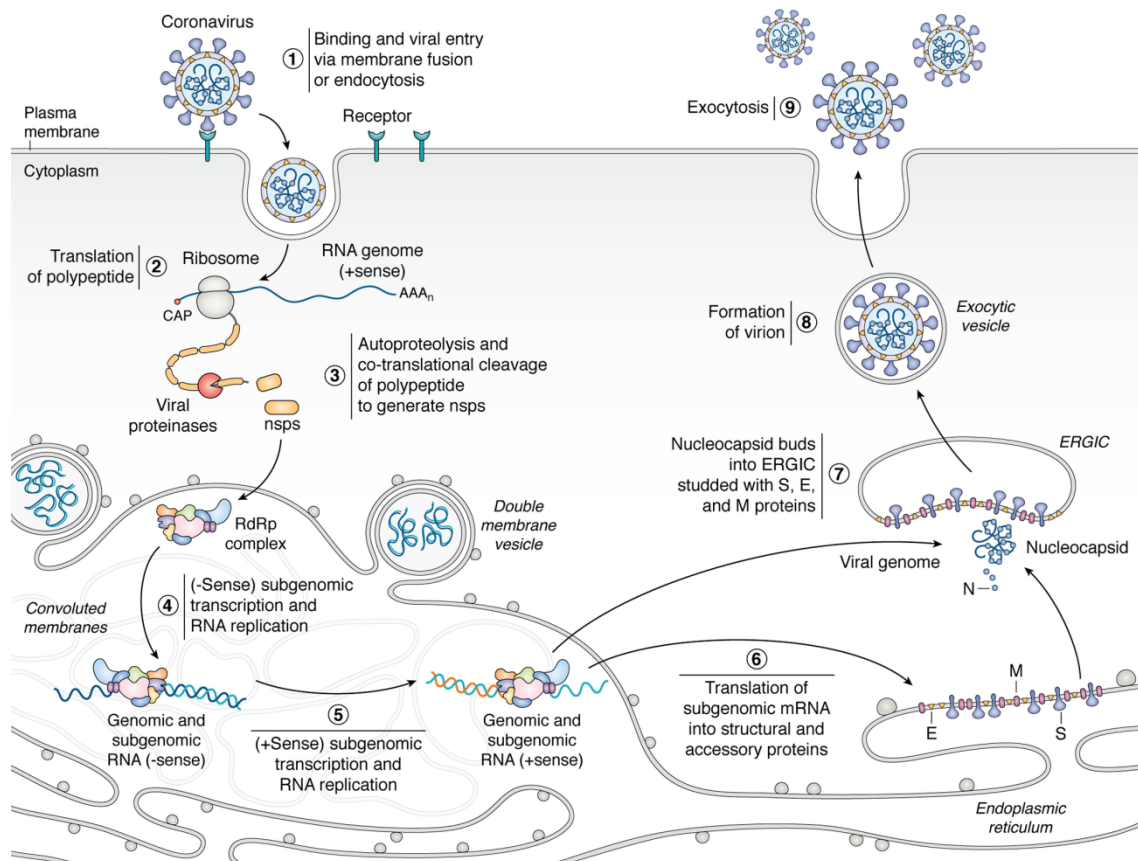


Figura 3. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2: Los coronavirus se relacionan con un receptor de la superficie de la célula huésped y depositan sus genomas de ARN en el citoplasma mediante endocitosis o fusión directa de membranas (etapa 1). El genoma de ARN de sentido positivo es traducido por la maquinaria de traducción del huésped (etapa 2) para producir poliproteínas que son escindidas cotraduccionalmente por proteasas codificadas en la poliproteína para generar componentes del complejo RdRp (etapa 3). El complejo RdRp utiliza el genoma como plantilla para generar ARN y subgenomas de sentido negativo, que a su vez se utilizan como plantillas para la síntesis de genomas completos y ARNm subgenómicos de sentido positivo (etapa 5). La transcripción y la replicación ocurren en las vesículas RTC que derivan del retículo endoplasmático rugoso. Los ARNm subgenómicos se traducen en proteínas estructurales y accesorias (etapa 6). El ARN genómico de sentido positivo está unido a la nucleocápside y se une al ERGIC, que está decorado con proteínas estructurales como la S, E y M traducidas de los ARNm subgenómicos de sentido positivo (etapa 6 y 7). A continuación, el virión envuelto se exporta de la célula por exocitosis (etapa 8 y 9). (2) Figura tomada de (2).

4.2. Fisiopatología SARS-CoV-2.

4.2.1. Manifestaciones de la covid-19.

Tabla 1. Síntomas poco frecuentes de la covid-19, según datos del MOOC. Covid-19: Un reto global (ULL).	
Dolor de cabeza	34%
Dolor de garganta	20%
Diarrea	19%
Náuseas o vómitos	12%
Pérdida del gusto o del olfato	10%
Congestión nasal	10%
Escalofríos o vértigo	< 10%
Diferentes tipos de erupciones cutáneas	< 10%

- Síntomas frecuentes covid-19 leve: tos seca (50%), fiebre (43%), y cansancio junto con dolores musculares (36%).
- Complicaciones covid-19: insuficiencia respiratoria (12,3% requiere ventilación mecánica), arritmias e inflamación miocárdica o shock (7-17%), encefalopatía e ictus.
- Covid-19 grave: infección confirmada por SARS-CoV-2 que presenta neumonía con insuficiencia respiratoria (dificultad para respirar y saturación de oxígeno menor de 94%).
- Síntomas de un cuadro grave: disnea, pérdida del apetito, confusión, dolor u opresión en el pecho y fiebre persistente por encima de 38°C.

Las personas con mayor riesgo de padecer la forma más grave de covid-19 son aquellas de más de 65 años o las que poseen factores de riesgo como hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar crónica (EPOC), tabaquismo, diabetes, enfermedad renal crónica, obesidad (IMC > 30) o cáncer (3).

4.2.2 Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda.

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) es un síndrome inflamatorio que provoca lesiones pulmonares y es la causa más común de muerte en pacientes con SARS-CoV-2. Generalmente aparece dentro de los 7 días posteriores a la manifestación de algún factor de riesgo como puede ser la sepsis o la neumonía (4 y 5).

El SDRA se desarrolla en el 42% de los pacientes con covid-19 que presentan neumonía cuyo diagnóstico se realiza de acuerdo con los Criterios de diagnóstico de Berlín 2012 (6). El SDRA cursa en tres fases: Exudativa, proliferativa y fibrótica, la descripción de estas fases se muestran y explican en las figuras 4 y 5 respectivamente.

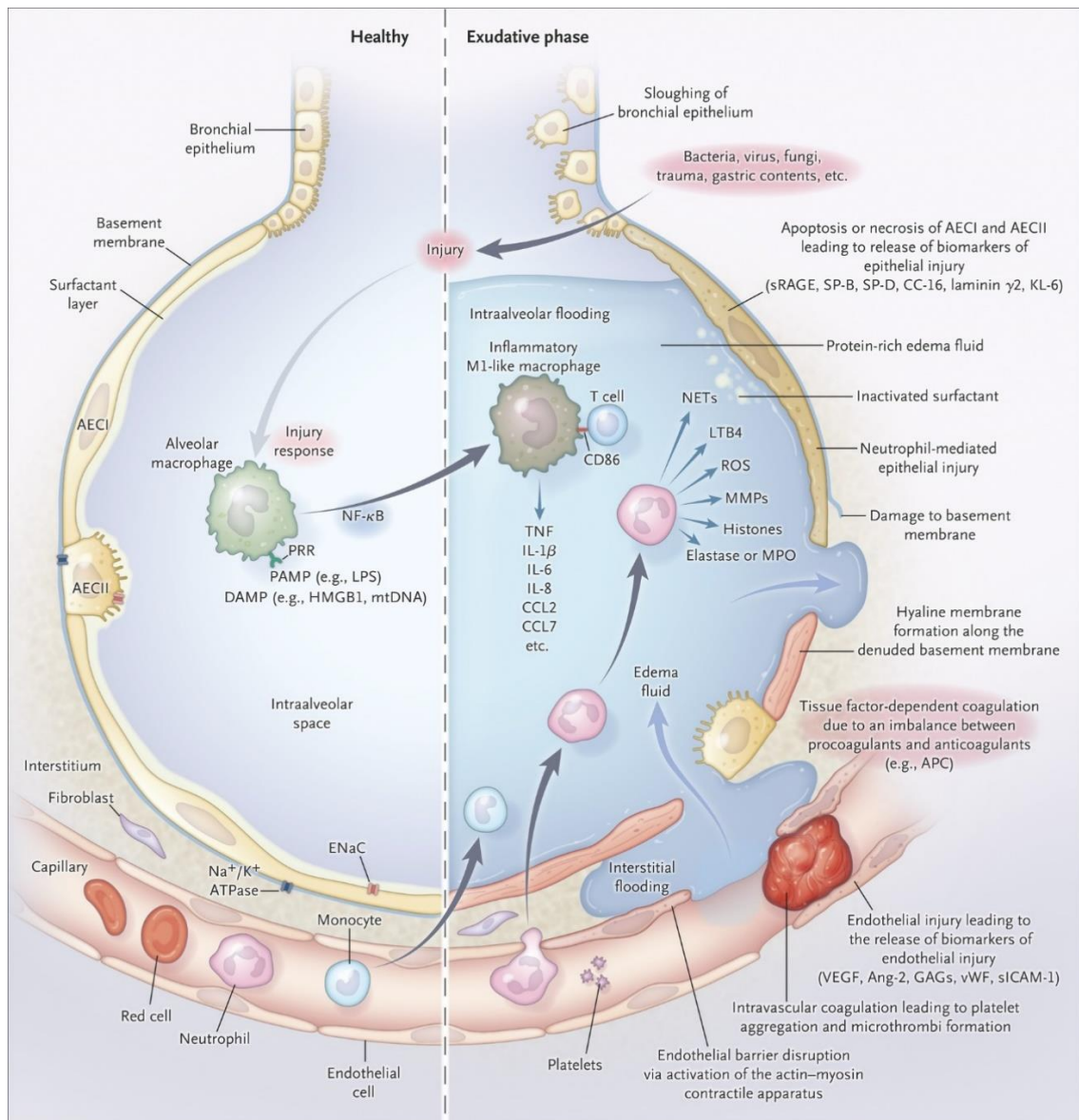


Figura 4. Fase exudativa del SDRA: La primera fase de este síndrome se conoce como exudativa y se caracteriza por generar daños en las barreras epiteliales y endoteliales de los alveolos por acción de la respuesta inmune innata mediada por células y por la acumulación de líquido rico en proteínas dentro del intersticio y el alveolo. Los macrófagos residentes en los alveolos secretan citoquinas proinflamatorias, de manera que reclutan nuevos macrófagos o monocitos y neutrófilos. Además, activan a las células epiteliales alveolares y las células T efectoras para promover y mantener la inflamación y la lesión tisular (4 y 5). Figura tomada de (5).

