



## INFORME del GTM\*

### sobre TERAPÉUTICA ACTUAL FRENTE AL SARS-CoV-2 / COVID-19

#### Estructura del informe

<b>1. Resumen ejecutivo</b> .....	2
<b>2. Introducción</b> .....	2
<b>3. Recomendaciones previas sobre terapéutica en COVID-19 en España</b> .....	3
<b>4. Fases de la enfermedad COVID-19</b> .....	4
<b>5. Inmunoterapia pasiva</b> .....	7
<b>6. Fármacos antivirales</b> .....	13
<b>7. Antiinflamatorios e inmunomoduladores</b> .....	23
<b>8. Tratamientos antitrombóticos y anticoagulantes</b> .....	28
<b>9. Otros fármacos y tratamientos de soporte</b> .....	31
<b>10. Futuro de la investigación en terapéutica SARS-CoV-2 / COVID-19</b> .....	34
<b>11. Recomendaciones finales</b> .....	40
<b>12. Referencias</b> .....	43
<b>13. Anexos</b> .....	57

\* El Grupo de Trabajo Multidisciplinar (GTM) asesora y apoya al Ministerio de Ciencia e Innovación en materias científicas relacionadas con el COVID-19 y sus consecuencias futuras. El [GTM](#) está compuesto por: José M. Ordovás (Presidente), Mariano Esteban, Rocío García-Retamero, Beatriz González López-Valcárcel, Alfonso Gordaliza, Marco Inzitari, Pedro Jordano, Itziar de Lecuona, Laura M. Lechuga (Vicepresidenta), Ramón López de Mántaras, José Molero, Agustín Portela, Diego Puga, José Javier Ramasco, Francisco Sánchez-Madrid y Alfonso Valencia. Enric Banda actúa como observador, y Maria Sol Serrano Alonso como secretaria. Todos los componentes del GTM colaboran de forma desinteresada con el Ministerio de Ciencia e Innovación. En este informe han colaborado de forma desinteresada los Drs. Arantzazu Alfranca, F. Javier Aspa, Jesús Sanz y José María Galván (Hospital Universitario de La Princesa, Madrid), la Dra. Carmen E. Gómez del grupo de Poxvirus y Vacunas del Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del CSIC y el Dr Lluís Montoliu (CNB-CSIC y CIBERER-ISCI).

## **1. Resumen ejecutivo**

Este informe presenta las distintas opciones de tratamiento que se han ido consolidando en la atención médica de la enfermedad COVID-19. Su objetivo es resumir la información técnica disponible y hacerla accesible para la sociedad, armonizar y sistematizar el conocimiento disponible sobre terapéutica, y ayudar a definir las áreas de investigación prioritarias sobre las terapias para esta enfermedad en el momento actual.

Por tanto, este informe no es ni pretende ser una guía de práctica clínica, ni un registro de ensayos clínicos finalizados o en marcha, ni tampoco un documento de posicionamiento farmacológico. Muchas de las indicaciones y conclusiones pueden ser cambiantes, a medida que nuevas evidencias son publicadas y adaptadas a las condiciones locales, por lo que este documento no se puede considerar como “estático”, sino una aproximación provisional sobre lo que se conoce de terapias desde que se inició la pandemia en diciembre de 2019 hasta abril de 2021, y que por lo tanto, precisará de actualizaciones periódicas.

El informe consta de una primera parte de introducción, sobre la irrupción de la pandemia y las primeras aproximaciones con las opciones terapéuticas disponibles; una segunda parte, donde se explican las diferentes fases de la enfermedad y las posibles aproximaciones terapéuticas en cada una de ellas; una tercera parte, donde se detalla cada medicamento o grupo farmacológico empleado, su origen, mecanismo de acción, recomendaciones de uso y datos sobre su seguridad; y una parte final de recomendaciones generales y bibliografía seleccionada.

Dentro de los tratamientos presentados, no se han incluido terapias no farmacológicas con utilidad demostrada, por estar fuera del objetivo principal del documento. Dentro de estas terapias no farmacológicas habría que incluir los tratamientos de ventilación con presión positiva, los programas de rehabilitación respiratoria o las aproximaciones nutricionales.

## **2. Introducción**

La pandemia COVID-19 ha dejado patente nuestra vulnerabilidad para hacer frente a una amenaza internacional de salud pública en un mundo completamente globalizado. Con un impacto total en abril de 2021 que ya supera los 130 millones de contagiados en todo el mundo y los cerca de 3 millones de fallecidos [1], la comunidad científica continúa en la búsqueda de

herramientas preventivas y terapéuticas que permitan acabar con esta pandemia y que sirvan en el futuro para combatir nuevas amenazas.

Aunque en la actualidad hay cuatro vacunas aprobadas por la EMA frente al coronavirus (Oxford/AstraZeneca, Pfizer/BioNTech, Moderna y J&J/Janssen) con eficacias entre el 70-95%, varias en proceso de evaluación y otras muchas en desarrollo, es también imprescindible disponer de tratamientos terapéuticos efectivos que complementen el plan de vacunación o que proporcionen cobertura a los grupos de población y edades a los que no es posible administrar las vacunas actuales. La OMS considera tres estrategias de acción para combatir eficazmente epidemias/pandemias causadas por agentes infecciosos: métodos rápidos de diagnóstico, terapias y vacunas. Disponemos de las tres herramientas, dos muy eficaces (diagnóstico y vacunas) y una tercera, terapias, en proceso de desarrollo. Desafortunadamente aún queda mucho camino por recorrer en esta área de investigación que ha tenido que centrarse a marchas forzadas en el manejo de los síntomas de la enfermedad COVID-19 y herramientas de soporte en casos graves debido a las dimensiones de la pandemia. De hecho, a consecuencia de la alta presión hospitalaria que ha soportado en todas las regiones afectadas, muchos de los estudios que se han realizado sobre fármacos anti-SARS-CoV-2 y/o para la enfermedad COVID-19 tienen limitaciones metodológicas importantes o tamaños de muestra pequeños que arrojan beneficios sin significación estadística, lo que hace necesario diseñar y ejecutar ensayos clínicos aleatorizados, de gran alcance, que proporcionen un buen soporte científico a todos los fármacos potenciales que se encuentran en fase de desarrollo.

### **3. Recomendaciones previas sobre terapéutica de COVID-19 en España**

La llegada de la pandemia por SARS-CoV-2 a España a principios de 2020 supuso un enorme desafío para nuestro Sistema Nacional de Salud [2]: aparecía una nueva enfermedad sin inmunidad previa, con una alta tasa de hospitalización y sin tratamientos efectivos demostrados, que en abril de 2021 había producido en España más de 3 millones de infecciones y unos 76.000 fallecimientos.

Ante esta incertidumbre, los diferentes niveles asistenciales comenzaron a dar soporte básico y a ensayar tratamientos médicos por analogía con otras enfermedades graves por coronavirus (especialmente SARS y MERS), a la espera de mayor evidencia científica [3]. Al mismo tiempo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) elaboró una lista de fármacos con potencial uso en la COVID-19, inicialmente publicada en marzo de 2020 y con

actualizaciones frecuentes [4]. Paralelamente, se fueron redactando guías de práctica clínica por hospitales y áreas de salud, en las que se proponían los mejores tratamientos hasta la fecha, en un intento de unificar las actuaciones de los profesionales involucrados. Pronto, con la participación de las sociedades científicas y de expertos de muy distintos ámbitos, se llegaron a consensos autonómicos y nacionales, como son los documentos técnicos *Manejo en atención primaria y domiciliaria de la COVID-19* [5], y *Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria* [6], actualizados por última vez en junio de 2020.

Con la finalización de la primera ola y la progresiva normalización de los diferentes niveles asistenciales del sistema sanitario, comenzó el análisis de los primeros datos observacionales y empezaron a publicarse los resultados preliminares de los ensayos clínicos nacionales e internacionales sobre los fármacos más prometedores.

Este informe es un intento de revisión de la terapéutica disponible actualmente en España para la enfermedad COVID-19, tanto consolidada como en experimentación, según la información actualmente disponible.

#### **4. Fases de la enfermedad COVID-19**

Se han desarrollado diferentes modelos que explican gráficamente el curso de la enfermedad, dividiéndola en varias fases clínicas. Esta división facilita el manejo de los pacientes en los diferentes niveles asistenciales y facilita la estimación del pronóstico individual de cada paciente.

El modelo más conocido, por ser uno de los primeros en ser propuesto, es el de *Siddiqi y Mehra* [7], que se muestra a continuación (Figura 1):

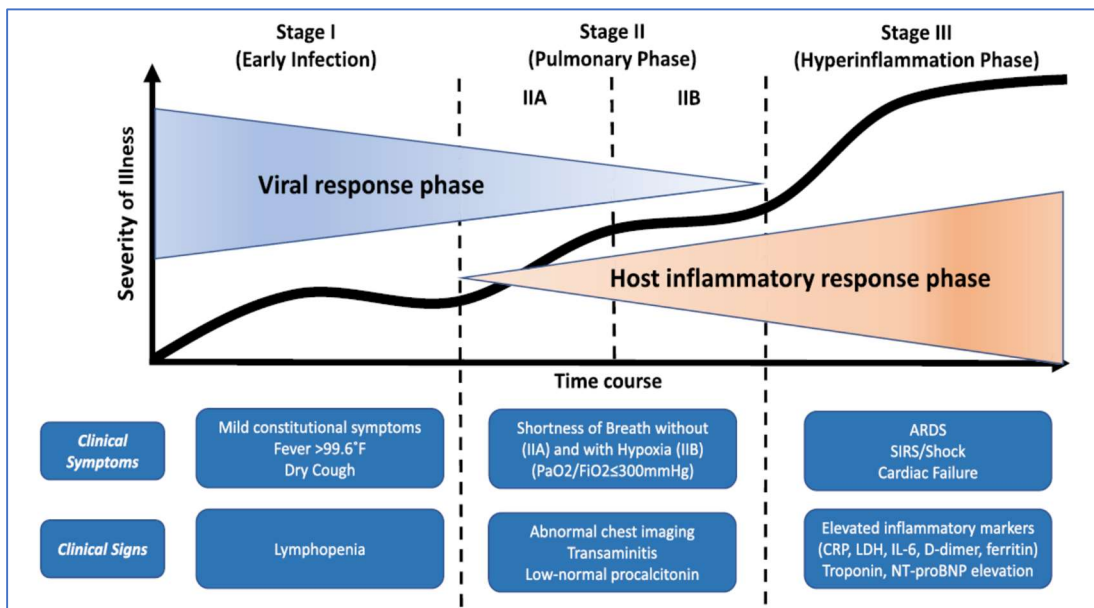


Figura 1: Propuesta de fases de la enfermedad COVID-19 (Adaptado de Siddiqi y Mehra, 7)

Inicialmente desarrollado para explicar el curso clínico en pacientes inmunodeprimidos, su gran aportación fue separar en fases definidas las observaciones clínicas de la enfermedad que había hasta el momento. En este modelo, se sugería una primera fase de la enfermedad común para todos los pacientes sintomáticos, dominada por un síndrome clínico indistinguible de otras enfermedades víricas (síndrome pseudogripal); una segunda parte, donde predominaba la afectación pulmonar con neumonía bilateral intersticial e hipoxemia; y una tercera parte – sólo desarrollada por una minoría de pacientes – en la que se producía una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, dando lugar a un distrés respiratorio agudo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y finalmente a un síndrome de disfunción multiorgánica (SDM), en muchos casos con desenlace fatal [8]. Esta división se vería completada con una cuarta fase, en aquellos pacientes que superan la enfermedad – la llamada fase de recuperación - en la que pueden aparecer secuelas respiratorias y otros problemas de salud (Figura 2) [9].