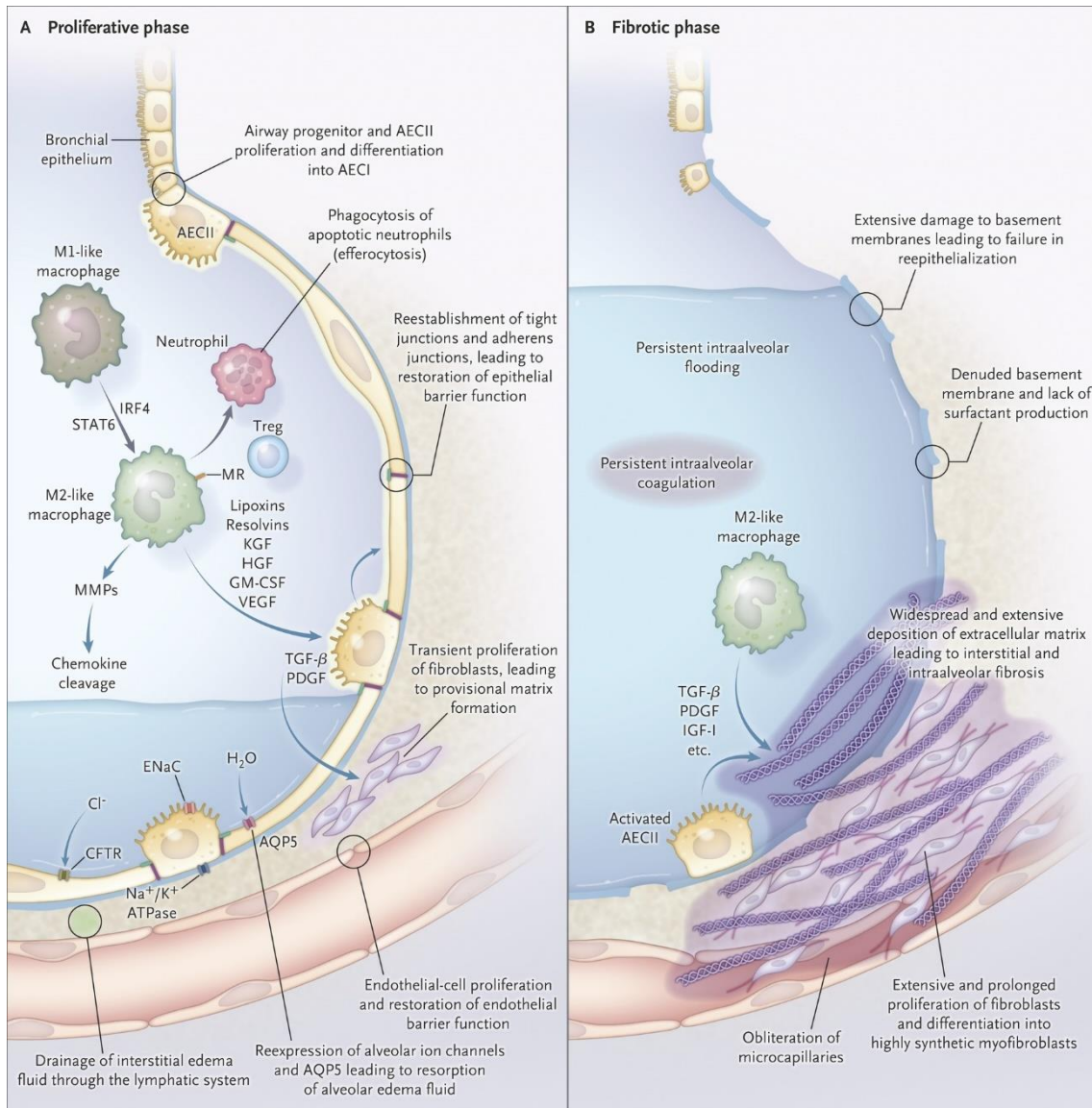


Figura 5. Fase proliferativa y fase fibrótica del SDRA. Imagen A: la segunda fase se denomina proliferativa y en ella ocurren procesos de reparación esenciales para la supervivencia del paciente (5). Se restablece la integridad del epitelio, se reabsorbe el edema alveolar y la matriz provisional restaura la estructura y la función alveolar (5). Imagen B: la fase final es conocida como fibrótica, ya que se produce fibrosis de las barreras epiteliales alveolares (4), pero no ocurre en todos los pacientes. Su aparición está relacionada con la ventilación mecánica prolongada y con el aumento de la mortalidad. (4 y 5) Figura tomada de (5).

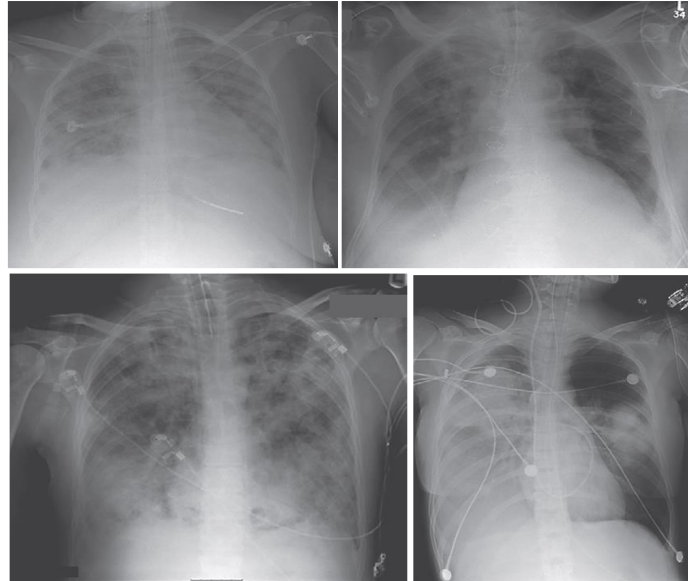


Figura 6. Radiografías de pacientes con SDRA. Radiografías que cumplen con los criterios de diagnóstico de Berlín 2012. Los síntomas que se deben observar son insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (cuya causa principal no sea el fracaso cardiaco) y presencia de enfermedad en el espacio aéreo bilateral tras radiografía de tórax, tomografía computarizada (TC) o un ultrasonido que no sea explicable por un derrame, por un colapso lobular o pulmonar, o por un nódulo (6). Figura tomada de (5) con modificaciones.

4.2.3 Pacientes con covid-19.

La infección por SARS-CoV-2 puede afectar a cualquier persona, pero las manifestaciones que se presentan dependen en cierta medida de la fase de desarrollo en la que se encuentra el individuo. Por esta razón es conveniente dividir a la población en ciertos grupos de edad o condición (4).

4.2.3.a Embarazo.

Durante el embarazo se producen cambios metabólicos y del sistema inmune. Por ejemplo, el sistema inmunitario de la persona embarazada se altera para evitar que este ataque a las células fetales al no reconocerlas como propias. Debido a estos cambios las personas embarazadas son consideradas como un grupo de alto riesgo para padecer covid-19 grave. La probabilidad de parto prematuro y el riesgo de ingreso en la UCI neonatal son tres veces mayor que en pacientes covid-19 negativas. Sin embargo, la mortalidad no aumenta significativamente en este grupo de pacientes en comparación con mujeres no embarazadas que coinciden en edad (4).

Con respecto a la transmisión vertical del SARS-CoV-2 los resultados son controvertidos, pues existen evidencias que confirman esta posibilidad, mientras que otros estudios solo observan alteraciones de la placenta sin transmisión al feto (4).

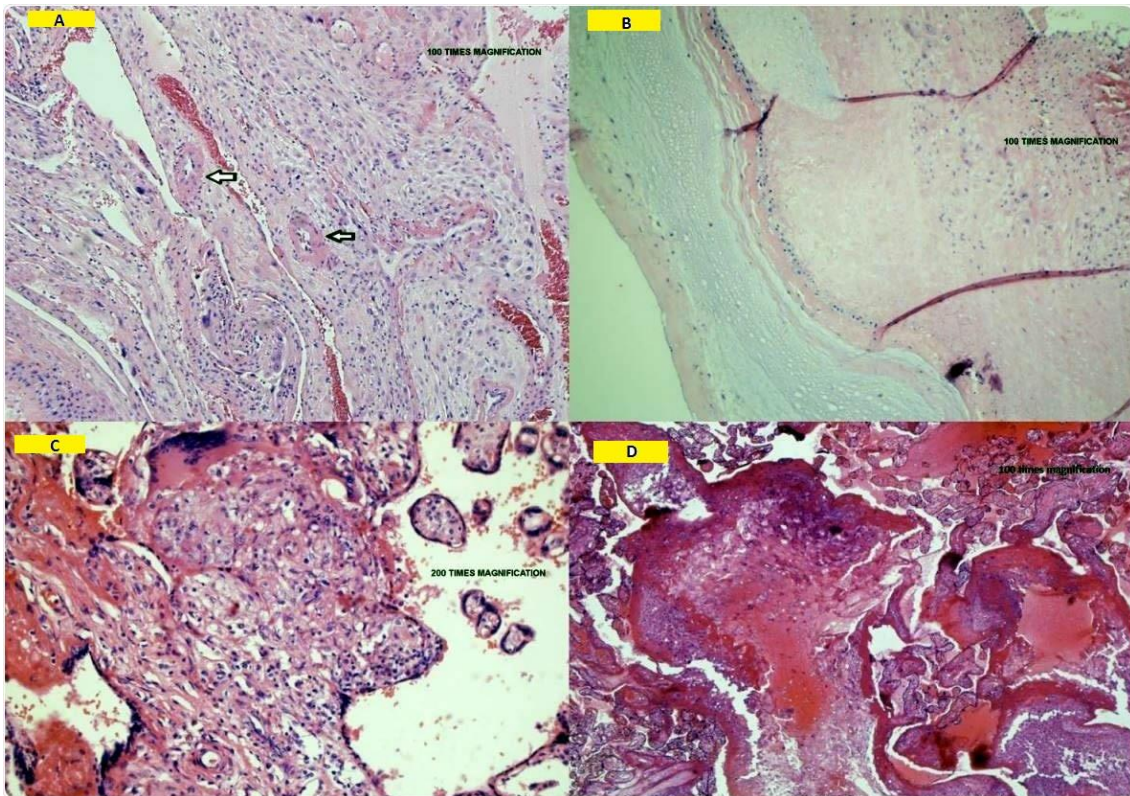


Figura 7. Evidencia de infección placentaria por SARS-CoV-2. Histopatología placentaria anormal: el examen histopatológico de la placenta muestra evidencia de hipoxia uterina aguda como se muestra por necrosis laminar subcoriónica, con hipoxia uterina crónica subyacente, mostrada por trofoblastos extravelosos y vellosidades crónicas focales. El análisis de inmunohistoquímica (IHC) muestra la presencia de antígenos del SARS-CoV-2 ampliamente distribuidos por toda la placenta. Estos están presentes debajo del cordón umbilical, tanto en la placenta central como periférica, en las células endoteliales de las vellosidades coriónica y, con poca frecuencia, dentro de los trofoblastos. Se puede observar vasculopatía placentaria en una mujer embarazada con enfermedad leve por covid-19. Las membranas placentarias muestran decidua (capa funcional del endometrio durante la gestación) con arteriolas dispersas con músculo liso engrosado, compatible con vasculopatía (**Imagen A:** cordón umbilical y membranas placentarias) y necrosis laminar subcoriónica (**Imagen B:** parénquima placentario debajo del cordón umbilical). El disco placentario muestra áreas focales de inflamación linfohistocítica compatible con vilitis crónica (**Imagen C:** parénquima placentario central) e islas dispersas de trofoblastos extravelosos (**Imagen D:** parénquima placentario periférico). Figura tomada de (4).

4.2.3.b Niños.

Entre niños y adultos existen diferencias en el desarrollo del sistema inmunológico y de los órganos, de manera que una misma enfermedad puede producir diferentes manifestaciones y síntomas (4).

Los datos de COVID-NET dividen a los niños en dos grupos de edad: entre 0-4 años y entre 5-17 años. Estos datos muestran que el primer grupo tiene una tasa de hospitalización dos veces mayor que la del segundo grupo, pero en comparación con los adultos mayores de 18 años, esa tasa disminuye. De los niños que sí han requerido hospitalización en el estudio, el 38% requirió ventilación mecánica y el 4% finalmente falleció (4).

Se ha visto que en los pacientes pediátricos puede aparecer una enfermedad secundaria denominada síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C son sus siglas en inglés). Síntomas asociados: manifestaciones cardíacas (coágulos de sangre, 80%), fiebre, erupción cutánea, conjuntivitis y dolor abdominal (4 y 7).

4.2.3.c Adultos.

La edad es un factor de riesgo en la covid-19, de manera que los niños de entre 5 y 17 años tienen un riesgo de muerte 16 veces menor que los adultos de entre 19 y 29 años, mientras que los mayores de 65 años tienen un riesgo de muerte 630 veces mayor en comparación con este grupo de edad (4).

En pacientes críticos, normalmente pacientes mayores de 65 años, los órganos afectados son: pulmones, sistema cardiovascular, riñones, hígado. El estudio STOP-COVID muestra que, tras 28 días de hospitalización, alrededor de 1/3 de los pacientes en UCI fallecen, un poco más de 1/3 son dados de alta y un poco menos de 1/3 permanecen ingresados tras 28 días en el hospital (4).

Este y otros estudios muestran que algunos de los factores de riesgo para padecer covid-19 grave son la edad, la hipertensión, las cardiopatías, las enfermedades respiratorias y renales... Sin embargo, existen pacientes que no presentan estos factores de riesgo conocidos, sobre todo individuos jóvenes y, aun así, padecen covid-19 grave. Según el consorcio internacional Covid Human Genetic Effort esto puede deberse a la alteración del interferón tipo I y de las proteínas de la vía de señalización de esta citoquina en un subconjunto de pacientes, lo que los predispone a sufrir neumonía grave (4 y 8).

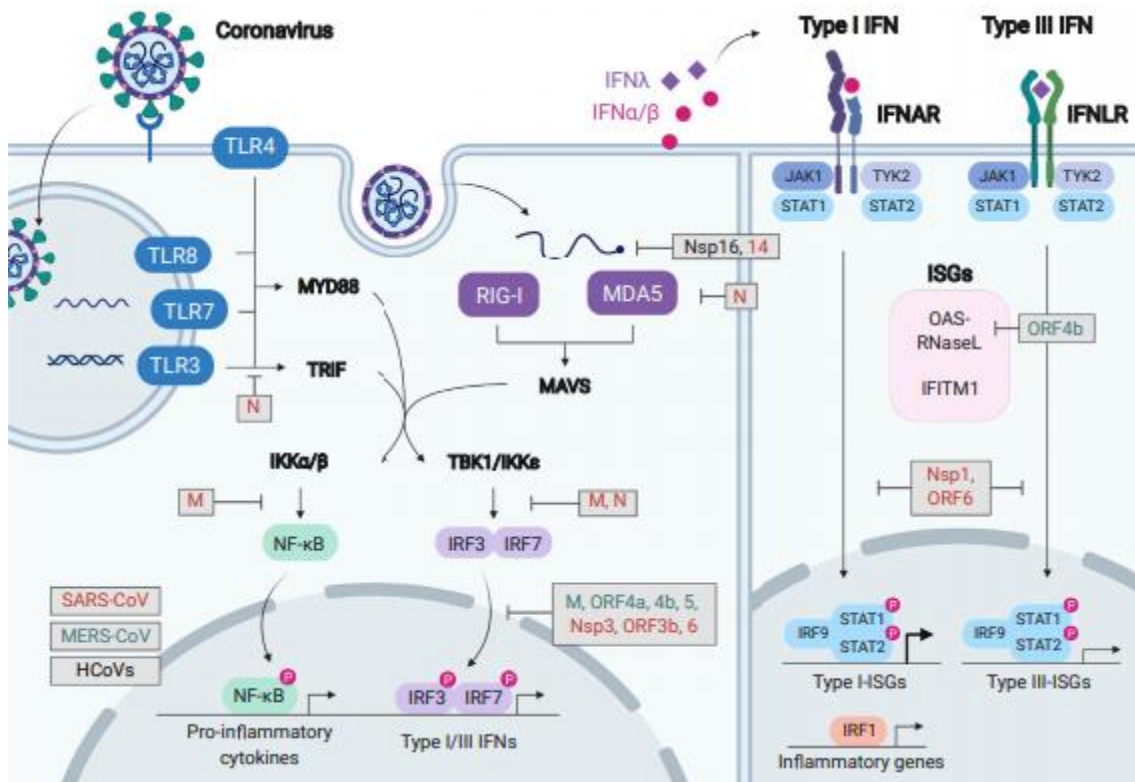


Figura 8. Reconocimiento inicial, señalización del interferón y evasión del sistema inmune por los coronavirus. Las células infectadas producen interferón tipo I como respuesta a las infecciones virales. Los interferones actúan de manera autocrina y paracrina para estimular ciertos genes cuya activación desencadena la respuesta inmune provocando, por ejemplo, que las células NK lisen las células infectadas y facilitando la producción de anticuerpos por las células B. Por tanto, si hay pérdida de la función de estos interferones, se reduce la capacidad del sistema inmune del paciente para responder contra una infección viral. Tras la detección del coronavirus por varios receptores de reconocimiento de patógenos, TLRs (representados en azul) y RLTs (representados en violeta), los factores de transcripción, el factor nuclear κB (NF- κB ; representado en verde) y el factor regulador de interferón 3 y 7 (IRF3, IRF7; representados en lila) estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias e interferones de tipo I y III (IFNs), respectivamente. Los interferones se secretan y de forma autocrina y paracrina inducen la expresión de genes estimulados por interferón (ISGs) a través de la vía de señalización JAK-STAT. La señalización del interferón tipo I activa una respuesta de ISG más fuerte y rápida, además de activar la expresión de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias. Muchas proteínas virales codificadas por coronavirus antagonizan varios pasos de esta respuesta antiviral. Figura tomada de (8).

4.3 Tratamiento de la Covid-19.

El tratamiento de la covid-19 se ha dirigido a inhibir la replicación viral y frenar el daño pulmonar en las primeras fases de la enfermedad, empleando antivirales junto con antibióticos si hay sospecha de sobreinfección bacteriana. Para las fases más avanzadas se emplean inhibidores de la respuesta inflamatoria y en casos graves de la infección por SARS-CoV-2 en adultos se está ensayando con plasma de pacientes convalecientes (9).

Por tanto, los tratamientos empleados hasta ahora se pueden agrupar de la siguiente manera:

Tabla 2. Tratamiento de la covid-19, según datos de AEPap		
	Tratamiento	Mecanismo
Tratamiento curativo	Antivirales	Actúan a nivel de la replicación viral, impidiendo la unión del virus a los receptores celulares o privándolo del uso de la maquinaria celular
	Inhibidores de la respuesta inflamatoria	Neutralizan los efectos ocasionados por la cascada de citoquinas que provoca el virus
	Hemoderivados	Neutralizan al virus mediante la inmunidad inmediata y de forma indirecta impiden su unión a los receptores celulares
Tratamiento preventivo	Vacunas	Generan la producción de anticuerpos neutralizantes en los individuos para impedir la entrada del virus en las células huésped
Otros	Otros	Fármacos de apoyo como antibióticos, antiparasitarios, antihipertensivos...