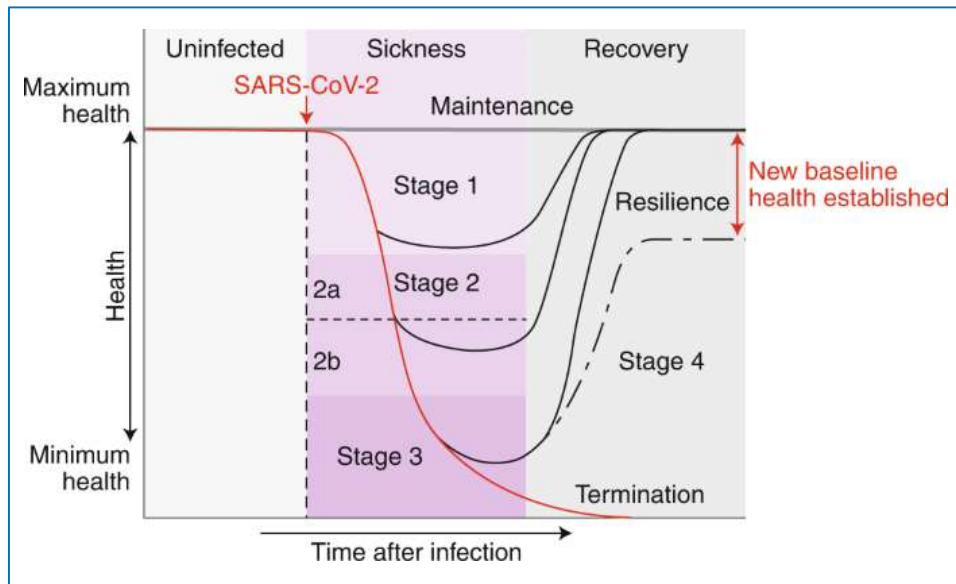


Figura 2. Fase 1, síndrome pseudogripal; Fase 2, neumonía vírica (2a, sin hipoxemia / 2b con hipoxemia); Fase 3, distrés pulmonar, síndrome hiperinflamatorio y fracaso multiorgánico; Fase 4, fase de convalecencia y secuelas. (Adaptado de Ayres, 9).

En cada una de las fases de la enfermedad los procesos fisiopatogénicos son diferentes, y por tanto el abordaje terapéutico también es diferente [10].

En la primera fase **–fase viral–** los pacientes suelen requerir sólo manejo domiciliario. Los tratamientos disponibles tienen por objeto disminuir la actividad replicativa del virus y limitar el daño celular secundario, además del control puramente sintomático.

En la segunda fase **–fase pulmonar–** muchos pacientes necesitan hospitalización. El objetivo del tratamiento es detener el deterioro respiratorio, evitar la aparición del síndrome hiperinflamatorio sistémico y proteger al paciente de fenómenos vasculares.

En la tercera fase **–fase inflamatoria–** todos los pacientes necesitan hospitalización y un número importante de ellos recursos de soporte vital avanzado. Las terapias se dirigen a controlar la inflamación sistémica, dar soporte respiratorio según necesidad, y evitar complicaciones nosocomiales.

En la cuarta fase **–fase posinflamatoria–** la mayoría de pacientes necesitan todavía hospitalización, y un número importante seguimiento y rehabilitación. Unos pocos, además presentarán síntomas persistentes de difícil tratamiento [11].

A continuación, se muestran las opciones terapéuticas actualmente disponibles o en fase de experimentación, según mecanismos de acción y fase de la enfermedad donde se encuentran

indicadas (**Resumen de los mecanismos de acción de los fármacos y terapias COVID-19, en el Esquema de la Figura 3**).

## **5. Inmunoterapia pasiva**

La inmunoterapia pasiva consiste en la administración de anticuerpos a un individuo expuesto y/o susceptible, con el propósito de prevenir o tratar una enfermedad (Figura 3).

De manera general, existen varios factores que pueden condicionar la eficacia de esta terapia, tales como a) la especificidad frente al agente causante de la enfermedad; b) el momento de su aplicación, ya que habitualmente es más efectiva cuando se emplea de forma profiláctica o en fases tempranas de la enfermedad; y c) la dosis más adecuada, dado que tanto una dosis demasiado baja como demasiado alta podrían resultar ineficaces [12]. Durante la pandemia por SARS-CoV-2 se han desarrollado diversas formas de inmunoterapia pasiva con niveles crecientes de especificidad frente al virus, que incluyen el empleo de inmunoglobulina intravenosa (**IVIG**, *del inglés, intravenous immunoglobulins*), de plasma de pacientes de COVID-19 recuperados (**CP**, *del inglés, convalescent plasma*), y de anticuerpos monoclonales (**mAb**, *del inglés, monoclonal antibodies*) específicos frente al SARS-CoV-2.

### **5.1 Terapia con inmunoglobulinas intravenosas (IVIG)**

La terapia con **IVIG** ha sido empleada desde hace décadas como tratamiento profiláctico en inmunodeficiencias primarias frente a un espectro amplio de agentes infecciosos, así como agente antiinflamatorio e inmunomodulador en diversos procesos, como enfermedades autoinmunes. Este tipo de preparados contiene mayoritariamente una mezcla de anticuerpos humanos de tipo IgG procedente de miles de donantes sanos. Los preparados de IVIG habitualmente contienen IgG específicas frente a distintos patógenos, como resultado de infecciones pasadas con anterioridad o vacunas recibidas por los donantes originales; de hecho, se han utilizado como fuente de anticuerpos frente a virus como el de la gripe A H1N1, los coronavirus MERS-CoV y el SARS-CoV [13]. Se ha descrito recientemente la presencia de títulos detectables de IgG específica frente al SARS-CoV2 en preparados de IVIG [14], lo que apoyaría la posible eficacia antiviral de esta terapia mediante mecanismos adicionales a su efecto inmunomodulador. Sin embargo, se necesitarían análisis serológicos sistemáticos de estos preparados y el establecimiento de protocolos adecuados para poder determinar su posible aplicación en este sentido.

Su actividad antiinflamatoria, aparentemente paradójica, ha sido explicada por diferentes mecanismos, entre otros, a) la inhibición de la activación de células del sistema inmunitario innato mediante la unión de la IgG a los receptores celulares para la región constante de los anticuerpos (Fc); b) el bloqueo del receptor neonatal de Fc (FcRn); c) la neutralización de componentes del sistema del complemento; d) su acción sobre el balance entre células T reguladoras y efectoras y e) la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias [15]. Como se ha mencionado con anterioridad, la COVID-19 es una enfermedad con varias fases, con una etapa aguda inducida por la infección viral y, en determinados casos, una fase posterior en la que un grupo de pacientes sufren una respuesta inflamatoria exagerada con elevación de citoquinas proinflamatorias y afectación multiorgánica, que en un porcentaje de individuos conduce a la muerte. Por ello, se ha propuesto que estos pacientes podrían beneficiarse del efecto inmunomodulador de la terapia con IVIG, llevándose a cabo algunos estudios para analizar su eficacia como agente adyuvante. Así, ensayos retrospectivos con series limitadas de casos, inicialmente mostraron un posible beneficio clínico y una reducción en la tasa de mortalidad tras la adición de IVIG al régimen de tratamiento establecido en pacientes con COVID-19 severa o crítica [16–18]. Sin embargo, ensayos clínicos más recientes no han demostrado un beneficio claro de esta terapia en pacientes con afectación severa sobre el grupo control [19]. Por tanto, si bien se trata de un tratamiento adyuvante accesible, seguro y poco costoso, sería necesario un número mayor de ensayos clínicos bien controlados para establecer su eficacia real.

## **5.2 Terapia con plasma de convalecientes (CP)**

La terapia con **CP** fue ampliamente utilizada de forma empírica a finales del siglo XIX y las primeras décadas del siglo XX para el tratamiento de enfermedades infecciosas como la poliomielitis, el sarampión, las paperas y la gripe, aunque en aquel momento no se llevaron a cabo estudios epidemiológicos bien controlados para establecer su eficacia. Más recientemente, se ha empleado el plasma que se obtuvo de pacientes recuperados de la enfermedad en las epidemias de gripe A H1N1, Ébola y SARS-CoV [20].

La eficacia de este tipo de terapia radica principalmente en la presencia de anticuerpos neutralizantes frente al virus correspondiente, que se unen a epítopos de las proteínas virales responsables de la interacción con los receptores de la célula diana, bloqueando la entrada del virus. Esto apoyaría un mayor efecto del CP en su aplicación profiláctica o en fases iniciales de la enfermedad, donde la carga viral es menor. Sin embargo, se han descrito otros mecanismos implicados en la eficacia terapéutica del CP independientes de la actividad neutralizante de los anticuerpos, tales como fenómenos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC;



*del inglés, antibody dependent cell cytotoxicity*; mediada fundamentalmente por células NK), fagocitosis dependiente de anticuerpos (ADCP; *del inglés, antibody dependent phagocytosis*; mediada por neutrófilos y macrófagos), o citotoxicidad mediada por complemento (CDC, *del inglés, complement-dependent cytotoxicity*). Esto es especialmente importante teniendo en cuenta que el CP contiene una mezcla policlonal de inmunoglobulinas, con proporciones variables de anticuerpos de distinta afinidad. Asimismo, el no depender únicamente de la actividad neutralizante de los anticuerpos podría constituir un mecanismo de protección adicional frente a las distintas variantes virales. Por otro lado, la eficacia de dichos mecanismos reside en un funcionamiento adecuado del sistema inmunitario del paciente, que puede verse alterado en el curso de la enfermedad. Se ha especulado con el posible desarrollo de mecanismos de potenciación de la enfermedad por anticuerpos (ADE, *antibody-dependent enhancement*), debido a la presencia de anticuerpos de baja afinidad, que daría lugar a la entrada de complejos anticuerpo-virus en macrófagos, y desencadenaría una activación de estas células y un empeoramiento de los síntomas [21]. Sin embargo, el uso de CP idealmente implica la selección de preparaciones con títulos elevados de anticuerpos neutralizantes, que hacen menos probable la aparición de este fenómeno. Por último, se ha descrito que la administración de CP de manera profiláctica frente al virus respiratorio sincitial da lugar a una disminución de la respuesta humoral frente al virus en modelos preclínicos, si bien la respuesta celular está conservada [22], aunque este fenómeno no se ha demostrado en pacientes. Se han llevado a cabo diversos estudios para evaluar la eficacia de la terapia con CP en pacientes con COVID-19. Un reciente metaanálisis de 20 estudios llevados a cabo hasta diciembre de 2020 señala que el empleo de CP en combinación con el tratamiento estándar disminuye la mortalidad y aumenta el número de altas a los siete días de la infusión del CP, pero no a tiempos más tardíos. Este efecto beneficioso se observa en pacientes con enfermedad severa frente a pacientes críticos, y sólo es apreciable a títulos elevados de anticuerpos neutralizantes (>1:640) [23]. En otro metaanálisis se encuentra una disminución en la tasa de mortalidad en pacientes tratados de manera temprana (dentro de los primeros tres días de hospitalización) con CP con un título de anticuerpos elevado [24]. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado cuyos resultados han sido publicados recientemente no muestra beneficio alguno en el grupo tratado con CP, si bien los pacientes incluidos en este estudio presentan formas avanzadas de la enfermedad, donde la eficacia del tratamiento podría verse disminuida [25]. De igual manera, en otro ensayo fase II llevado a cabo en India, no se observa una mejor evolución clínica ni una disminución en la tasa de mortalidad en pacientes tratados con CP [26].

En ninguno de los estudios mencionados se describe una frecuencia de aparición de efectos secundarios asociados al tratamiento mayor del 1%, que en todos los casos son leves. Existen

en la actualidad numerosos ensayos clínicos activos en fase I-III cuyos resultados contribuirán a definir con más claridad la eficacia de la terapia con CP en pacientes de COVID-19 [27].

Al igual que en el caso de la IVIG, el tratamiento con CP es económico, y no necesita un desarrollo previo, estando disponible desde el momento en que hay pacientes que se han recuperado de la enfermedad. Además, el tratamiento puede considerarse seguro, aunque están descritos efectos secundarios de tipo alérgico o respiratorio, y una entidad rara pero grave el llamado TRALI (*transfusion-related acute lung injury*), neumopatía aguda postransfusional, potencialmente letal [28]. Al mismo tiempo, las características de afinidad y especificidad de los anticuerpos presentes en los distintos preparados son muy variables y difícilmente estandarizables, pudiendo condicionar la eficacia de los distintos lotes y dificultando la interpretación de los ensayos dirigidos a valorar su acción terapéutica.

### **5.3 Terapia con Anticuerpos monoclonales específicos (mAb)**

El aislamiento y producción de **mAb** neutralizantes frente al SARS-CoV-2 dirigidos frente a la proteína S del virus ha permitido desarrollar una terapia altamente específica, con composición y dosis bien definidas, compuesta por anticuerpos que pueden ser caracterizados exhaustivamente y modificados *in vitro* para mejorar sus propiedades farmacocinéticas. La producción de dichos anticuerpos se ha llevado a cabo mediante diversos métodos, que incluyen: 1) la inmunización de ratones humanizados con la proteína de interés, seguida generalmente de técnicas de maduración de la afinidad y selección *in vitro* mediante *phage* o *yeast display*; 2) la producción de anticuerpos específicos de cadena pesada única (VHH, *nanobodies*) tras la inmunización de camélidos, o 3) el aislamiento de células B específicas de pacientes y posterior clonaje de las secuencias de los genes de los anticuerpos producidos por las mismas.