Para más información sobre posología, presentaciones, etc., sobre los distintos medicamentos, consultar los anexos o la fuente original disponible en la web de la AEMPS: (10), o sus respectivas fichas técnicas.

4.3.1. Antivirales o con actividad mixta.

4.3.1.a Inhibidores de las proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV/r).

El fármaco Lopinavir/ritonavir (LPV/r), consiste en un inhibidor de la proteasa (Lopinavir) del VIH, asociado a un potenciador farmacocinético (ritonavir) indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento del VIH en adultos y en población pediátrica desde los 14 días de edad (10).

Las proteasas se encargan de fragmentar los polipéptidos virales que se generan mediante los ribosomas celulares. Los productos de esta proteólisis intervienen en la replicación del ARN viral, finalizando el proceso en la formación de nuevos viriones. Por tanto, este fármaco se encarga de inhibir a las proteasas del VIH, es decir, impide que lleven a cabo su acción, frenando así la replicación del virus (9 y 11).

Tabla 3. Contraindicaciones y RAM de LPV/r, según datos de AEMPS y ficha técnica.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> – Diarrea. – Náuseas y vómitos. – Alteraciones de la glucosa. – Ansiedad. – Cefalea. – Aumento de la tensión arterial. – Hepatitis. – Erupciones cutáneas. – Mialgias. – Pancreatitis. – Infección tracto respiratorio superior. – Discrasias sanguíneas. 	<p>Inhibidor de la isoforma CYP3A, por lo que no debe administrarse junto a:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Alfuzosina. – Ranolazina. – Amiodarona. – Dronedarona. – Ácido fusídico.

4.3.1.b Inhibidores de la polimerasa: Remdesivir y Favipiravir.

El remdesivir se desarrolló en primer lugar como tratamiento frente al virus del Ébola, pero recientemente ha sido reconocido como un fármaco antivírico prometedor frente a una amplia gama de virus de ARN incluyendo a algunos coronavirus como el SARS-Cov-2. Este profármaco es un análogo de nucleótido, concretamente de adenosina, que inhibe la polimerasa viral provocando la terminación prematura de nuevas cadenas de ARN viral, impidiendo así su replicación (10 y 12).

Tabla 4. Contraindicaciones y RAM de Remdesivir, según datos de la AEMPS.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none">- Hipotensión infusional.- Aumento de las transaminasas.- Náuseas y vómitos.- Diarrea.- Estreñimiento.- Dolor abdominal.	<ul style="list-style-type: none">- Concomitancia con inotrópicos.- Fallo multiorgánico.- Fracaso hepático o renal.- Embarazo y lactancia.

El favipiravir, comercializado como Avigan® también es un fármaco antivírico inhibidor de la ARN polimerasa. Este medicamento no está comercializado en España, aunque ha sido utilizado en Japón y en otros países asiáticos (9 y 13).

4.3.1.c Inhibidores de la fusión, endocitosis y exocitosis: Umifenovir.

El umifenovir, comercializado bajo el nombre de Arbidol®, es un antiviral no nucleósido de amplio espectro. Se ha aprobado su uso en Asia y Rusia frente a la infección por la influenza. Y, actualmente, debido a la búsqueda de un tratamiento eficaz contra la covid-19 se ha continuado investigando ya que podría ser útil para este fin. Actuaría uniéndose de forma directa al SARS-CoV-2 impidiendo la fusión de este a la célula hospedadora y su endocitosis/exocitosis (9, 14 y 15).

4.3.1.d Fármacos con actividad mixta: Cloroquina e Hidroxicloroquina.

La cloroquina y la hidroxicloroquina (HQ) son fármacos que se han utilizado principalmente para el tratamiento de la malaria, aunque en los últimos tiempos la HQ ha sido indicada para tratar enfermedades autoinmunes. Ambos son derivados de la quinina y se diferencian en un grupo hidroxilo (9, 16 y 17).

Según estudios *in vitro*, poseen varios mecanismos de acción frente a los virus (17):

- a) Interfieren en la unión entre el virus y el receptor de superficie celular.
- b) Al modificar el pH, interrumpen la entrada viral mediada por endosoma dependiendo de pH.
- c) Interfieren en la modificación postraduccional de las proteínas virales.
- d) Actúan sobre el sistema inmunológico al mediar en la respuesta inflamatoria.

Una hipótesis planteada respecto a la covid-19 es que pueden interferir en la glicosilación del receptor ACE2, -receptor de unión y entrada del SARS-CoV-2-, evitando así la unión del coronavirus a las células diana (17).

Tabla 5. Contraindicaciones y RAM de HQ, según datos de AEMPS y ficha técnica.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> - Diarrea. - Náuseas y vómitos. - Discrasias sanguíneas. - Cefalea. - Sordera. - Acúfenos. - Alteración de la función hepática. - Fotosensibilidad. - Trastornos oculares reversibles. 	Contraindicado en casos de: <ul style="list-style-type: none"> - Miastenia grave. - Maculopatía preexistente del ojo. - Retinitis pigmentosa.
* En los pacientes con covid-19 tratados con este medicamento también se han notificado trastornos del comportamiento como cuadros agudos de psicosis e intento de suicidio durante los primeros días de tratamiento.	

4.3.1.e Fármacos con actividad mixta: Interferón β -1B e interferón α -2B.

Los interferones alfa y beta pertenecen a la clase de interferón tipo I, por lo que la activación de las vías de transducción de señales de estas citoquinas conduce a efectos antivirales, inmunomoduladores y antiproliferativos. Teniendo en cuenta esta premisa se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de dos fármacos (Interferón β -1B (INF β) e interferón α -2B) como tratamiento de la covid-19 (10, 19, 20 y 21).

Tabla 6. Contraindicaciones y RAM de interferón β-1B, según datos de AEMPS y ficha técnica.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre. - Escalofríos. - Malestar. - Sudor. - Artralgia. - Reacciones en lugar de inyección: enrojecimiento, hinchazón, inflamación, dolor, hipersensibilidad y necrosis. - Microangiopatía trombótica. - Anemia hemolítica. 	Contraindicado en casos de: <ul style="list-style-type: none"> - Depresión grave. - Ideación suicida. - Hepatopatía descompensada.

Tabla 7. Contraindicaciones y RAM de interferón α-2B, según datos de AEMPS y ficha técnica.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> – Cefaleas. – Mialgias. – Malestar. – Pirexia. – Fatiga. – Infecciones víricas. – Faringitis. – Leucopenia. – Anorexia. – Depresión. – Insomnio. 	Contraindicado en casos de: <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad cardíaca grave preexistente: insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio... – Disfunción renal grave. – Disfunción hepática grave. – Epilepsia. – Afectación del SNC.

4.3.2. Modificadores / Inhibidores de la respuesta inmune.

4.3.2.a Corticoides: Metilprednisolona, Prednisona, Hidrocortisona y Dexametasona.

Los corticoides son potentes antiinflamatorios con propiedades antifibróticas, que en dosis bajas podrían inhibir la activación de la cascada de citoquinas, reduciendo así la inflamación pulmonar en la infección por SARS-CoV-2. No existe una guía clínica fija, pero se recomienda evitar el uso de corticoides a menos que el paciente sufra un SDRA moderado o grave, sepsis o shock séptico, ya que podría prevenir el daño multiorgánico secundario y el shock (9, 22 y 23).

4.3.2.b Anti IL-6: Tocilizumab, Sarilumab y Siltuximab.

El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal (IgG) recombinante humano específico frente al receptor tanto transmembrana como soluble de la IL-6, citoquina proinflamatoria cuyos niveles se elevan en pacientes críticos. La AEMPS aconseja utilizar este fármaco para el proceso inflamatorio que tiene lugar durante la covid-19 (9, 10 y 24).

Tabla 8. RAM de TCZ, según datos de la AEMPS y su ficha técnica.
<ul style="list-style-type: none"> – Infecciones del tracto respiratorio. – Nasofaringitis. – Cefaleas. – Hipertensión. – Elevación de las transaminasas. – Diverticulitis. – Reacciones de hipersensibilidad. – Neutropenia. – Trombocitopenia. – Riesgo de hemorragia. – Daño hepático.

El Sarilumab es otro inhibidor de la IL-6, motivo por el que se está estudiando su utilidad en la covid-19, pues podría combatir potencialmente el síndrome de liberación de citoquinas y los síntomas pulmonares en pacientes graves (10, 22 y 25).

Tabla 9. RAM de Sarilumab, según datos de la AEMPS y su ficha técnica.
<ul style="list-style-type: none"> – Elevación de las transaminasas. – Neutropenia. – Eritema y prurito en el lugar de la inyección. – Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. – Infecciones del tracto respiratorio superior. – Infecciones del tracto urinario.

El Siltuximab (STX) también es un inhibidor de la IL-6, de manera que puede reducir potencialmente el síndrome de liberación de citoquinas en pacientes graves. Por esta razón se está estudiando su uso en la infección por SARS-CoV-2 (10, 22 y 26).

Tabla 10. Contraindicaciones y RAM de STX, según datos de AEMPS y ficha técnica.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> – Prurito. – Erupción maculopapular. – Edema localizado. – Infección del tracto respiratorio superior. – Aumento de peso. – Reacciones relacionadas con la perfusión. – Nasofaringitis. – Trombocitopenia. – Insuficiencia renal. – Hipertrigliceridemia. – Hipertensión. – Neutropenia. 	Contraindicado en casos de: <ul style="list-style-type: none"> – VIH. – Virus del herpes humano. – Virus de Epstein-Barr. – Tuberculosis. – Infección respiratoria no relacionada con SARS-CoV-2.

4.3.2.c Anti IL-1: Anakinra.

Anakinra (ANK) es un antagonista del receptor tipo I de la interleucina-1 (IL-1RI), que neutraliza la actividad de las interleucinas IL-1 α e IL-1 β . También reduce los niveles de otras citoquinas proinflamatorias, como las IL-6 e IL-8, y los niveles de reactantes de fase aguda como PCR y ferritina. Debido a este mecanismo, se piensa que ANK puede ser un fármaco potencial para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar en la infección por SARS-CoV-2 (10 y 27).

Tabla 11. RAM de Anakinra, según datos de la AEMPS y su ficha técnica.	
–	Elevación de los niveles sanguíneos de colesterol.
–	Cefaleas.
–	Reacciones en el lugar de la inyección.
–	Neutropenia.
–	Trombocitopenia.
–	Infecciones graves.

4.3.2.d Inhibidores JAK: Baricitinib y Roxulitinib.

Baricitinib (BAR) es un inhibidor selectivo y reversible de las Janus quinasas 1 y 2 (JAK1 y JAK2). Estas quinasas son enzimas que transducen señales intracelulares desde receptores de la superficie celular para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune. Más concretamente, estas dos JAK inician la transducción de señal que se inicia por la unión de la IL-6 a su receptor y también están implicadas en la transducción de la señal de citoquinas proinflamatorias como el IFN tipo I y de otras antiinflamatorias como la IL-10. Este fármaco también tiene afinidad por el receptor AKK1, regulador de la endocitosis asociado a las células epiteliales alveolares AT2, siendo capaz de bloquearlo, lo que podría reducir la endocitosis viral y el ensamblaje intracelular de las partículas víricas (10, 28 y 29).

Tabla 12. Contraindicaciones y RAM de BAR, según datos de AEMPS y ficha técnica.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de LDL. – Infección tracto respiratoria superior. – Trombosis. – Aumento de las transaminasas. – Aumento de creatinina-fosfoquinasa. – Cefalea. – Náuseas y dolor abdominal. – Erupciones y acné. 	<ul style="list-style-type: none"> – FAMES biológicos. – Inmunomoduladores biológicos. – Otros inhibidores JAK. <p>*Aunque no se ha estudiado su combinación, contraindicado porque no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión adicional.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> – Probenecid. <p>*Probenecid es un potente inhibidor del OAT-3, aumentando el área bajo la curva de BAR.</p>

El fármaco ruxolitinib (RXT) también es un inhibidor selectivo de las quinasas JAK1 y JAK2. Tal y como ocurre con el Baricitinib, este fármaco podría ser de utilidad para tratar la inflamación sistémica y el daño pulmonar ocasionados por la enfermedad de covid-19 (9 y 30).

Tabla 13. RAM de RXT, según datos de la AEMPS y su ficha técnica.	
–	Neutropenia.
–	Trombocitopenia.
–	Anemia.
–	Hematomas y hemorragias.
–	Infecciones del tracto urinario.
–	Infección por herpes zóster.
–	Mareos.
–	Cefaleas.
–	Alteraciones del metabolismo.

4.3.3 Hemoderivados.

La terapia inmunológica es esencial para contener la transmisión de virus y enfermedades, tanto es así que la terapia pasiva con anticuerpos se puede considerar como una forma de limitar la pandemia por SARS-CoV-2. Los anticuerpos para la inmunoterapia pasiva se pueden obtener mediante su síntesis en el laboratorio o extrayéndolos de la sangre de pacientes infectados (31).

4.3.3.a Anticuerpos monoclonales.

Tras la aparición del SARS-CoV y el MERS-CoV, se han estudiado diferentes anticuerpos monoclonales frente a los receptores de superficie que permiten la entrada de cada virus a la célula huésped y frente a la proteína S, y han mostrado resultados prometedores tanto *in vitro* como *in vivo*, por lo que podrían ser útiles en el tratamiento inmunológico de la covid-19, especialmente el CR3022 (31 y 32).

Tabla 14. Anticuerpos monoclonales neutralizantes frente al SARS-CoV, según datos del Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology (APJAI).	
Anticuerpo monoclonal	Mecanismo de acción
80R	Se une al epítipo conformacional, es decir, a los residuos aminoácidos 426-492 del fragmento S1 de la proteína S. Bloquea la unión de la subunidad S1 de la proteína espiga al receptor celular superficial ACE2 usando 6 regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> en ratones.
CR3014	Se une a los residuos aminoácidos 318-510 y con elevada afinidad al residuo aminoácido 565 del fragmento S1 de la proteína S. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína espiga y el receptor de superficie celular ACE2 tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> (hurón).
CR3022	Se une a los residuos aminoácidos 318-510 del fragmento S1 de la proteína S. Bloquea la interacción entre el RBD de la región S1 de la proteína S con el receptor de superficie celular ACE2 <i>in vitro</i> .

F26G18	Se une al epítipo lineal (residuos aminoácidos 460-476) del fragmento S1 de la proteína S. Bloquea la interacción entre el RBD de la región S1 de la proteína S y el receptor de superficie celular ACE2 <i>in vitro</i> .
F26G19	Se une al epítipo conformacional (residuos aminoácidos 359-362, 391-392, 424-427 y 486-492) del fragmento S1 de la proteína S. Bloquea la interacción entre el RBD de la región S1 de la proteína S y el receptor de superficie celular ACE2 <i>in vitro</i> .
m396	Se une al epítipo conformacional (residuos aminoácidos 482-491) del fragmento S1 de la proteína S. Bloquea la interacción entre la proteína S, utilizando los CDR loops H1, H2, H3 y L3, y el receptor superficial celular ACE2 <i>in vitro</i> .
1A9	Se une a los loops de repetición hepta (HR, por sus siglas en inglés) incluyendo los dominios de repetición hepta 1 y 2 (HR1 y HR2) del fragmento S2 de la proteína S. Bloquea la interacción entre la subunidad S2 de la proteína S (residuos aminoácidos 1111-1130) y el receptor de superficie celular ACE2 <i>in vitro</i> .
201	Se une a los residuos aminoácidos 490-510 del fragmento S1 de la proteína S. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor superficial celular ACE2 tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> (hámster sirio).
68	Se une a los residuos aminoácidos 130-150 del virus <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (ratón).
4D4	Se une a los residuos aminoácidos 12-261 del virus y al extremo N-terminal de la región RBD. Inhibe la post interacción en la penetración viral <i>in vitro</i> .
S230	Se une a epítopos parcialmente superpuestos con motivos de unión al receptor en el dominio B del virus. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor de superficie celular ACE2 <i>in vitro</i> .

Tabla 15. Anticuerpos monoclonales neutralizantes frente al MERS-CoV, según datos del Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology (APJAI).	
Anticuerpos monoclonales	Mecanismo de acción
MERS-4	Se une al segmento C-terminal de los loops $\beta 5-\beta 6$, $\beta 6-\beta 7$ y $\beta 7-\beta 8$ en el subdominio de unión al receptor RBD del virus sin superposición con el receptor de unión de superficie DPP4. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> induciendo un surco superficial en el $\beta 5-\beta 6$ del RBD viral.
MERS-27	Se une al segmento C-terminal del loop $\beta 6-\beta 7$ y a la hebra $\beta 7$ del RBD del virus, superponiéndose al receptor de superficie DPP4. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> .
4C2	Se une al segmento C-terminal del loop $\beta 6-\beta 7$ y a la hebra $\beta 7$ del RBD del virus, superponiéndose al receptor de superficie DPP4. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (ratón).
m336	Se une al segmento C-terminal de la hebra $\beta 5-\beta 8$, el loop $\beta 5-\beta 6$ y el loop $\beta 6-\beta 7$ en el RBD del virus, superponiéndose con el receptor de superficie DPP4. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor de superficie DPP4 mediante la imitación de la interacción entre el RBD del virus

	y el DPP4 en un ángulo de unión similar, tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> (ratón y conejo).
G4	Se une a la superficie glicosilada de la subunidad S2 de la proteína S <i>in vitro</i> .
D12	Se une al segmento C-terminal del loop $\beta 6$ - $\beta 7$ y a la hebra $\beta 7$ del RBD del virus, superponiéndose al receptor de superficie DPP4. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> .
JC57-14	Se une al segmento C-terminal del loop $\beta 6$ - $\beta 7$ y a la hebra $\beta 7$ del RBD del virus, superponiéndose al receptor de superficie DPP4. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> .
MERS-GD27	Se une al segmento C-terminal de la hebra $\beta 5$ - $\beta 8$, el loop $\beta 5$ - $\beta 6$ y el loop $\beta 6$ - $\beta 7$ en el RBD del virus. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor de superficie DPP4 mediante la imitación de la interacción entre el RBD del virus y el DPP4 en el mismo ángulo de unión <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (ratón).
MERS-GD33	Se une al segmento C-terminal de la hebra $\beta 5$ - $\beta 8$, el loop $\beta 5$ - $\beta 6$ y el loop $\beta 6$ - $\beta 7$ en el RBD del virus. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor de superficie DPP4 mediante la imitación de la interacción entre el RBD del virus y el DPP4 en el mismo ángulo de unión <i>in vitro</i> .
LCA60	Se une al segmento C-terminal de la hebra $\beta 8$, el loop $\beta 6$ - $\beta 9$ y el loop $\beta 6$ - $\beta 8$ en el RBD del virus. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> .
MCA1	Se une al RBD del virus con 6 regiones determinantes de complementariedad. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (ratón).
CDC2-C2	Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (ratón).
7D10	Se une al dominio N-terminal de la proteína S del virus. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (ratón).
G2	Se une al dominio N-terminal de la proteína S del virus. Bloquea la interacción entre la subunidad S1 de la proteína S y el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> .

4.3.3.b Plasma de pacientes convalecientes de covid-19.

La inmunoterapia con anticuerpos específicos obtenidos del plasma de pacientes convalecientes se basa en la administración pasiva de anticuerpos policlonales neutralizantes con intención de generar inmunidad inmediata. Su uso en pacientes con covid-19 puede ser útil para reducir la estancia hospitalaria y la mortalidad. Sin embargo, algunos estudios mostraron que tras la administración de plasma de convalecientes la respuesta mediada por anticuerpos podía empeorar el daño pulmonar agudo, por lo que el implementar esta terapia debe realizarse bajo una monitorización estricta (33 y 34).