Un aspecto importante es la posible selección de mutantes virales de escape, sobre todo con el empleo de mAb únicos dirigidos preferentemente frente a los residuos de interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el receptor de entrada viral. Para evitarlo, se han desarrollado estrategias que incluyen el empleo de anticuerpos neutralizantes dirigidos frente a residuos altamente conservados de la proteína S que no implican interacción directa con la ACE2, así como la combinación de dos anticuerpos que reconocen epítopos no solapantes de dicha proteína [29,30].

Desde un punto de vista de aplicación clínica, es fundamental considerar parámetros como la biodistribución y la vida media de estos mAb, que habitualmente es del orden de semanas, muy por encima de los tratamientos antivirales al uso. Esta vida media puede además ser modulada mediante mutaciones específicas que por ejemplo aumenten la afinidad del anticuerpo por el

FcRn (receptor implicado en el reciclaje intracelular de la IgG), como la mutación denominada “LS” (M428L y N434S) [31]. Los mecanismos de acción de los mAb son similares a los expuestos para el CP, e incluyen el bloqueo de la entrada del virus en la célula diana, así como mecanismos independientes de la actividad neutralizante, como ADCC, ADCP y CDC. Estos últimos mecanismos son mediados por la región Fc de los anticuerpos, que no está presente en los *nanobodies*, inconveniente que puede ser solventado mediante la adición de una región Fc de IgG humana en el proceso de producción. Por otro lado, se ha propuesto que la administración de mAb podría desencadenar fenómenos de ADE, pero a diferencia del CP, los mAb podrían modificarse introduciendo mutaciones que redujeran la afinidad del Fc por su receptor, como la mutación “LALA” (L234A/L235A), que por contra podría reducir parcialmente la eficacia del tratamiento [32].

El primer mAb descrito con actividad neutralizante para el SARS-CoV-2 fue el **47D11**, que se identificó a partir de una librería de hibridomas obtenidos de ratones humanizados, inmunizados con proteínas del SARS-CoV y el MERS-CoV [33]. De igual manera, se identificó el mAb **H014** en una librería de anticuerpos generados a partir de ARN de linfocitos de ratones inmunizados con el RBD recombinante del SARS-CoV [34], así como el nanobody **VHH-72**, derivado de una llama inmunizada con proteínas de SARS-CoV y MERS-CoV [35].

Por otra parte, se está describiendo un número creciente de mAb aislados de pacientes infectados con SARS-CoV-2. Así, Ju y colaboradores identificaron 206 mAb frente al RBD del SARS-CoV-2 con actividad neutralizante *in vitro*, de los cuales el **P2C-1F11** y el **P2B-2F6** eran los de mayor afinidad [36]. Otro grupo ha generado el anticuerpo **CB6** a partir del clonaje de las secuencias de su región variable; dicho anticuerpo ha demostrado su eficacia en modelos preclínicos de primates y actualmente está incluido en un ensayo clínico fase II [37]. Asimismo, se han aislado mAbs neutralizantes para el SARS-CoV-2 a partir de células B de pacientes infectados con el SARS-CoV, como el **CR3022** o el **S309** [38,39]. En todos los casos, estos anticuerpos reconocen residuos de la proteína S altamente conservados entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, que no participan en la interacción directa con la ACE2. Los mAb **B38**, **H4**, **B5** y **H2**, también aislados de un paciente de COVID-19 recuperado, han mostrado capacidad neutralizante *in vitro* [40]. Wan y colaboradores clonaron 729 mAb a partir de plasma de 11 pacientes, de los cuales el **414-1** es el de mayor afinidad. Otros autores han identificado nuevos mAb a partir de células B de pacientes utilizando técnicas de secuenciación a gran escala, tales como el **BD-368-2**, **4A8** [41], **CC6.29** y **CC6.30** [42]. Un listado exhaustivo de los mAb en desarrollo preclínico puede encontrarse en la referencia [43].

#### 5.4 Ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales

El primer ensayo clínico puesto en marcha para evaluar la seguridad y eficacia de los mAb en pacientes con COVID-19 fue el del mAb **LY-CoV555** (Bamlanivimab; Eli Lilly y Ab Cellera), una IgG1 aislada de pacientes dirigida a la proteína S del SARS-CoV-2, actualmente en fase III [27]. Resultados preliminares mostraron una reducción de la hospitalización de los pacientes tratados, así como una menor carga viral tras 11 días del tratamiento estadísticamente significativa solamente en los individuos que recibieron una dosis intermedia del mAb (2800mg) [44]. Este mAb ha sido incluido en un ensayo clínico para comprobar su eficacia en conjunto con el **LY3832479** (Etesevimab) en un intento de disminuir la posible aparición de resistencias al tratamiento. El LY-CoV555 recibió la autorización de emergencia para su uso en EEUU en noviembre de 2020, aunque en el estudio ACTIV-3/TICO recientemente publicado la combinación de LY-CoV55 con Remdesivir no demostró efectividad para el objetivo de recuperación a 90 días en pacientes hospitalizados por COVID [45]. La combinación de mAb **REGN10933** y **REGN10987** (**REGN-COV**, desarrollados por Regeneron y dirigidos frente a regiones no solapantes del RBD del SARS-CoV-2) recibió asimismo la autorización de emergencia en noviembre de 2020 en EEUU para su uso en pacientes no hospitalizados o que no requieran aporte de oxígeno. Los resultados preliminares del ensayo clínico reflejaron una menor carga viral, así como una menor probabilidad de consultas médicas subsecuentes en pacientes tratados [46]. Otros ensayos clínicos en marcha incluyen los mAb **BRII196 y BRII198** (Fase III; Bii Biosciences), **AZD7442** (Fase III pendiente; AZD8895+AZD1061; Astra Zeneca, Vanderbilt University), **VIR-7831** (Fase II/III; Vir Biotechnology y GSK), etc (referencia [27]; **ver Listado detallado en el Anexo 1**). Recientemente se han anunciado los resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo con la combinación de Bamlanivimab (LY-CoV555) y Etesevimab (LY3832479), así como con VIR-7831, que parecen reducir el riesgo de hospitalización y muerte en pacientes en primeras fases de la enfermedad [47]. En el momento del cierre de este informe los resultados no han sido publicados aún.

Los datos obtenidos de estos y otros ensayos clínicos aportarán valiosa información acerca de la eficacia real de los mAb y los protocolos de aplicación más adecuados en pacientes con COVID-19. No obstante, como ya se ha comentado, los resultados obtenidos hasta el momento apuntan hacia un mayor beneficio en las fases más iniciales de la enfermedad.

## 6. Fármacos antivirales

Los fármacos antivirales están especialmente indicados en fases preclínicas de la enfermedad y en la primera fase sintomática, dominada por la replicación viral rápida y síntomas sistémicos pseudogripales.

Los avances en el desarrollo de fármacos contra el SARS-CoV-2 pueden resumirse en dos categorías: **(1)** fármacos antivirales destinados a inhibir el proceso de proliferación del virus actuando en diferentes etapas del ciclo viral y, **(2)** fármacos que actúan sobre el sistema inmunitario del huésped para aumentar la respuesta antiviral propia (Figura 3, [48]).

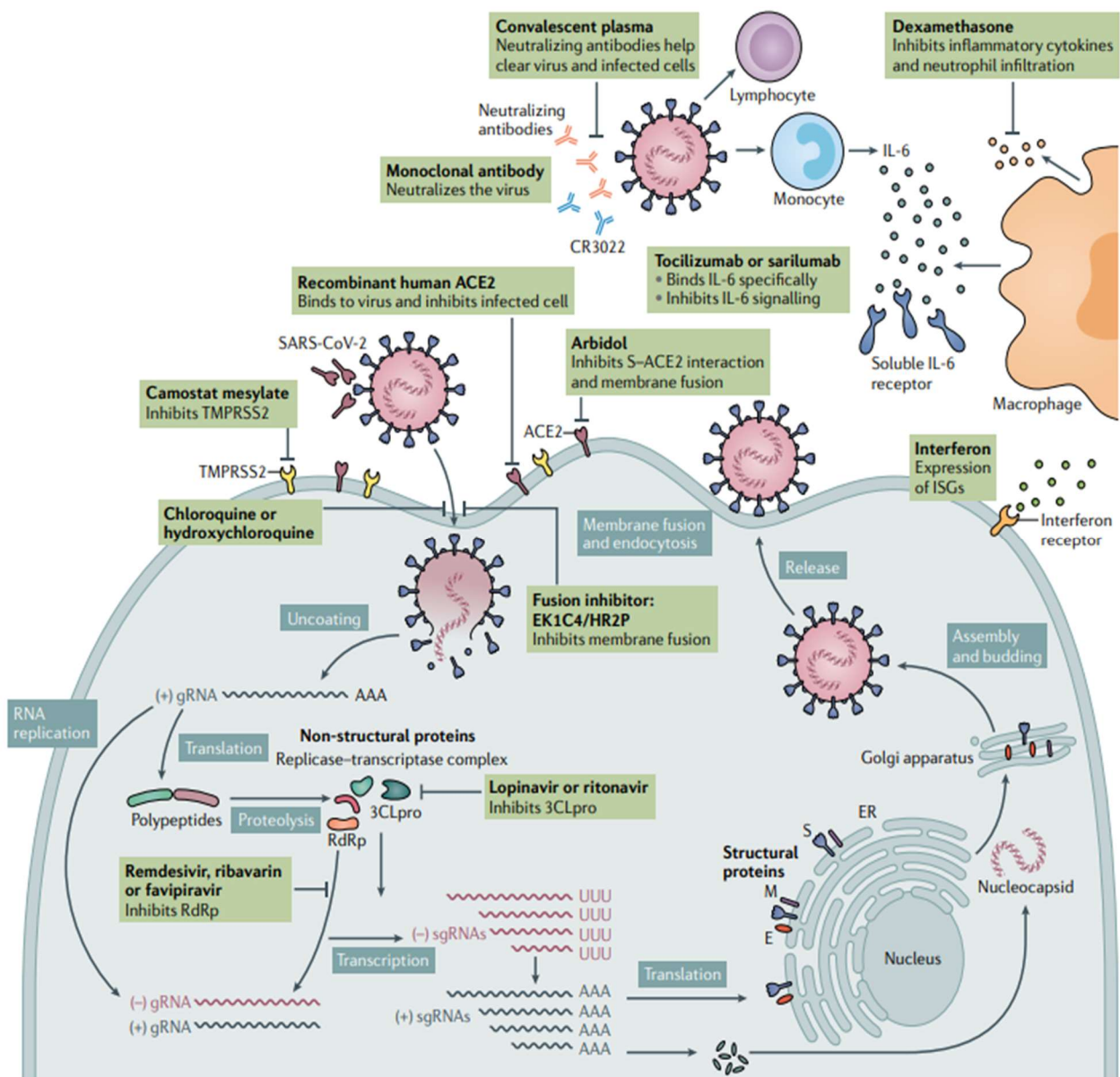


Figura 3. Replicación del virus SARS-CoV-2: Potenciales mecanismos y sitios de acción de los fármacos empleados en terapias COVID-19 (Adaptado de Ben Hu et al. 2021; Ref. 48).

### **6.1. Fármacos destinados a inhibir el proceso de proliferación del virus**

La búsqueda de fármacos frente al nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en sus inicios se centró en evaluar compuestos existentes con comprobada actividad antiviral que se han utilizado regularmente en otras enfermedades (arbidol, remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir) hasta medicamentos que usualmente han sido empleados como antiparasitarios (cloroquina e hidroxiclороquina) o antibacterianos (teicoplanina y azitromicina), pero que en la coyuntura actual retomaron notoriedad por su posible y potencial eficacia frente a este virus.

**Estos fármacos actúan en diferentes etapas del ciclo replicativo de SARS-CoV-2 inhibiendo la unión y entrada viral, procesamiento postraduccional de poliproteínas virales o la replicación del genoma.** Es importante tener en cuenta la fase de la enfermedad en la que se aplican los fármacos antivirales. Generalmente su uso durante la fase inicial de replicación viral, que dura aproximadamente 7-10 días desde que el virus entra en contacto con el organismo, ofrece la máxima probabilidad de éxito. Por tanto, es crucial que se administren precozmente antes de que se llegue a la fase inflamatoria de la enfermedad.

#### ***6.1.a. Prevención de la unión y liberación del genoma viral en la célula diana***

Dentro de los fármacos ensayados en esta categoría se encuentran el arbidol, la cloroquina/hidroxiclороquina, la teicoplanina y la azitromicina.

#### **Arbidol (umifenovir)**

El fármaco arbidol o umifenovir es un antiviral con actividad demostrada frente a otros virus [49] y comercializado como antigripal en Rusia y China. Cuenta con un mecanismo de acción dirigido a bloquear la interacción proteína S/ACE2 inhibiendo así la entrada viral. Se ha evaluado en ensayos clínicos tanto retrospectivos como aleatorizados en pacientes hospitalizados con enfermedad COVID-19 leve/moderada o severa (no-UCI) empleándolo como monoterapia o en combinación con otros antivirales.