4.3.4 Vacunas.

Según la OMS, se entiende por vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Pueden ser de varios tipos, dependiendo de su composición:

- Organismos vivos atenuados.
- Organismos intactos inactivados.
- Fragmentos subcelulares.
- Toxoides.
- Obtenidos por ADN recombinante.
- ADN o ARN.

La proteína S, más específicamente el dominio S1, y el gen que la codifica son la principal diana de las vacunas desarrolladas frente al SARS-CoV-2. Actualmente, existen varias vacunas contra el SARS-CoV-2 comercializadas, donde las más utilizadas son la Comirnaty de Pfizer-BioNTech, la de Moderna, la Vaxzevria de AstraZeneca y la de Janssen. Fundamentalmente son vacunas de ARN mensajero o de vectores virales.

4.3.4.a Comirnaty (Pfizer-BioNTech).

Es una vacuna de ARNm monocatenario, con caperuza en el extremo 5' que codifica la proteína S del virus SARS-CoV-2, envuelto en nanopartículas lipídicas que le permiten penetrar en las células huésped sin degradarse. La vacuna debe administrarse por vía intramuscular en una pauta de 2 dosis separadas al menos por 21 días (35).

Tabla 16. Contraindicaciones y RAM de COMIRNATY, según datos su guía técnica.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none">– Dolor e inflamación en zona de inyección.– Fatiga o cansancio.– Cefalea.– Mialgias.– Escalofríos.– Artralgias.– Fiebre.	<ul style="list-style-type: none">– Reacción de hipersensibilidad tipo anafiláctico a una dosis previa.– Reacción alérgica inmediata a una dosis previa.– Enfermedad aguda moderada o grave.– Mastocitosis.

4.3.4.b Moderna.

Se trata de una vacuna de ARNm monocatenario, con caperuza en el extremo 5' que codifica la proteína S estabilizada en la conformación pre – fusión del virus SARS-CoV-2 envuelto por nanopartículas lipídicas que permiten su entrada a las células huésped sin ser degradado. La vacuna de Moderna debe administrarse por vía intramuscular en una pauta de 2 dosis separadas al menos por 28 días (36).

Tabla 17. Contraindicaciones y RAM de vacuna de Moderna, según datos su guía técnica.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> – Dolor, inflamación y enrojecimiento en zona de inyección. – Fatiga o cansancio. – Cefalea. – Mialgias. – Escalofríos. – Artralgias. – Náuseas y vómitos – Adenopatía axilar. – Fiebre. 	<ul style="list-style-type: none"> – Reacción de hipersensibilidad tipo anafiláctico a una dosis previa. – Reacción alérgica inmediata a una dosis previa. – Enfermedad aguda moderada o grave. – Mastocitosis.

4.3.4.c Vaxzevria (AstraZeneca).

Vaxzevria es una vacuna monovalente compuesta por un vector de adenovirus de chimpancé no replicativo (ChAdOx1) producido mediante técnicas de recombinación de ADN, que expresa la proteína S del SARS-CoV-2. La pauta de vacunación es de 2 dosis separadas entre 10 y 12 semanas (37).

Tabla 18. Contraindicaciones y RAM de Vaxzevria, según datos su guía técnica.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> – Dolor e inflamación en zona de inyección. – Fatiga o cansancio. – Cefalea. – Mialgias. – Escalofríos. – Artralgias. – Fiebre. 	<ul style="list-style-type: none"> – Reacción de hipersensibilidad tipo anafiláctico a una dosis previa. – Reacción alérgica inmediata a una dosis previa. – Enfermedad aguda moderada o grave. – Mastocitosis.
<p>*Se han observado muy raramente episodios de trombosis y trombocitopenia acompañados en algunos casos de hemorragia tras la administración de la vacuna, incluyendo situaciones de trombosis venosa en los senos venosos cerebrales.</p>	

4.3.4.d Janssen.

Se trata de una vacuna monovalente recombinante compuesta por un vector de adenovirus tipo 26 humano (Ad26) no replicativo que codifica la proteína S del SARS-CoV-2 en su conformación estabilizada. La vacuna de Janssen se administra por vía intramuscular en una pauta de una única dosis (38).

Tabla 19. Contraindicaciones y RAM de vacuna de Janssen, según datos su guía técnica.	
RAM	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> - Dolor en zona de inyección. - Fatiga o cansancio. - Cefalea. - Mialgias. - Náuseas. - Fiebre. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción de hipersensibilidad tipo anafiláctico a una dosis previa. - Reacción alérgica inmediata a una dosis previa. - Enfermedad aguda moderada o grave. - Mastocitosis.
<p>*Se ha observado que muy raramente aparecen episodios de trombosis y trombocitopenia en combinación, en algunos casos acompañados de hemorragia, incluyendo localizaciones inusuales como los senos venosos cerebrales</p>	

4.3.5 Otros fármacos.

Durante el tratamiento de la covid-19 también se utilizan fármacos de apoyo como los que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 20. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la covid-19, según datos de AEPap.	
Fármaco	Descripción
Azitromicina	Se utiliza junto con HQ, combinación que se asocia a una resolución más rápida del aclaramiento del virus. También se utiliza por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Dosis: 500 mg el primer día, 250 mg del segundo al quinto día y combinación con HQ a los diez días. RAM: puede aumentar el intervalo QT.
Teicoplanina	Glicopéptido que ha mostrado actividad frente a varios virus como el SARS-CoV-1, por lo que podría inhibir la escisión de la proteína S, evitando así la liberación del ARN viral.
Darunavir/Cobicistat	Combinación de un inhibidor de la proteasa del VIH con un potenciador farmacocinético. La AEMPS considera que no hay motivos para utilizar esta combinación fuera de ensayos clínicos.
IECA	Antihipertensivos que podrían potenciar la expresión de ACE2, lo que por un lado facilitaría la infección por SARS-CoV-2 y, por otro lado, podría tener un efecto protector frente al daño pulmonar. La American Heart Association y la European Society of Cardiology recomiendan no suspender el tratamiento con estos fármacos en personas que ya los toman por otras patologías previas.
Colchicina	Antiinflamatorio que inhibe la polimerización de microtúbulos, el inflammasoma y la liberación de citoquinas, de manera que se piensa que podría evitar la progresión de la respuesta inflamatoria y mejorar la clínica en la covid-19.
Imatinib	Agente antitumoral oral que inhibe la actividad de algunas tirosinquinazas. Por el momento se ha relacionado con la reducción de la inflamación y la mejora de la barrera endotelial, disfunción y edema pulmonar.
Vafidemstad	Inhibidor de la enzima epigenética lisina dimetilasa-1 (LSD1). Debido a su efecto inmunomodulador se cree que puede reducir la inflamación

	en las infecciones por virus al reducir la expresión de ciertas citoquinas.
Tofacitinib	Inhibidor selectivo de JAK, por lo que inhibe la señalización de varias citoquinas pro inflamatorias a nivel intracelular, lo que podría resultar en la inhibición de la diferenciación de linfocitos Th17 y Th1, cuyo papel es relevante en la enfermedad covid-19.
Sirolimus	Inhibidor del complejo mTORC1 implicado en la replicación de varios virus incluyendo los coronavirus.
Ivermectina	Antiparasitario que ha demostrado <i>in vitro</i> actividad frente a diversos virus. Por el momento se ha publicado un trabajo que ha mostrado <i>in vitro</i> la reducción de la carga viral tras 48h de la primera administración en la infección por SARS-CoV-2.
Niclosamida	Antihelmíntico con actividad antiviral.
Nitazoxanida	Antiprotozoario de estructura similar a la niclosamida. Muestra actividad <i>in vitro</i> frente a la covid-19.
Mesilato de camostat	Podría impedir la entrada del virus en la célula al inhibir la proteína TMPRSS2 de la célula huésped.
Ribavirina	Se utiliza en el tratamiento del VHC. Inhibe la síntesis del ARN viral y su capacidad para ser reconocido como un antígeno por el sistema inmune.
Ácido ascórbico	Antioxidante y cofactor en varias reacciones fisiológicas, por lo que podría ayudar a las células inmune a lidiar con el estrés oxidativo provocado por la infección viral.
Indometacina	Posible acción antiviral frente algunos coronavirus al interferir en la síntesis de ARN

5 Discusión y conclusiones.

En esta revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la covid-19, podemos concluir que la investigación en el campo de la bioquímica y de la inmunología ha sido clave para conseguir reunir en pocos meses varios fármacos posiblemente eficaces frente a esta enfermedad. El estudio exhaustivo de la biología del virus ha permitido encontrar las dianas terapéuticas más adecuadas para enfocar el tratamiento.

Por el momento, no existe un fármaco que cure la covid-19, de manera que las guías de práctica clínica aconsejan el uso de medicamentos que mejoren los síntomas provocados por la infección. Los más utilizados son los antivirales y los inhibidores de la respuesta inflamatoria.

Sin embargo, el tratamiento esencial para controlar esta enfermedad a nivel global es el uso de las vacunas frente al SARS-CoV-2. La vacunación de gran parte de la población consigue, por un lado, reducir la probabilidad de infección de los ciudadanos y, por otro lado, reducir también la probabilidad de sufrir la sintomatología más grave de la infección. Por estos motivos, muchos países, incluyendo España, están llevando a cabo intensas jornadas de vacunación con el fin de combatir finalmente esta nueva enfermedad.