Los resultados derivados de los ensayos aleatorizados con mayor tamaño muestral indican que el tratamiento con arbidol ofrece pocos beneficios tanto en la tasa de recuperación clínica de los pacientes como en la eliminación del SARS-CoV-2 [50–52].

#### **Cloroquina/hidroxiclороquina**

Son medicamentos inicialmente utilizados como antimaláricos que, posteriormente, han encontrado su mayor uso en el contexto de diferentes enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso y la artritis reumatoide. Se han propuesto varios mecanismos posibles de acción para estos fármacos, bien sea la producción/liberación de TNF- $\alpha$  e IL-6 o interfiriendo en la glucosilación de receptores celulares inhibiendo los pasos dependientes del pH de la replicación de varios virus (alcalinizando el endosoma) con un potente efecto sobre la infección y propagación, bien como inmunomoduladores que suprimen.

Al inicio de la pandemia su evaluación en ensayos clínicos con limitaciones metodológicas evidentes indicaba un efecto positivo en la evolución de los pacientes o en la tasa de mortalidad asociada a la enfermedad, lo que hizo que la FDA el 28 de marzo de 2020 emitiera una autorización de uso de emergencia (EUA) para el fosfato de cloroquina y el sulfato de hidroxicloroquina para tratar a adultos y adolescentes hospitalizados con COVID-19 para quienes no se disponía de un ensayo clínico o no era factible la participación. Sin embargo, los resultados derivados de los ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos RECOVERY, de Reino Unido [53] y SOLIDARITY, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [54], demostraron que la hidroxicloroquina no aporta beneficio clínico en los pacientes hospitalizados con COVID-19. Estas evidencias, entre otras, hicieron que el 15 de junio la FDA revocara la autorización de estos dos medicamentos para uso de emergencia. En un metaanálisis publicado recientemente de los ensayos clínicos aleatorizados que se han efectuado hasta enero de 2021 usando hidroxicloroquina o cloroquina se determinó que el uso de estos fármacos no se asocia con una disminución de la carga viral, una recuperación clínica más rápida, una mejor supervivencia, una menor necesidad de ventilación mecánica y una disminución del tiempo de hospitalización para los pacientes con COVID-19. En cambio, sugiere que el uso de hidroxicloroquina o cloroquina puede estar asociado con un mayor riesgo de efectos adversos [55].

Dada la falta de evidencia de eficacia y los riesgos potenciales de seguridad identificados, actualmente no se recomienda la utilización de estos fármacos en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

### **Teicoplanina**

La teicoplanina es un antimicrobiano de tipo glucopéptido de baja toxicidad, utilizado actualmente en el tratamiento de las infecciones serias causadas por bacterias Gram-positivas como estafilococos y estreptococos. Además, se ha demostrado su eficacia contra varios virus: Ébola, influenza, flavivirus, virus de hepatitis C, VIH y otros coronavirus, como el MERS-CoV y

SARS-CoV-1 [56]. Su mecanismo como tratamiento antiviral se centra en inhibir las catepsinas L y B de la célula hospedadora, que son responsables de escindir la glicoproteína viral permitiendo la liberación del genoma al citosol. Estudios *in vitro* han evidenciado que la teicoplanina, al igual que su homólogo dalbavancina, previenen la entrada del SARS-CoV-2 de una manera dosis-dependiente [57]. Este antimicrobiano actúa en el primer paso del ciclo viral al inhibir la escisión a pH ácido de la proteína S viral por la catepsina L en los endosomas tardíos, evitando así la liberación de ARN genómico y la continuación del ciclo replicativo.

El papel de la teicoplanina en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 se evaluó en un estudio retrospectivo en pacientes críticos con COVID-19 (Tei-COVID). Los datos arrojaron que en este tipo de pacientes el fármaco no tiene un impacto positivo en la tasa de mortalidad [58]; sin embargo, queda aún por determinar su eficacia al inicio de la enfermedad, cuando la replicación viral y el daño viral directo aún son significativos.

### **Azitromicina**

La azitromicina es un antibiótico de amplio espectro del grupo de macrólidos que actúa contra varias bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y posee efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores frente a un amplio abanico de enfermedades infecciosas respiratorias. Además, su uso en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda relacionado con la sepsis disminuye la mortalidad y el tiempo que requieren ventilación mecánica [59]. Su acción antiviral frente a SARS-CoV-2 puede ejercerla mediante varios mecanismos propuestos que abarcan desde a) interferencia en la interacción de la proteína S con el receptor celular ACE2, b) aumento del pH lisosómico que puede alterar el proceso de endocitosis y la función de las proteasas lisosomales (catepsinas o furinas) dificultando el proceso de fusión o c) induciendo la expresión de interferón y genes regulados por interferón de tipo I que puede mejorar la respuesta antiviral celular y ayudar a mantener el equilibrio en la respuesta inmunitaria innata temprana [60].

La azitromicina no ha demostrado efectividad en ensayos clínicos aleatorizados como tratamiento de pacientes COVID-19 hospitalizados graves, observándose que no mejora la supervivencia ni el estado clínico de los pacientes graves [61,62]. Por tanto, su uso debe restringirse a pacientes en los que existe una clara indicación antimicrobiana.

### ***6.1.b. Prevención del procesamiento postraduccional de poliproteínas virales por inhibición de proteasas virales***



En el ciclo de replicación del SARS-CoV-2 el ARN genómico se traduce primero en dos poliproteínas, pp1a y pp1ab, que son automáticamente hidrolizadas para generar 16 proteínas no-estructurales (NSP) con diversas funciones. Algunas de estas NSP son esenciales para la replicación y transcripción de virus. La proteasa tipo papaína (PLpro o NSP3) y la proteasa tipo 3C (Mpro o NSP5) desempeñan un papel vital en el procesamiento postraduccional de las poliproteínas virales, de ahí que sean dianas preferenciales en la búsqueda de tratamientos terapéuticos [63]. El fármaco existente que se ha evaluado para inhibir las proteasas virales de SARS-CoV-2 en ensayos clínicos ha sido la combinación lopinavir/ritonavir, usado como medicamento para el tratamiento y prevención del VIH/SIDA.

Otros inhibidores de proteasas del VIH como el darunavir o nelfinavir o del virus de la hepatitis C (VHC) como el danoprevir, que han demostrado cierta eficacia *in vitro*, se encuentran sujetos a evaluación clínica.

### **Lopinavir/ritonavir (LPV/r)**

Lopinavir es un inhibidor de proteasa con alta especificidad para el VIH-1 y el VIH-2, mientras que ritonavir aumenta la concentración plasmática de lopinavir a través de la inhibición del citocromo P450. Se usa en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento del VIH en adultos y en población pediátrica desde los 14 días de edad [64].

En un inicio se postuló que podía tener actividad sobre las proteasas de los coronavirus y capacidad para inhibir la proliferación viral. Aunque se ha demostrado su actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2, en pacientes con COVID-19 no parece alcanzar niveles plasmáticos cercanos a la concentración efectiva media 50 (EC50).

Este fármaco no ha logrado demostrar efectividad en varios ensayos clínicos aleatorizados, controlados y abiertos realizados en pacientes adultos hospitalizados con infección confirmada por el SARS-CoV-2 y enfermedad respiratoria, incluyendo los ensayos SOLIDARITY y RECOVERY [54,65,66], que informaron que el uso de LPV/r en pacientes hospitalizados con COVID-19 no mejora la tasa de mortalidad ni aporta beneficio clínico en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria o progresión a ventilación mecánica. Actualmente no se recomienda la utilización de LPV/r en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

### **6.1.c. Inhibición de la replicación del genoma viral actuando sobre la ARN polimerasa**

Los fármacos existentes con capacidad para inhibir la ARN polimerasa de SARS-CoV-2 que se han evaluado o están en evaluación en ensayos clínicos son tenofovir/emtricitabina, el remdesivir, la ribavirina y el fapiravir.

#### **Tenofovir/Emtricitabina (TDF/FTC)**

Ambos fármacos fueron originalmente desarrollados para el tratamiento de la infección por el VIH y siguen siendo utilizados en la práctica diaria. En esta enfermedad, actúan inhibiendo la acción enzimática de la transcriptasa reversa del virus, incorporando al nucleótido análogo (nucleósido en caso del TDF) que causa la terminación de la cadena de ADN, o bien compitiendo con el sustrato natural del virus [64]. En el caso del SARS-CoV-2, TDF y FTC actúan inhibiendo la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) [67]. En un amplio estudio retrospectivo sobre pacientes con infección VIH en tratamiento crónico con antirretrovirales se observó que aquellos que tomaban TDF/FTC dentro de su pauta terapéutica presentaban menos incidencia de infección COVID-19, menos necesidad de ingreso hospitalario o ingreso en UCI y menos mortalidad, [68]. Con la hipótesis de ser un fármaco potencialmente protector, se ha diseñado un ensayo clínico (PanCOVID19) para uso en etapas precoces de la enfermedad, todavía en fase de reclutamiento [69].

#### **Remdesivir (o GS-5734)**

Después de más de un año de pandemia, el único nuevo medicamento aprobado tanto por la FDA como por la EMA para el tratamiento de la COVID-19 es el Remdesivir. Se trata de un análogo de nucleótidos, que se incorpora a las cadenas de ARN virales nacientes y da como resultado la terminación prematura de la replicación de la misma por inhibición de la ARN polimerasa viral [70]. Se ha usado con anterioridad para tratar la infección por otros coronavirus como el SARS-CoV y MERS y también frente al virus ébola [71]. La FDA aprobó su uso como tratamiento de emergencia en pacientes graves hospitalizados por COVID-19 el 1 de mayo de 2020 y la EMA lo hizo el 25 de junio de 2020.

Aunque los resultados del ensayo clínico 'SOLIDARITY' promovido por la OMS señala que el remdesivir no tiene un efecto sustancial en la reducción de los días hospitalizados, ni en las posibilidades de supervivencia en los casos más graves de COVID-19 [54], la FDA el 22 de Octubre de 2020 ratificó su aprobación para el tratamiento de la COVID19 en adultos y adolescentes (mayores de 12 años y de 40 kg de peso) con neumonía y que requieran oxígeno suplementario.

Esta decisión se basó en los resultados de tres ensayos clínicos controlados aleatorizados que incluyeron pacientes hospitalizados con COVID-19 de leve a grave y que mostraron que remdesivir podía acelerar el tiempo de recuperación en algunos pacientes, con disminución de días de estancia de hospitalización [72–74]. En pacientes graves (aquellos que requerían oxígeno suplementario), el tiempo hasta la mejoría clínica fue de 12 días en el grupo remdesivir frente a los 18 días en el grupo placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias en el tiempo hasta mejoría clínica en el subgrupo de pacientes con enfermedad más grave que comenzaron a recibir remdesivir cuando ya estaban en ventilación mecánica o ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) [72].

Habría que destacar que, como se comentará más tarde, remdesivir fue útil en combinación con baricitinib (inhibidor selectivo y reversible de las Janus-quinasas tipo 1 y 2 (JAK1 y JAK2)) respecto a remdesivir solo, en una cohorte de pacientes hospitalizados con necesidad de oxigenoterapia y bajo mismo tratamiento estándar (que incluía corticoesteroides). Esta combinación redujo el tiempo de recuperación y aceleró la mejoría del estado clínico de los pacientes ingresados con COVID-19, especialmente entre los que recibieron oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva, sin mayor tasa de eventos adversos graves [75].

Por tanto, se recomienda su uso en aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19 grave, con necesidad de oxigenoterapia en una fase precoz de la enfermedad (idealmente, primera semana), que no requieran ventilación mecánica invasiva (VMI) o ECMO.

### **Favipiravir**

El favipiravir actúa como un análogo de la purina y se incorpora en lugar de la guanina o la adenina y, por lo tanto, inhibe la replicación viral.

Se ha utilizado para el tratamiento de algunas infecciones potencialmente mortales como el ébola, la fiebre de Lassa y la rabia, estableciéndose su utilidad terapéutica en estas enfermedades. Está autorizado en Japón para el tratamiento de la gripe y se autorizó en Rusia como tratamiento frente a la COVID-19. En varios ensayos clínicos activos el uso de favipiravir se ha asociado con una mejoría en los hallazgos clínicos y radiológicos [76,77].

### **Ribavirina**

El fármaco ribavirina es un análogo de guanosina, que posee una capacidad antiviral contra virus ARN y ADN. Se han propuesto algunos mecanismos para explicar las propiedades antivirales de

ribavirina, tanto indirectos (inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa y efectos inmunomoduladores), como mecanismos directos (interferencia con la limitación de ARN, inhibición de la polimerasa y capacidad mutagénica del genoma viral).

Esta molécula ha sido utilizada en combinación con otros fármacos en pacientes con cuadros de SARS-CoV y MERS, presentando beneficios parciales, sobre todo en pacientes en fases iniciales de la enfermedad [78,79]; no obstante, ningún estudio clínico de gran envergadura ha establecido aún la utilidad terapéutica de ribavirina durante la infección por SARS-CoV-2. Existen evidencias que en combinación con LPV/r e IFN- $\beta$ 1b la terapia triple administrada en fases tempranas de la enfermedad fue segura y superior a la monoterapia LPV/r para aliviar los síntomas y acortar la duración de la diseminación vírica, y la estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 leve/moderado [80].

#### ***6.1.d. Inhibición de la síntesis de proteínas virales y del transporte del virus al núcleo celular***

##### **Plitidepsina**

La plitidepsina es un fármaco desarrollado para tratar cánceres hematológicos como el mieloma múltiple [81], cuyo uso está aprobado en Australia (no en Europa, ni en Estados Unidos). La diana terapéutica de este fármaco es la proteína eEF1A2, una proteína celular que el virus necesita para replicarse y para la traducción de proteínas virales. Según estudios *in vitro* la plitidepsina tiene un potencial 100 veces mayor que otros antivirales para evitar la replicación del SARS-CoV-2, incluso frente a variantes emergentes como la B.1.1.7 [82,83].

Se han presentado resultados preliminares del ensayo clínico fase II con plitidepsina para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 que requieren ingreso hospitalario (APLICOV-PC). Según estos resultados (comunicados por la empresa), el uso del fármaco demostraría una reducción notable de la carga viral en los pacientes entre los días 4 y 7 posteriores al inicio del tratamiento, una reducción en el tiempo de hospitalización y, una disminución precoz de síntomas o signos derivados de la infección COVID-19. Una de las ventajas de este nuevo fármaco es que hay abundantes pruebas de que no es tóxico a dosis moderadas [81]. Estos resultados han avalado la aprobación del ensayo clínico de fase III NEPTUNO en Reino Unido, que determinará la eficacia de este fármaco para el tratamiento de pacientes hospitalizados con infección moderada de COVID-19. No obstante, no hay aún suficiente evidencia para recomendar su uso fuera de ensayos clínicos.

Recordar que tanto la plitidepsina como el remdesivir tendrían un efecto solo en las fases iniciales de la infección durante las que aún hay replicación viral, pero no en las fases posteriores y más graves cuando ya hay una inflamación generalizada.

### **Ivermectina**

Este antiparasitario fue inicialmente ensayado como tratamiento para el VIH, aunque posteriormente se ha probado en otras infecciones víricas [84]. Presenta efecto antiviral debido a la inhibición del transporte dependiente de importina  $\alpha/\beta$ , proteína esencial para la infección viral y transporte al núcleo [85]. Algunos estudios básicos demostraron un efecto inhibitorio sobre SARS-CoV-2 en cultivos celulares, por lo que este fármaco fue aprobado por la FDA para su uso clínico experimental [86].

En un gran estudio observacional, el tratamiento con ivermectina se asoció con una menor mortalidad por COVID-19, especialmente en pacientes con compromiso respiratorio grave [87]. En un pequeño ensayo clínico con tres brazos, con pacientes hospitalizados, la ivermectina consiguió aclaramiento viral significativamente más rápido, que el brazo placebo o el brazo de ivermectina y doxiciclina combinada; no se ofrecieron datos sobre gravedad o mortalidad [88]. En cambio, en otro ensayo clínico en el que se incluyeron pacientes en la fase inicial de la enfermedad (primeros 7 días de síntomas), el tratamiento con 5 días de ivermectina, en comparación con placebo, no mejoró significativamente el tiempo hasta la resolución de los síntomas [89]. Respecto a los datos de seguridad, en ninguno de los trabajos presentados aparecieron efectos adversos significativos [87–89].

Por lo mostrado hasta ahora, el uso de este medicamento sería apropiado en dosis mantenidas durante al menos 5 días, al inicio de la enfermedad clínica. Sin embargo, no hay suficiente evidencia científica para recomendar su uso fuera de ensayo clínico.

## **6.2. Fármacos que actúan sobre el sistema inmunitario del huésped para potenciar la capacidad antiviral propia**

### **Interferones**

El tratamiento con interferón de tipo I (IFN- $\alpha$  o IFN- $\beta$ ) se ha ensayado como un enfoque antiviral para una amplia variedad de patógenos, incluidos los virus de la hepatitis B y C, así como el VIH.

Estas glucoproteínas representan una de las primeras líneas de defensa frente a patógenos invasores y su respuesta antiviral es altamente efectiva [90].

Los datos *in vitro* que demostraron que el interferón era capaz de aumentar la expresión del receptor ACE2 en células epiteliales humanas pudiendo favorecer la infección por SARS-CoV-2 [91] hicieron que la comunidad científica se replanteara su uso terapéutico. No obstante, estudios posteriores demostraron que lo que se aumenta predominantemente en respuesta a interferón es una isoforma corta del receptor ACE2 que carece del sitio de unión a la proteína S del virus y que por tanto no afectaría a la infección por SARS-CoV-2 [92].

En los inicios de la pandemia, el IFN $\alpha$ -1 se usó como tratamiento preventivo administrándose como gotas nasales durante 28 días a 2.944 miembros del personal médico sano en el hospital de la ciudad de Shiyan, provincia de Hubei. Ninguno de ellos desarrolló efectos secundarios graves ni se infectó con SARS-CoV-2. Aunque el estudio carecía de un grupo control, los datos generales sugerían que el IFN de tipo I podía ayudar a prevenir la infección en el personal médico de alto riesgo [93]. Sin embargo, no existen evidencias sólidas derivadas de ensayos clínicos controlados acerca de la eficacia preventiva de este tratamiento.

Desde el punto de vista terapéutico el IFN tipo I ha sido ensayado como monoterapia o en combinación con otros antivirales en pacientes COVID-19 hospitalizados leve o moderados en varios ensayos clínicos, algunos retrospectivos y otros aleatorizados, pero con importantes limitaciones metodológicas. En la mayoría de ellos se destaca una reducción en los síntomas clínicos cuando se aplica en etapas tempranas de la enfermedad. El uso de aerosoles de IFN- $\alpha$ 2b en monoterapia o combinado con arbidol o con Lop/r logró una reducción en la tasa de mortalidad y la progresión clínica de los pacientes [94,95]. Del mismo modo, el uso de IFN- $\beta$  por ruta subcutánea bien sea solo o en terapias combinadas alivió los síntomas y acortó la estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 leve a moderado [80,96], mientras que en pacientes graves redujo la admisión en la UCI o la necesidad de VMI en comparación con el tratamiento estándar [97]. En su forma inhalada el IFN- $\beta$  también mejoró la recuperación clínica de los pacientes hospitalizados con respecto a un grupo placebo [98]. No obstante, y a pesar de las evidencias positivas derivadas de los estudios anteriores, en el ensayo multicéntrico SOLIDARITY de la OMS se evidenció que el tratamiento con IFN- $\beta$  tiene poco o ningún efecto en la mortalidad, el inicio de la respiración mecánica o el tiempo de permanencia en el hospital de los enfermos COVID-19 [54].

Dada la relevancia que tiene una activación temprana de la respuesta antiviral en la progresión de la infección por SARS-CoV-2 se necesitan nuevos ensayos clínicos controlados que exploren

más a fondo la capacidad de los interferones tipo I en el tratamiento de la COVID-19. Por el momento, no se recomienda su uso en la práctica clínica habitual.

## **7. Antinflamatorios e inmunomoduladores**

Durante la fase inflamatoria de la enfermedad se produce una hiperactivación de células inmunitarias, una liberación sistémica desproporcionada de citoquinas así como fenómenos de hemofagocitosis, y disfunción orgánica secundaria. Este proceso, que ha sido denominado “tormenta de citoquinas” por su semejanza con esta misma entidad identificada durante los tratamientos con células T modificadas con receptor de antígeno quimérico (CAR-T), se cree responsable – aunque con discrepancias [99] – de la aparición del distrés pulmonar y del rápido deterioro respiratorio que sufren algunos de los pacientes más graves [100]. Por esta razón, se han utilizado fármacos con efecto inmunomodulador, con el objetivo de detener o evitar la aparición de este síndrome hiperinflamatorio (Figura 3).

### **Corticoesteroides**

Los corticosteroides, como la hidrocortisona y la dexametasona, tienen efectos antiinflamatorios, antifibróticos y vasoconstrictores, y han sido empleados durante décadas en pacientes críticos con síndrome de distrés respiratorio agudo y shock séptico [101]. El mecanismo de acción inmunomodulador de los corticoesteroides está mediado por la inducción de la proteína inhibidora  $\kappa B$ , que bloquea en complejos citoplasmáticos inactivos el factor de transcripción nuclear NF- $\kappa B$ . Debido a que este factor activa muchos genes inmunorreguladores en respuesta a estímulos proinflamatorios, la inhibición de su actividad tiene un efecto neto antiinflamatorio [102].

Actualmente, la utilización de corticoesteroides en la COVID-19 está bien definida. En el ensayo clínico más grande hasta el momento, el estudio RECOVERY [103], los pacientes con COVID-19 con necesidad de oxigenoterapia que recibieron dexametasona intravenosa a dosis de 6 mg diarios un máximo de 10 días tuvieron menor mortalidad a los 28 días que los que recibieron placebo. Este efecto no se observó en los pacientes que no necesitaron oxigenoterapia, y por tanto está formalmente contraindicado en pacientes ambulatorios o no graves.

Los autores que diseñaron el ensayo eligieron la dexametasona porque conlleva un riesgo menor de retención de sodio y agua que otros corticoides. Los datos sobre la eficacia de otros corticoides como la hidrocortisona, metilprednisolona o prednisona se limitan a ensayos más

pequeños, varios de los cuales se interrumpieron antes de tiempo debido a los resultados positivos del ensayo RECOVERY; sin embargo, se han propuesto como alternativa a dosis equivalentes en caso de que la dexametasona no esté disponible [104–106]. Los metaanálisis posteriores en los que se incluyeron otros corticoides con pautas similares (dosis medias-altas durante tiempos cortos) han confirmado estas observaciones [107,108], de modo que en el momento actual se considera parte esencial del estándar de tratamiento de pacientes con COVID-19 moderado o grave que requieren ingreso hospitalario. Por el contrario, está contraindicado en pacientes con enfermedad leve o moderada sin necesidad de oxígeno, por presentar un balance riesgo-beneficio desfavorable.

Respecto a la seguridad, estos fármacos son seguros. Podría existir un ligero aumento de infecciones secundarias y del uso de antibióticos en las unidades de cuidados intensivos; también una ralentización en el aclaramiento viral en los pacientes bajo tratamiento corticoideo. Sin embargo, estas diferencias no son significativas, y no parecen influir en la efectividad observada en pacientes con COVID-19 grave y muy grave [108].

### **Bloqueantes de interleuquina-6 (Tocilizumab, Sarilumab y Siltuximab)**

El primer fármaco desarrollado de este grupo fue el tocilizumab, originalmente utilizado en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o la artritis idiopática juvenil [109]. Se trata de un anticuerpo monoclonal cuyo mecanismo de acción es el bloqueo del receptor celular de interleuquina-6 (IL-6), lo que evita la activación mediada por esta citoquina sobre las vías de la coagulación, sobre las células endoteliales vasculares y sobre la cascada de la inflamación innata [110]. Los fármacos bloqueantes de la IL-6 han sido utilizados con éxito en el síndrome de activación macrofágica (SAM) secundario al tratamiento CAR-T [111]. Se propuso su uso en la enfermedad COVID-19 debido a que el síndrome hiperinflamatorio desarrollado compartía características con el SAM de los CAR-T y con la tormenta de citoquinas observada en la epidemia de 2014 por SARS [112].