6 Bibliografía.

- (1) New Subject Offering: "COVID-19, SARS-CoV-2 and the Pandemic". Britt Glaunsinger. Lecture 2: Coronavirus biology. [Internet] [citado 15 marzo 2021]. (MIT Department of Biology). Disponible en: <https://biology.mit.edu/undergraduate/current-students/subject-offerings/covid-19-sars-cov-2-and-the-pandemic/>
- (2) Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. Elsevier BV; 2020. P. 12910. (Journal of Biological Chemistry; vol. 295).
- (3) MOOC. Covid-19: un reto global. Hayek M. ¿Qué es la covid-19? ¿Cómo se manifiesta? Universidad de La Laguna; 2021.
- (4) New Subject Offering: "COVID 19, SARS-CoV-2 and the Pandemic". Victoria Clark. Lecture 7: The patient. [Internet] [citado 15 marzo 2021]. (MIT Department of Biology). Disponible en: <https://biology.mit.edu/undergraduate/current-students/subject-offerings/covid-19-sars-cov-2-and-the-pandemic/>
- (5) Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. 2017 Aug 10;377(6):562-72. (The New England Journal of Medicine). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1608077>
- (6) Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID -19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre- COVID -19 ARDS. AMPCo; 2020. (Medical Journal of Australia; vol. 213).
- (7) COVID-19 y el síndrome inflamatorio multisistémico en niños [Internet]. [citado 23 marzo]. (HealthyChildren.org). Disponible en: https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/COVID-19/Paginas/covid_inflammatory_condition.aspx
- (8) Iwasaki A. Interferón N 1. Fisiología y probable agente terapéutico en el Covid 19 [Internet]. 2020 [citado 29 marzo 2021] (Noticias de Gestión y Economía de la Salud por Carlos Diaz). Available from: <https://saludbydiaz.com/2020/10/02/interferon-n-1-fisiologia-y-probable-agente-terapeutico-en-el-covid-19/>
- (9) Suárez B, Rodríguez S. TRATAMIENTOS POTENCIALES PARA COVID-19 (INFECCIÓN POR SARS-CoV2). 2020.
- (10) Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 19 abril 2021]. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
- (11) ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. Kaletra (80 mg + 20 mg) /ml solución oral.
- (12) Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. 2020 Mar;30(3):269–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>
- (13) Favipiravir para tratar el COVID-19: Preguntas y respuestas con Boris Juelg, MD, PhD [Internet]. [citado 8 abril]. (Massachusetts General Hospital). Disponible en: <https://www.massgeneral.org/es/coronavirus/favipiravir-para-tratar-el-covid-19>
- (14) Chen C, Huang J, Yin P, Zhang Y, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020. Disponible en: https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=od_9409::b051e82bc05c8520429d26bde455f760

- (15)Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. 2020 Jul;81(1):e21–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
- (16)Aldo. FICHA TÉCNICA 1. Hidroxicloroquina.
- (17)Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? 2020 May;55(5):105938. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
- (18)Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 [Internet]. 2020 [Citado 20 abril 2021]. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxicloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>
- (19)Rommer PS, Milo R, Han MH, Satyanarayan S, Sellner J, Hauer L, et al. Immunological aspects of approved MS therapeutics. 2019;10:1564. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31354720>
- (20)Betaferon. ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
- (21)IntronA. ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
- (22)ASHP-COVID-19-Evidence-Table.
- (23)Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. 2020 Feb 21 [citado 28 abril 2021];5(1):1–3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0127-9>
- (24)RoActemra. ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
- (25)Kevzara. ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
- (26)Sylvant. ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
- (27)Kineret. ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
- (28)Olumiant. ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
- (29)Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. 2020 Feb 15;395(10223):e30–1. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- (30)Jakavi. ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
- (31)Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W, Phoolcharoen W. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19).
- (32)Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. 2020 Jan 1;9(1):382–5. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/22221751.2020.1729069>

- (33)Tiberghien P, Lamballerie X de, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? 2020 [citado 13 mayo 2021];115(6):488–94. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vox.12926>
- (34)Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. 2020 [citado 13 mayo 2021];158(1):e9–13. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)30571-7/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)30571-7/abstract)
- (35)Consejo Interterritorial. SNS. Guía Técnica. COMIRNATY (Vacuna COVID-19 ARNm, Pfizer-BioNTech). 4 mayo 2021.
- (36)Consejo Interterritorial. SNS. Guía Técnica. COVID-19 Vaccine Moderna (Vacuna COVID-19 ARNm). 4 mayo 2021.
- (37)Consejo Interterritorial. SNS. Guía Técnica. Vaxzevria (Vacuna COVID-19 AstraZeneca). 4 mayo 2021.
- (38)Consejo Interterritorial. SNS. Guía Técnica. COVID-19 Vaccine Janssen. 4 mayo 2021.

7. Anexos.

Presentaciones y posología de los medicamentos.

Lopinavir/ritonavir

Las dosis de este fármaco en adultos corresponden a (10):

- a) LPV/r 200/50 mg comprimidos. → la dosis es de 400/100 mg (2 comprimidos) cada 12 horas vía oral. La duración del tratamiento debe ser individualizada, pero puede utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre. La duración máxima de este tratamiento es de 14 días.
- b) LPV/r 100/25 mg comprimidos. → la dosis es de 400/100 mg (4 comprimidos) cada 12 horas vía oral. La duración del tratamiento debe ser individualizada, pero puede utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre. La duración máxima de este tratamiento es de 14 días.
- c) LPV/r 80/20 mg/ml solución oral. → la dosis es de 400/100 mg (5 ml) cada 12 horas vía administración por sonda. Esta solución debe reservarse para pacientes intubados en UCI y para la población pediátrica que no sea apta para el tratamiento en comprimidos, ya sea porque la dosis es inapropiada o por la dificultad para tragar los mismos.

Hay que comentar que la solución oral tiene alcohol, de manera que no se recomienda su uso con sondas de alimentación de poliuretano, pudiendo utilizarse sondas de silicona o polivinilo (10).

Las dosis pediátricas de este medicamento serían (10):

- a) Pacientes pediátricos entre 14 días – 6 meses. → 16/4 mg/kg/dosis (corresponde a 0,2 ml/kg de peso), 2 veces al día o 300/75 mg/m² dosis (corresponde a 3,75 ml/m² de superficie corporal), 2 veces al día.
- b) Pacientes pediátricos entre 6 meses – 18 años:
 - a. De 7 a 15 kg: 12/3 mg/kg/dosis, 2 veces al día.
 - b. De 15 a 40 kg: 10/2,5 mg/kg/dosis, 2 veces al día.
 - c. Más de 40 kg: 400/100 mg (200/50 100/25 mg por cápsula), dos o cuatro cápsulas (o 5 ml de la solución), 2 veces al día.

La AEMPS advierte de que los comprimidos de LPV/r deben tragarse enteros, sin masticar, romper o machacar, y administrarse con alimentos. Además, la solución oral contiene 15,5% de propilenglicol como excipiente, por lo que debe administrarse con precaución debido a su posible toxicidad (10).

Remdesivir

En España el acceso a este medicamento se realiza principalmente a través de los ensayos clínicos autorizados con reclutamiento activo, aunque también se puede acceder a él mediante el uso compasivo (10).

La dosis para adultos varía dependiendo de si el paciente necesita ventilación mecánica invasiva y/u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o no (10):

- a) Paciente que requiere ventilación mecánica invasiva y/o ECMO. → Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV/día desde el día 2 hasta el día 10.
- b) Paciente que no requiere ventilación mecánica invasiva y/o ECMO. → Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV/día desde el día 2 hasta el día 5 (pudiendo prolongarse 5 días más, es decir, hasta el día 10, si no hay mejoría clínica).

En pediatría este fármaco se usa como medicación de uso compasivo y no puede utilizarse junto con otros antivirales como el LPV/r. La dosis se diferencia según el peso y la necesidad o no de ventilación mecánica invasiva y/u ECMO (9)(10):

- a) Pediátricos ≥ 40 kg de peso (igual que adultos):
 - a. Requieren ventilación mecánica invasiva y/o ECMO. → Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día IV desde el día 2 hasta el día 10.
 - b. No requieren ventilación mecánica invasiva y/o ECMO. → Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día IV desde el día 2 hasta el día 5 (pudiendo prolongarse 5 días más, es decir, hasta el día 10, si no hay mejoría clínica).
- b) Pediátricos para peso entre 3,5 y < 40 kg:
 - a. Requieren ventilación mecánica invasiva y/o ECMO. → Dosis de carga el primer día de 5 mg/kg IV seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg/día IV desde el día 2 hasta el día 10.
 - b. No requieren ventilación mecánica invasiva y/o ECMO. → Dosis de carga el primer día de 5 mg/kg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg/día IV desde el día 2 hasta el día 5 (pudiendo prolongarse 5 días más, es decir, hasta el día 10, si no hay una mejoría clínica).

Además, la AEMPS recoge las medidas específicas sobre la preparación de este medicamento, que serían las siguientes (10):

Estabilidad 4h a temperatura ambiente y 24h en frigorífico.

- a) Remdesivir 150 mg/vial: cada vial debe reconstituirse con 30 ml de agua para inyección, obteniendo una concentración final de 5 mg/ml. La dosis requiere una dilución posterior en un volumen de 100 a 250 ml de suero fisiológico a administrar en 30 minutos.
- b) Remdesivir 100 mg/vial: cada vial debe reconstituirse con 20 ml de agua para inyección, obteniendo una concentración final de 5 mg/ml. La dosis requiere una dilución posterior en un volumen de 100 a 250 ml de solución salina a administrar en 30 – 120 minutos.

Hidroxiclороquina

La hidroxiclороquina se administra vía oral como sulfato de hidroxiclороquina a pacientes con afectación pulmonar moderada-grave, según la posología que se muestra a continuación (9)(10).

- a) Adultos: el tratamiento inicial es de 5 días, pudiendo ampliarse hasta 10 como máximo según la gravedad del paciente.
 - a. Día 1 → 400 g de sulfato de hidroxiclороquina cada 12h.
 - b. Día 2 hasta día 5 → 200 g de sulfato de hidroxiclороquina cada 12h.
- b) Pediátricos: en el caso de la infección por SARS-CoV-2 no está establecida la dosis, pero se plantea administrar una dosis de carga en todos los casos debido al elevado volumen de distribución de este fármaco. Por este mismo motivo se recomienda administrar la misma dosis de mantenimiento por kg de peso en todos los rangos de edad. El tratamiento inicial es de 5 días al igual en adultos, ampliándose como máximo hasta 10 días.
 - a. Dosis de carga (día 1) → 6,5 mg de sulfato de hidroxiclороquina/kg cada 12 h hasta un máximo de 400 mg/ dosis.
 - b. Dosis de mantenimiento (desde el día 2 hasta el día 5) → 6,5 mg de sulfato de hidroxiclороquina/kg/día repartido en 12 h, hasta un máximo de 400mg/dosis.