El principal fármaco utilizado en ensayos clínicos ha sido tocilizumab, con más experiencia de uso, administración intravenosa y mayor disponibilidad. Los estudios hasta el momento en COVID-19 no son completamente concluyentes, debido a que los datos obtenidos en grandes estudios observacionales han sido muy diferentes a los datos de ensayos clínicos aleatorizados [113,114], y a que inicialmente la terapia estándar era muy heterogénea, con un gran número de posibles factores confusores [115]. Los dos ensayos clínicos más grandes hasta el momento, el REMAP-CAP (con brazo con sarilumab) [116] y el RECOVERY (todavía con resultados



preliminares) [117], muestran que el uso de bloqueantes de IL-6 asociado a corticoides en pacientes con COVID-19 con insuficiencia respiratoria grave e inflamación sistémica disminuye la necesidad de VMI y aumenta la supervivencia a los 28 días de ingreso. Por tanto, se recomienda su uso, restringido a esta clase de pacientes graves, con gran inflamación sistémica y criterios de ingreso en UCI. Queda por explorar el mejor momento de inicio del tratamiento, quizá asociado a biomarcadores analíticos (niveles de IL-6 circulante o de PCR), como algunos estudios observacionales sugieren [118,119].

Estos fármacos son seguros. Estudios observacionales han encontrado una mayor tasa de infecciones secundarias en los pacientes que recibieron tocilizumab [120]; sin embargo, metaanálisis donde se incluyeron también ensayos clínicos mostraron que estas diferencias solo aparecían en algunos estudios de cohortes, con una mayor proporción de pacientes críticos [115].

### **Bloqueantes de JAK-1 y JAK-2 (Baricitinib y Ruxolitinib)**

Los fármacos inhibidores de la quinasa Janus (*Janus kinase*, JAK) son un grupo de medicamentos de administración oral originalmente desarrollados como tratamiento de pacientes con artritis reumatoide [121]. Baricitinib bloquea selectivamente JAK-1 y JAK-2, interrumpiendo la señalización intracelular de citoquinas proinflamatorias (como IL-2 e IL-6); además, tiene potencial efecto sobre el receptor ACE2, necesario para la entrada del SARS-CoV-2 a las células pulmonares, y estimula el aumento de linfocitos circulantes [10,122].

Los estudios disponibles en COVID-19 son escasos. El ensayo más importante con baricitinib, el ACTT-2, con pacientes hospitalizados, que asumía el tratamiento con Remdesivir como estándar de tratamiento mostró mejoría clínica y disminución de necesidad de VMI, aunque no demostró descenso de mortalidad; este efecto fue mayor en los pacientes con necesidad mayor de oxígeno, más graves. Por tanto, podría recomendarse su uso en pacientes graves que estén en tratamiento con Remdesivir. Este medicamento ha sido autorizado para su uso de emergencia por la FDA [123], y está en proceso de evaluación por la EMA, en combinación con remdesivir para adultos con COVID-19 que requieran soporte ventilatorio.

Respecto a ruxolitinib, solo un pequeño ensayo clínico aleatorizado cuenta con datos publicados, encontrando que los pacientes que lo recibían presentaban reducciones tempranas de interleuquinas proinflamatorias y una resolución radiológica más precoz [124].

Los estudios sobre seguridad con estos fármacos proceden en su mayoría de los registros en pacientes reumatológicos y administraciones crónicas. En estos estudios, se ha descrito un aumento de infecciones secundarias, en especial herpesvirus (comparable a otros fármacos modificadores de enfermedad), y de eventos tromboembólicos [125]. La relevancia de estos efectos secundarios en pacientes con COVID-19 necesita más evaluaciones.

### **Bloqueante de IL-1 (Anakinra)**

Anakinra inhibe las citoquinas proinflamatorias IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  y se ha utilizado con éxito para tratar el síndrome de activación macrofágica en el contexto de varias enfermedades inflamatorias [126]. El bloqueo de IL-1 $\beta$  condicionaría una reducción de la IL-6 circulante, bloqueando la respuesta hiperinflamatoria [100].

El efecto neto demostrado en pacientes con COVID-19 grave es difícil de establecer. La mayoría de trabajos apuntan a que la administración del fármaco podría mejorar supervivencia y evitar la necesidad de VMI [114,127]. Sin embargo, la recomendación actual de uso es dudosa, debido a que los estudios son pequeños, los criterios de inclusión heterogéneos y los resultados muy diferentes entre estudios retrospectivos y prospectivos [114].

En relación con la seguridad, habría que destacar que uno de los mayores ensayos clínicos con este fármaco en pacientes con COVID-19 grave tuvo que ser suspendido prematuramente por un aumento significativo de eventos adversos (pendiente de información detallada) [128].

### **Ciclosporina**

Este fármaco fue inicialmente desarrollado como citotóxico para enfermedades hematológicas [129]; sin embargo, muy pronto se comprobó su capacidad inmunosupresora beneficiosa en el trasplante renal [130].

El mecanismo de acción propuesto como tratamiento para la COVID-19 es doble: la ciclosporina actúa uniéndose a la ciclofilina A, que es necesaria para la correcta replicación de los coronavirus; por otro lado, la unión a la ciclofilina A contribuye a la inhibición de la fosfatasa calcineurina, bloqueando así la translocación nuclear del factor NFAT, que es esencial en la producción de IL-2, IL-12 o TNF- $\alpha$ , citoquinas involucradas en el síndrome hiperinflamatorio[131].

Un estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados con COVID-19 mostró una disminución de mortalidad intrahospitalaria [132]. Otro estudio prospectivo no aleatorizado, en el que los corticoides ya eran tratamiento estándar, mostraba una reducción de la mortalidad a 28 días del ingreso, en pacientes moderados y graves [133]. Estos resultados avalarían un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de la Ciclosporina A en el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave.

Sin embargo, hasta la fecha no hay suficiente evidencia científica para recomendar su uso generalizado. Tampoco hay suficientes datos de seguridad en pacientes COVID-19.

### **Inhibidores del complemento (Eculizumab y Ravulizumab)**

La experiencia hasta el momento con eculizumab, anticuerpo bloqueante de la proteína C5 del complemento, está reducida a una serie de casos graves [134], y no se recomienda su uso fuera de ensayos clínicos aleatorizados. Lo mismo puede decirse con ravulizumab [135].

### **Colchicina**

La colchicina es un fármaco utilizado desde hace muchos años en enfermedades reumatológicas por su acción antiinflamatoria inhibidora sobre el inflamasoma NLRP3 [136]. Este mecanismo de acción se ha relacionado con un efecto protector sobre el desarrollo de enfermedad vascular, demostrando incluso disminución de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica crónica [137]. Por este motivo, se planteó su uso como fármaco indicado en la fase inflamatoria de la enfermedad COVID-19 [138].

Los resultados obtenidos en investigación sobre los efectos de colchicina parecen positivos. Uno de los últimos metaanálisis con múltiples estudios observacionales y datos de solo 3 ensayos clínicos demostró la utilidad de colchicina en pacientes con COVID-19 hospitalizados moderados y graves [139]. Quizá uno de los estudios con resultados más prometedores (solo disponibles resultados preliminares) es el COLCORONA [140]. En este estudio, se administró colchicina desde el momento del diagnóstico microbiológico durante 30 días, por lo que constituye una de las pocas estrategias terapéuticas probadas desde el inicio de la enfermedad; su resultado fue que reducían la tasa de hospitalización y de mortalidad por COVID-19 de una forma significativa. Respecto a la seguridad, hubo más casos de tromboembolismo pulmonar en el grupo de tratamiento y una mayor tasa de diarrea clínicamente relevante.

A la vista de los resultados mostrados, es posible que en algún momento pueda recomendarse la colchicina dentro de la práctica clínica habitual, muy posiblemente desde el momento del diagnóstico. Actualmente, solo se contempla su uso dentro de ensayos clínicos.

## **8. Tratamientos antitrombóticos y anticoagulantes**

Las primeras series de pacientes hospitalizados con COVID-19 mostraban datos analíticos de coagulopatía, con aumento marcado de D-dímero, discreta plaquetopenia y prolongación del tiempo de protrombina [141]. Paralelamente, en autopsias de pacientes fallecidos por insuficiencia respiratoria, se observó que los vasos sanguíneos pulmonares mostraban daño endotelial asociado a la presencia de virus intracelular y disrupción de la membrana celular, hallazgos histológicos sugestivos de microangiopatía trombótica [142].

Para explicar estos hallazgos se propuso un modelo en el que el SARS-CoV-2 comenzaría dañando a los neumocitos y las células endoteliales de vasos pequeños pulmonares – fase pulmonar – con la consiguiente activación inmunitaria innata – fase inflamatoria – lo que conduciría a liberación de factor tisular y al daño microvascular. Este proceso se asemejaría a lo observado en otros procesos de coagulación intravascular diseminada (CID). Sin embargo, el SARS-CoV-2 provocaría una respuesta inflamatoria más fuerte que la típica en la CID, incluida la inducción de una variedad más amplia de citoquinas (como IL-6) con efectos procoagulantes, así como la activación y depósito del complemento [143]. Esta afectación microvascular no se circunscribiría sólo al pulmón, sino que aparecería en múltiples lechos vasculares, siendo responsable – al menos en parte – de algunas complicaciones cardiovasculares observadas en la COVID-19 (Figura 4) [144]. Por tanto, la coagulopatía asociada con COVID-19 sería una combinación de CID de bajo grado y microangiopatía trombótica pulmonar localizada, que podría tener un impacto sustancial en la disfunción orgánica en los pacientes más gravemente afectados [145].

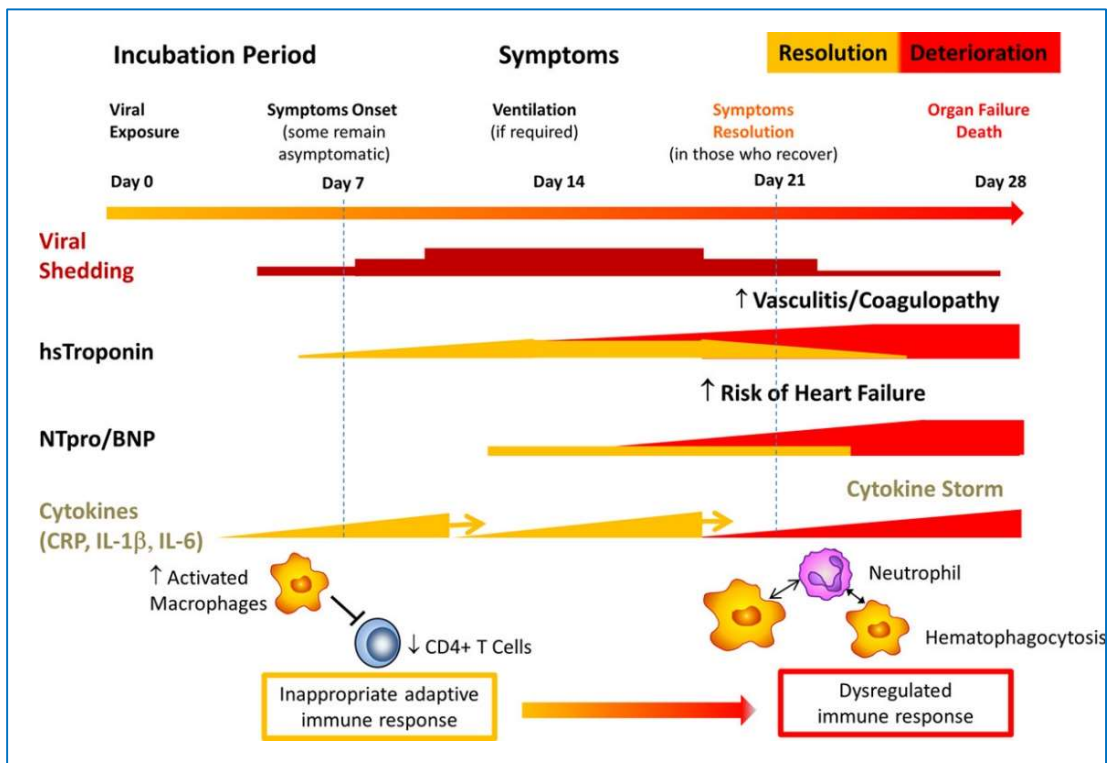


Figura 4. Daño cardiovascular según fase de enfermedad y biomarcador predictor asociado (adaptado de Lui et al. [144]).

En consonancia con los mecanismos patogénicos propuestos, los primeros estudios observacionales mostraron que aquellos pacientes hospitalizados que recibieron anticoagulación sistémica (a cualquier dosis, de cualquier tipo), presentaban menor necesidad de VMI y menor mortalidad que los que no la recibían [146], especialmente entre aquellos con alto riesgo clínico y/o D-Dímero elevado [147]. Estas observaciones establecieron la anticoagulación sistémica como estándar de tratamiento en los pacientes hospitalizados, a la espera de estudios clínicos para definir tipo de tratamiento, dosis recomendada y duración [148].

### Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

En algunos análisis intermedios de ensayos clínicos diseñados con otros fines se ha observado que la utilización de HBPM a dosis anticoagulantes, en vez de a dosis profilácticas, en pacientes con **COVID-19 moderado y grave** (hospitalizado sin/con necesidad de oxigenoterapia) podría ser beneficioso, tanto en mortalidad como en necesidad de soporte vital avanzado durante el ingreso, sin un aumento significativo de hemorragias graves [149]. A falta de confirmar estos

datos, la recomendación actual sugiere que estos pacientes se benefician de este nivel de anticoagulación.

En cambio, varios ensayos clínicos en pacientes con **COVID-19 muy grave** (ingresados en unidad de críticos), en los que se utilizó dosis terapéuticas de HBPM se han detenido precozmente por resultados preliminares desfavorables ([150]). Del mismo modo, un ensayo en pacientes críticos aleatorizados a HBPM a dosis profilácticas vs. dosis intermedias no encontró diferencias de efectividad, en una variable compuesta de eventos tromboembólicos, necesidad de ECMO o mortalidad a los 30 días [151]. Por tanto, y a falta de nuevos datos de ensayos en marcha, la recomendación general en pacientes hospitalizados críticos es iniciar anticoagulación con HBPM a dosis profilácticas, salvo que el riesgo de sangrado o la presencia de otros factores sugieran otra indicación.

Pese a la alarma suscitada por los casos descritos de trombosis en convalecientes, estudios observacionales robustos muestran que la hospitalización por COVID-19 no parece aumentar el riesgo de enfermedad tromboembólica (incluido tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) tras el alta, en comparación con la hospitalización por otras enfermedades médicas agudas (144, [152]). Por tanto, la decisión de mantener una **profilaxis extendida** debe individualizarse.

### **Otros anticoagulantes**

Tanto los anticoagulantes de acción directa como los dicumarínicos tienen potencial interacción con corticoesteroides y con otros inmunomoduladores, por lo que no se recomiendan en el tratamiento del paciente COVID-19 hospitalizado [153]. En caso de efecto adverso con HBPM (o heparina no fraccionada), la alternativa sería fondaparinux.

Hay ensayos en marcha con anticoagulantes de acción directa, tanto en pacientes ambulatorios [154] como en profilaxis tras el alta [155], todavía sin resultados definitivos.

### **Antiagregantes**

Estudios previos en pacientes críticos con distrés respiratorio agudo por otras causas habían mostrado que el uso de aspirina se asociaba con menor mortalidad [156]. El mecanismo de acción atribuido era que la activación y el secuestro plaquetario desempeñaban un papel importante en la trombosis microvascular y en la liberación de mediadores inflamatorios a

través de la interacción plaquetas-endotelial; la antiagregación con aspirina y otros agentes podía evitar este mecanismo [157].

Sin embargo, los resultados de uno de los mayores y más recientes metaanálisis sugieren que no hay asociación – ni a favor ni en contra– entre el uso de aspirina y la mortalidad en pacientes con COVID-19 [158], por lo que solo se debe mantener su uso si existen otras indicaciones reconocidas. Tampoco se recomienda iniciar otros agentes antiagregantes por falta de evidencia.

## **9. Otros fármacos y tratamientos de soporte**

### **Antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos**

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no se recomendaron como tratamiento sintomático en los primeros compases de la pandemia debido a que se pensaba que podían aumentar la capacidad de replicación viral. Los AINES inhiben la ciclooxigenasa (-1 y -2, con mayor o menor especificidad según el AINE). Pueden inducir una regulación positiva de ACE2 el cual actúa como receptor de entrada celular para el SARS-CoV-2, lo que podría aumentar la susceptibilidad a la infección [159]. Sin embargo, estudios *in vitro* han determinado que AINES como el ibuprofeno o el meloxicam no tienen ningún efecto sobre la expresión de ACE2, la entrada del virus o la replicación viral en diversas líneas celulares humanas [160]. Por otro lado, estudios retrospectivos no han observado peores resultados en pacientes hospitalizados con COVID-19, tratados con AINES, con paracetamol o sin antipiréticos [161].

Por tanto, no existe contraindicación para su uso como tratamiento sintomático en pacientes hospitalizados por COVID-19.

### **Antihipertensivos**

Inicialmente, hubo una larga discusión sobre el impacto de la terapia antihipertensiva en pacientes con COVID-19, particularmente con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II) [162]. La razón era que estudios básicos habían demostrado que el tratamiento con IECAs y ARA-II era capaz de sobreexpresar el receptor de la ACE2 en un gran número de tejidos [163]; su sobreexpresión podría aumentar la susceptibilidad a la infección [159]. Además, los primeros datos clínicos

parecían mostrar que aquellos pacientes en tratamiento con estos medicamentos tenían COVID-19 más grave y a menudo con lesiones cardíacas [164].

Sin embargo, numerosos estudios originales [165] y metaanálisis posteriores [166], no mostraron mayor gravedad de la COVID-19 en pacientes tratados con IECAs y ARA-II. Además, una gran metaanálisis poblacional en la que se analizaron pacientes hipertensos con COVID-19 clínica, no observó asociación entre el uso previo de medicamentos antihipertensivos – incluidos IECA/ARA-II, inhibidores de los canales de calcio, betabloqueantes o diuréticos – y el riesgo o la gravedad de la enfermedad [167].

Por tanto, no se recomienda la discontinuación del tratamiento antihipertensivo en estos pacientes.

### **Estatinas**

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, también llamados estatinas, son fármacos hipolipemiantes con conocidos efectos pleiotrópicos con potencial efecto sobre el desarrollo de la enfermedad COVID-19: actúan como antiinflamatorios al inhibir la expresión de MYD88, clave en la vía de la inflamación mediada por NF- $\kappa$ B, tienen propiedades antitrombóticas y protectores sobre el endotelio vascular, y aumentan la expresión de ACE2, desregulada por la propia infección SARS-CoV-2 [168].

La mayoría de metaanálisis sobre estudios observacionales sugieren que el uso de estatinas de moderada-alta intensidad antes y/o durante la hospitalización por COVID-19 podría reducir la mortalidad y la necesidad de cuidados intensivos hasta en un 30%, sin efectos secundarios significativos [169–171]. Sin embargo, algunos trabajos de base poblacional y ajustados por factores de confusión, no encontraron diferencias respecto a mortalidad o desarrollo de enfermedad grave [172,173].

A falta de conocer los resultados de ensayos clínicos en marcha, no existe suficiente evidencia para recomendar iniciar este tratamiento en pacientes hospitalizados por COVID-19. En cambio, sí se recomienda mantener este tratamiento en pacientes con indicación previa establecida.

### **Cobertura antibiótica**

Solo una pequeña proporción de pacientes con COVID-19 (en torno al 7% de los pacientes hospitalizados) tiene una coinfección bacteriana, proporción menor que en pandemias del virus



de la gripe anteriores. Por tanto, no se recomienda el uso rutinario de antibióticos en el tratamiento de la infección confirmada por COVID-19 [174]. Hay que recordar que la azitromicina, un macrólido utilizado en los primeros meses de la pandemia por sus efectos pleiotrópicos teóricos antivirales y antiinflamatorios, tampoco ha demostrado utilidad en pacientes con COVID-19 leve o moderado (en combinación con hidroxicloroquina) [175], ni en pacientes hospitalizados con enfermedad grave [61].

### **Calcifediol (vitamina D3 activada)**

Todas las células inmunes expresan receptor de vitamina D, y algunos estudios apuntan a que la 1,25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D3 activada) sería capaz de activar el sistema inmunitario innato mientras inhibe el sistema inmunitario adquirido, lo que facilitaría el control inicial de la enfermedad clínica [176].

En este sentido, su uso ha sido estudiado por varios ensayos clínicos aleatorizados en pacientes hospitalizados por COVID-19. Así, dosis elevadas mantenidas durante el ingreso podrían tener un efecto protector sobre mortalidad e ingreso en UCI [177], mientras que megadosis únicas no tendrían este efecto beneficioso [178].

No obstante, la evidencia hasta el momento no es suficientemente robusta, por lo que no se recomienda su uso de forma generalizada fuera de ensayos clínicos.

Tabla 1: Resumen de principales efectos de los medicamentos según fase de la enfermedad

Grupo terapéutico	Fase de la enfermedad				
	(1) Viral	(2a) Pulmonar sin hipoxemia	(2b) Pulmonar con hipoxemia	(3) Inflamatoria sistémica	(4) Recuperación /secuelas
Suero hiperinmune	+	+	¿?		
AC monoclonales	+	+	¿?		
Remdesivir	+	+	++	no	
Otros antivirales*	+	no	no		
Corticoides	no	no	++	++	¿?
Bloqueantes IL-6 **		no	+	++	¿?
Bloqueantes JAK-1/2 ***	+	+	+	++	¿?
Bloqueantes IL-1 ****		¿?	+	+	¿?
Colchicina	+	+	+	+	¿?
HBPM	¿?	++	++	++	+
Vitamina D		+	+	+	

Efectividad: no descartada, + posible, ++ demostrada, ¿? desconocida

\* Lopinavir/ritonavir, Tenofovir/emtricitabina, Darunavir/cobicistat, interferón 1 $\beta$

\*\* Tocilizumab, Sarilumab, Siltuximab

\*\*\* Baricitinib, Ruxolitinib

\*\*\*\* Anakinra

## 10. Futuro de la investigación en terapéutica SARS-CoV-2 / COVID-19

Se han descrito aquí los principales fármacos investigados en fases clínicas con efecto en la COVID-19 (tabla 1). Sin embargo, existen otros muchos tratamientos propuestos, desde la plausibilidad patogénica hasta fases preclínicas ya en marcha. Las siguientes líneas tratarán de exponer los que consideremos como los tratamientos futuros y las áreas de investigación más prometedoras.

### Inmunoterapia

Aún no se ha demostrado de manera clara la eficacia de la inmunoterapia pasiva en clínica, pero en el caso que de que se demostrara con individuos en fases iniciales o con enfermedad leve, surge la duda de a quién se priorizaría. Los estudios sobre coste/beneficio en este campo serán esenciales. También surge la duda del sentido del empleo de la inmunoterapia pasiva de forma profiláctica, sobre todo ahora que existen tratamientos efectivos y aprobados de inmunoterapia

activa (vacunas). Asimismo, sería de interés contemplar su posible uso en brotes de exposición conocida (nosocomiales, actividades sociales, cruceros).

Otras estrategias diferentes dentro de la inmunoterapia, que están en proceso de investigación o desarrollo, son la infusión de linfocitos T memoria, las células madre de origen adiposo, o la infusión de células mesenquimales.

## **Antivirales**

La utilización en la COVID-19 de fármacos antivirales inicialmente indicados para otro tipo de infecciones ha sido decepcionante. Los métodos utilizados para proponer candidatos basados en analogía estructural o en actividad *in vitro* no han dado los resultados deseados en la clínica. Por tanto, se ha de investigar nuevos antivirales, con nuevos métodos basados en las estructuras tridimensionales de las proteínas del SARS-CoV-2 y definición de sus sitios activos. El futuro probablemente pasará por avanzar en la investigación de fármacos mediante screening de librerías, métodos de diseño computacionales o nuevas terapias basadas en CRISPR/CAS.

### *Tratamiento antiviral de la COVID-19 con CRISPR*

En 2018 se describió un nuevo sistema CRISPR-Cas con la nucleasa Cas13d (originalmente llamada CasRx), capaz de cortar específicamente moléculas de ARN guiada por una pequeña molécula de ARN, pero sin la actividad inespecífica descrita para otras nucleasas que aparecía tras encontrar el ARN complementario [179]). La especificidad de corte de moléculas de ARN de esta nucleasa Cas13d se había demostrado *in vivo* en varios organismos modelo [180]. Dado que el genoma del coronavirus SARS-CoV-2 es una molécula de ARN no tardaron en surgir propuestas para usar esta nueva Cas13d como tratamiento antiviral, para cortar el ARN del coronavirus e inhibir su replicación, como por ejemplo encapsulando el gen de la nucleasa Cas13d y la guía ARN complementaria al genoma del virus en vectores virales adenoasociados [181]

La primera demostración experimental de que el sistema CRISPR-Cas13d podría usarse para atacar directamente al genoma ARN del coronavirus vino de la mano de un grupo de Stanford, en California (EEUU), que utilizó unas células humanas previamente transfectadas establemente con el gen de la Cas13d para probar en ellas la capacidad de degradar genomas virales de ARN tanto del virus de la gripe como del SARS-CoV-2 [182]. Naturalmente esta estrategia difícilmente podría usarse en la clínica, pues exige modificar genéticamente a las células humanas con una construcción génica de Cas13d, lo cual es su principal limitación.