Se debe solicitar al servicio de farmacia de los hospitales la elaboración de fórmulas magistrales para ajustar la dosis de hidroxiclороquina de manera que se garantice el correcto manejo del paciente y la seguridad de la preparación (10).

Tocilizumab

Uno de los medicamentos comercializados con este principio activo es el RoActemra® 20 mg/ml, que consiste en un concentrado de 20 mg/ml de tocilizumab para solución para perfusión (24).

La dosis recomendada para adultos es la siguiente (10):

- a) Pacientes con peso superior o igual a 75 kg → Dosis única de 600 mg de tocilizumab.
- b) Pacientes con peso inferior a 75 kg → Dosis única de 400 mg de tocilizumab.

En algunos casos excepcionales se puede valorar una segunda infusión a las 12 horas de la primera administración si tras una mejoría parcial, ya sea clínica y/o analítica, se observa un repunte de los parámetros analíticos, siempre que se descarte primero que esos resultados no se deben a una infección secundaria u otras etiologías (10).

En el caso de pacientes pediátricos la dosis recomendada está en investigación y no hay datos para niños menores de 2 años (10):

- a) Pacientes con un peso inferior a 30 kg → 12 mg/kg por vía intravenosa (diluir hasta 50 ml con suero fisiológico y administrar en 1 hora).
- b) Pacientes con un peso superior o igual a 30 kg → 8 mg/kg por vía intravenosa (diluir hasta 100 ml con suero fisiológico y administrar en 1 hora).

La dosis debe ser única, aunque se valora una segunda infusión para aquellos pacientes que cumplan los mismos criterios que en el caso de los adultos. Además, a pesar de estas dosis recomendadas existe la tendencia a usar para todos los niños 8 mg/kg con el fin de reducir o evitar las reacciones adversas (10).

Sarilumab

Las presentaciones disponibles son:

- a) Kevzara® 150 mg solución inyectable en pluma precargada.
- b) Kevzara® 200 mg solución inyectable en jeringa precargada.
- c) Kevzara® 200 mg solución inyectable en pluma precargada.

Aunque se puede acceder a este medicamento a través de los cauces habituales, su stock es limitado, por lo que se recomienda reducir su uso a la indicación autorizada y al tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 dentro de ensayos clínicos aleatorizados para generar conocimiento (10).

Según la AEMPS, la dosis para adultos recomendada es de 200 o 400 mg IV en una única infusión y en el caso de pediátricos no existe una dosis establecida, por lo que se debe valorar su uso de forma individualizada y atendiendo a factores de riesgo, aunque para niños menores de 2 años no se ha establecido en la ficha técnica la seguridad ni la eficacia de este medicamento. En todos los casos el sarilumab se prepara diluido en 100 ml de suero fisiológico, de manera que se administra vía intravenosa en 1 hora (10).

Siltuximab

Las presentaciones disponibles son (10):

- a) Sylvant® 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
- b) Sylvant® 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, que no se encuentra comercializada en España, por lo que los envases provienen del Reino Unido o de Estados Unidos.

Por tanto, en España la manera de acceder a este tratamiento para la covid-19 es principalmente mediante el ensayo clínico independiente que está autorizado en el país (EudraCT 2020-001413-20) o, en el caso de que esta opción no sea posible, a través del uso compasivo (10).

Los criterios propuestos para el uso compasivo según la AEMPS son (10):

- a) Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2).
- b) Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score \geq 3 en la escala COVID respiratory severity scale).
- c) Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o score \geq 3 en la escala SOFA).
- d) Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave.
 - a. Adultos. → Niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml), o como alternativa niveles elevados de dímero-D (> 1500 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento.
 - b. Pediátricos. → Niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml), o como alternativa niveles elevados de dímero-D (> 400 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento.

- e) Pacientes que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI.

Por el momento no existe ninguna pauta recomendada para tratar la infección por SARS-CoV-2 en adultos, pero usando de base los datos de seguridad de este fármaco y los datos de un estudio observacional de pacientes con covid-19, la AEMPS establece el siguiente esquema posológico (10):

- a) Primera dosis de STX. → 11 mg/kg en perfusión intravenosa de 1 hora.
- b) Segunda dosis de STX. → 11 mg/kg en perfusión intravenosa de 1 hora, administrada 12 horas después de la primera infusión en el caso de que los valores de Proteína C Reactiva (PCR), proteína plasmática que aumenta en respuesta a la inflamación, no disminuyan.
- c) Tercera dosis de STX. → 11 mg/kg en perfusión intravenosa de 1 hora, administrada 24 horas después de la segunda infusión, en el caso de que los niveles de PCR no hayan disminuido al 90% de su valor inicial o no se haya alcanzado una mejoría clínica significativa.

Por tanto, se recomienda monitorizar los niveles de PCR cada 8 horas durante las primeras 24 horas de tratamiento y, a partir de ahí, diariamente. De esta manera, una vez que se haya alcanzado niveles normales de PCR o una mejoría clínica significativa, se puede suspender el tratamiento. Sin embargo, si después de la tercera dosis no se consigue una reducción del 90% del valor de la PCR se debería suspender el tratamiento con siltuximab (10).

En el caso de niños y adolescentes hasta 18 años no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de este medicamento, ya que no se dispone de datos (10).

Según la ficha técnica, este medicamento debe prepararse por profesionales de la siguiente manera (26):

- a) Cada vial de 100 mg se debe reconstituir con 5,2 ml de agua para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
- b) Cada vial de 400 mg se debe reconstituir con 20 ml de agua para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.

Anakinra

Actualmente, Anakinra está aprobado para el tratamiento crónico de algunas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, el Síndrome Periódico Asociado a Criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés) y la enfermedad de Still. En España la presentación que se comercializa es el Kineret® 100 mg/0,67 ml solución inyectable en jeringa precargada, que se administra de forma subcutánea en dosis de 100 mg/día o en dosis basadas en el peso de hasta 8 mg/kg/día (10).

En el caso de la covid-19, la dosis recomendada para adultos es de 400 mg/día, dividida en 4 dosis intravenosas de 100 mg cada 6 horas durante un máximo de 15 días, según la recomendación del propio laboratorio, basándose en los datos de uso fuera de indicación de este fármaco en pacientes con artritis juvenil idiopática y SAM10. En el caso de pediátricos no se dispone de datos para niños menores de 8 meses de edad (10).

Baricitinib

En España se comercializan las siguientes dos presentaciones autorizadas para la artritis reumatoide activa de moderada a grave y para la dermatitis atópica moderada-grave (28)(10):

- a) Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película.
- b) Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película.

El laboratorio titular se basa en datos recogidos de un estudio piloto en 12 pacientes donde se evaluó la seguridad e impacto clínico del BAR en pacientes con SARS-CoV-2 para recomendar una dosis de 4 mg/día durante 7-14 días por vía oral, aunque podría alargarse el tratamiento según juicio clínico (10).

En el caso de pacientes de 75 años o más se recomienda una dosis de 2 mg/día, que también podría ser adecuada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min también se recomienda una dosis de 2 mg/día. Y, en el caso de pediátricos, no se ha establecido por el momento la seguridad y eficacia del BAR para niños y adolescentes entre 0 y 18 años (10).

Debido a que este fármaco se asocia con un aumento en la tasa de infecciones del tracto respiratorio superior se recomienda valorar cuidadosamente el beneficio y los riesgos de tratar a pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes; concretamente, no debe administrarse baricitinib en tuberculosis activas (28). También hay que tener en cuenta que no se recomienda el uso de este medicamento en los siguientes supuestos (10):

- a) Linfocitos: 200 células/mmc.
- b) Neutrófilos: 500 células/mmc.
- c) Plaquetas: 50000 células/mm^l.
- d) Hemoglobina: 8 g/dl.
- e) Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad.
- f) Aclaramiento de creatinina de 30 ml/min.
- g) Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2.
- h) Embarazo.

Roxulitinib

Este medicamento está autorizado para tratar la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad de mielofibrosis primaria en adultos y para tratar a pacientes con policitemia vera resistentes o intolerantes a la hidroxiurea (30). Las distintas presentaciones comercializadas disponibles son (10):

- a) Jakavi® 5 mg comprimidos.
- b) Jakavi® 10 mg comprimidos.
- c) Jakavi® 15 mg comprimidos.
- d) Jakavi® 20 mg comprimidos.

El acceso a este medicamento en España puede ser mediante el ensayo clínico autorizado que está en marcha o a través del uso compasivo. Los criterios propuestos para poder acceder al roxulitimib por esta segunda vía son (10):

- a) Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2).
- b) Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score ≥ 3 en la escala COVID respiratory severity scale).
- c) Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente shock o score ≥ 3 en la escala SOFA).
- d) Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave:
 - a. Adultos. → Niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml), o como alternativa niveles elevados de dímero-D (> 1500 ng/ml) o dímero-D en aumento progresivo.
 - b. Pediátricos. → Niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml), o como alternativa niveles elevados de dímero-D (> 400 ng/ml) o dímero-D en aumento progresivo.
- e) Pacientes que, de acuerdo con su condición clínica basal, serían subsidiarios de ingreso en UCI.

Aunque la experiencia con este fármaco es limitada, la AEMP recomienda la administración a pacientes adultos de 5 mg dos veces al día durante 14 días en base a la información disponible hasta el momento. En el caso de pediátricos no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta 18 años ya que no se dispone de datos (10).

Este medicamento se administra por vía oral, con o sin comida, pero en el caso de pacientes con dificultad para deglutir los comprimidos se aconseja administrarlo a través de una sonda nasogástrica, de manera que se diluye el comprimido en aproximadamente 40 ml de agua (10).

Es importante tener en cuenta que no se recomienda el uso de roxulitimib en los siguientes casos (10)(30):

- a) Neutrófilos < 00 células/mmc.
- b) Plaquetas < 50000 células/mmc.
- c) Hemoglobina < 50 g/L (pv).
- d) Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2.
- e) Embarazo.
- f) Tratamiento con fluconazol > 200 mg/día, ya que es un inhibidor de CYP3A4 y CYP2C9, enzimas de la vía de metabolización de RXT.