Para resolver el problema principal (la entrega de Cas13d y de la guía ARN específica, complementaria a zonas conservadas, menos variables, del genoma ARN del coronavirus) otro equipo acaba de demostrar que es posible encapsular todo el sistema CRISPR-Cas (en este caso usando la nucleasa Cas13a, que, *in vivo*, no parece mostrar la inespecificidad de corte que muestra *in vitro*) con nanopartículas y, a través de la vía aérea (por inhalación de estas nanopartículas) llevar el sistema a las células pulmonares infectadas con el coronavirus. Los primeros resultados de esta estrategia, realizada en un modelo de ratón susceptible de ser infectado por SARS-CoV-2 y en hámsters, ofrecen resultados prometedores, tanto con la infección mediada por el coronavirus SARS-CoV-2 como con el virus de la gripe [183].

#### *Cribado virtual de librerías de compuestos químicos, diseño computacional y reposicionamiento de fármacos.*

A pesar de los progresos realizados en la identificación computacional de compuestos capaces de unirse e inactivar proteínas, bien sean compuestos previamente existentes (reposicionamiento de fármacos) o de nuevo diseño, la enorme complejidad del problema biofísico subyacente hace que aún estemos lejos de poder reemplazar completamente los métodos experimentales. Por tanto, el objetivo de los métodos computacionales es proporcionar candidatos posibles para su validación experimental.

La disponibilidad de grandes librerías de compuestos químicos previamente aprobados como medicamentos, en fases de desarrollo o simplemente disponibles para la experimentación en el laboratorio, hace prácticamente imposible estudiar su actividad en un ensayo de laboratorio aunque este se realice en robots para grandes números de muestras (High-Throughput Screening). Es por tanto conveniente, y práctica habitual, realizar un primer filtrado de las librerías de compuestos con programas en una fase que se conoce como “cribado virtual” (*virtual screening*) e implica la generación de un gran número de modelos representando distintas formas de unión de cada compuesto en el sitio activo y la evaluación de cada uno de ellos con un sistemas de puntuación derivado de potenciales energéticos más complejos. En la práctica, el programa Glide de Schrödinger LLC, se ha convertido en el estándar para realizar este tipo de operaciones (<https://www.schrodinger.com/products/gleide>).

Los cientos de compuestos que superan un umbral definido por calibraciones anteriores son evaluados con métodos computacionales de *docking* más precisos (*ligand docking*), y también son más costosos computacionalmente, hasta llegar a una lista suficientemente corta como para ser ensayados experimentalmente.

Durante el proceso de desarrollar un nuevo fármaco el cribado virtual se combina con resultados experimentales de cribado masivo y con datos de anteriores campañas en las que las mismas librerías se han probado frente a distintas dianas en ensayos más o menos similares. Este proceso, que en las compañías farmacéuticas implica el uso de toda su información interna, también está sometido a una constante transformación con la introducción de tecnologías de tratamiento de datos e inteligencia artificial.

En el caso de covid-19 se han realizado cientos de proyectos de cribado virtual en todo el mundo. De todos ellos, los dos proyectos posiblemente más conocidos son el llevado a cabo por la JEDI foundation (<https://www.jedi.foundation/>) que filtró más de 54 billones de moléculas usando algunas de las mayores plataformas computacionales de USA y Europa; y el realizado por el proyecto Europe e4c (Excalate4Cov) que ha cribado mil billones de moléculas en un esfuerzo de 60 horas reales, equivalentes a 1 Millón de horas de computación, en alguno de los mayores centros de computación europeos. Merced a este último proyecto, después de la validación de su eficacia en el laboratorio en fase preclínica, se ha pasado a fases clínicas un compuesto (Raloxifene) ya usado para tratar la osteoporosis y que previamente había dado resultados positivos contra MERS y SARS-Cov en ensayos pre-clínicos ([https://www.exscalate4cov.eu/assets/images/E4C\\_18\\_06\\_ENG\\_rev%20final%203.pdf](https://www.exscalate4cov.eu/assets/images/E4C_18_06_ENG_rev%20final%203.pdf))

Aunque este tipo de casos de *screening* para bloqueo de infección por SARS-CoV2 de líneas celulares in vitro y reposicionamiento de fármacos conocidos para nuevas indicaciones puedan resultar óptimos en cuanto a la rapidez con la que se puede llegar a autorizar su utilización [184], sin embargo, en la práctica tropiezan con mucho problemas para su comercialización y no suele ser la estrategia preferida por las compañías farmacéuticas (ver [https://www.imi.europa.eu/sites/default/files/SC\\_RecommendationDrug\\_Repurposing.pdf](https://www.imi.europa.eu/sites/default/files/SC_RecommendationDrug_Repurposing.pdf)), que prefieren comenzar proyectos con nuevos compuestos no relacionados con las patentes ya existentes.

La alternativa más frecuente es la búsqueda de nuevos compuestos, por ejemplo, productos naturales o compuestos previamente ensayados con una estructura base que no haya sido patentada, que puedan modificarse y adaptarse a una diana mejorando sus propiedades (capacidad de unión o inhibición, toxicidad, etc) y ser objeto de una nueva patente. En la búsqueda y diseño de nuevos compuestos se utilizan herramientas computacionales que incluyen representación gráfica, docking de compuestos basado en sistemas de dinámica molecular y en buena medida la intuición y conocimiento de los químicos que trabajan con estas herramientas. Un proceso que además tiene en cuenta consideraciones como la factibilidad de la síntesis de los compuestos y el contexto de patentes en ese espacio de compuestos químicos,

entre otros. El diseño computacional de fármacos se lleva a cabo en colaboración directa con la síntesis y evaluación experimental de los compuestos y puede complementar fases previas de cribado virtual.

Una alternativa a los métodos basados en la modificación de compuestos químicos existentes es el propio diseño de nuevos compuestos capaces de adaptarse a la estructura de un receptor conocido. Este tipo de métodos usan una colección de características físico-químicas del sitio de unión (farmacóforo) como modelo en el que encajar por complementariedad molecular fragmentos de compuestos conocidos que luego puedan recomponerse para formar una nueva estructura química independiente de los ingredientes usados para construirla.

Aunque tanto cribado virtual como diseño computacional de fármacos llevan años incorporadas como parte de los procesos de la industria farmacéutica, la mejor organización de las bases de datos de compuestos y la mejor integración con sus propiedades biológicas (ver bases de datos como PubChem del NCBI-NIH o ChEMBL del EBI-EMBL), la disponibilidad de mayor capacidad computacional y la nuevas tecnologías de Inteligencia Artificial, han revitalizado este área con nuevas aplicaciones. En este sentido, es particularmente interesante el desarrollo de nuevos métodos de IA/Deep Learning, capaces de generar nuevos compuestos sin usar referencias o compuestos anteriores.

Finalmente, es interesante resaltar como los esfuerzos para descifrar el conjunto de interacciones moleculares entre proteínas del SARS-Cov-2 y proteínas humanas en distintos tipos celulares [185] (), han dado lugar a un esfuerzo internacional para cartografiar a nivel molecular las interacciones virus-humano[185,186] y utilizar esta información para proponer fármacos que utilizando su dianas humanas conocidas puedan interrumpir la proliferación del virus. Hasta el momento, la Plitidepsina (ver arriba) es el caso más exitoso de esta aproximación [83].

### **Corticoesteroides**

La utilidad de estos medicamentos en la fase inflamatoria de la COVID-19 es indudable. Probablemente, se trate del grupo terapéutico que más vidas ha salvado en esta crisis. No obstante, aún quedan preguntas por responder. La primera, qué corticoesteroide es el idóneo para estos pacientes. Otra especialmente relevante es el tiempo mínimo necesario de utilización en pacientes con una disminución rápida de la fiebre; también la estrategia de rescate (con quizá una escala de dosis) óptima en los pacientes hiperinflamados que fracasan a la pauta inicial. Un área de especial relevancia en investigación será el impacto del tratamiento intensivo con

corticoides intravenosos sobre la fase de secuelas (generación de sarcopenia, empeoramiento o mejoría de las secuelas pulmonares, alteraciones endocrino-metabólicas). Otra incógnita es el impacto real de este tratamiento sobre infecciones oportunistas secundarias (reactivaciones de hepatitis, de tuberculosis o neumonías por *Pneumocystis jiroveci*), y la necesidad o no de profilaxis.

### **Otros antiinflamatorios**

Cada vez se conoce más sobre la utilidad de un gran número de fármacos biológicos bloqueantes de puntos específicos de las rutas de inflamación en los pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, no todos los pacientes responden a los mismos fármacos, ni con las mismas dosis, ni en el mismo momento de la enfermedad. Investigar la idoneidad de cada uno de los fármacos según momento de la enfermedad y características del paciente parece el siguiente paso. Por otro lado, al igual que la inmunoterapia pasiva, será necesario establecer no solo la efectividad sino el coste/beneficio esperado de estos medicamentos, para incorporarlos de forma generalizada en las guías de práctica clínica.

### **Anticoagulación**

La COVID-19 es una enfermedad procoagulante, con mayor incidencia de eventos trombóticos, a menudo fatales; los pacientes se benefician de tratamientos anticoagulantes, aunque la duración del tratamiento, el tipo de tratamiento y la dosis no están todavía completamente definidos. En principio, la utilización de heparinas de bajo peso molecular es la preferida y la más establecida, aunque no se conoce bien la efectividad de otros tratamientos. Por otro lado, es posible que su mantenimiento en el tiempo pueda ser útil en la fase posinflamatoria para disminuir secuelas. Este campo de investigación es de especial relevancia, y la investigación futura tendrá que dar respuestas a todas estas preguntas.

### **Terapias en fase posinflamatoria**

Una vez superada la fase aguda de la COVID-19, muchos pacientes que han necesitado hospitalización quedan con secuelas pulmonares graves; otros que no la han requerido, mantienen, en algunos casos, síntomas sistémicos de difícil explicación. La investigación en esta área es y será esencial, puesto que mejorará la calidad de vida de pacientes, con disminución de secuelas significativas. En este campo se incluyen los tratamientos rehabilitadores, las terapias antifibróticas (con ensayos clínicos en marcha [187]) y los abordajes psicosociales más amplios, entre otras actuaciones.

## **Estudios en poblaciones especiales**

Buena parte de los estudios en COVID-19 se han desarrollado en adultos de edad media con pocas comorbilidades. Este tipo de población de estudio es la habitual en investigación biomédica, pero no es suficiente para responder a preguntas clínicas concretas en esta epidemia. Algunos ensayos clínicos han tratado de incluir pacientes mayores y una representación suficiente de los diferentes grupos étnicos, pero ese esfuerzo no es suficiente para establecer recomendaciones diferenciadas. La investigación futura tendrá que responder a este desafío, incluyendo específicamente población pediátrica, mujeres en periodo de lactancia y embarazadas, pacientes inmunodeprimidos (como pueden ser pacientes trasplantados, bajo tratamientos crónicos inmunosupresores, pacientes con VIH o personas con síndrome de Down, por ejemplo) y pacientes oncológicos.

## **11. Recomendaciones finales**

Las recomendaciones respecto a tratamientos en COVID-19 tienen un marco temporal de formulación y una vigencia limitada, puesto que están en constante cambio debido a la incorporación de nueva evidencia científica. Las principales recomendaciones terapéuticas en estos momentos son:

- Algunos agentes de inmunoterapia pasiva (anticuerpos monoclonales y plasma de convaleciente) han mostrado efectividad frente al desarrollo de enfermedad clínica y empeoramiento respiratorio en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Sin embargo, existen limitaciones técnicas, económicas y logísticas que impiden que puedan recomendarse como práctica clínica habitual de forma generalizada en estos momentos.
- El uso de remdesivir en pacientes con neumonía COVID-19 en insuficiencia respiratoria y con necesidad de oxigenoterapia, en los primeros 7 días de enfermedad, parece disminuir la necesidad de ingreso en UCI y de ventilación mecánica invasiva. Su uso puede recomendarse en esta indicación, especialmente en combinación con baricitinib, cuando sea posible.
- Ningún otro fármaco antiviral ha mostrado efecto significativo sobre la evolución de la enfermedad COVID-19 hasta ahora. Es posible que la colchicina al inicio de la enfermedad



tenga un efecto beneficioso en esta progresión, aunque no se puede recomendar su uso generalizado en el momento actual.

- Actualmente no existe tratamiento que garantice que un paciente con neumonía COVID-19 no pueda desarrollar un síndrome hiperinflamatorio y/o distrés respiratorio grave.
- El tratamiento con corticoides sistémicos, ha demostrado ser útil en el tratamiento del paciente con COVID-19 hospitalizado en fase inflamatoria. Este tratamiento ha demostrado acortar la enfermedad clínica y el ingreso hospitalario, evitar la necesidad de ventilación mecánica invasiva, y disminuir mortalidad. Se recomienda fuertemente su uso en pacientes hospitalizados. Sin embargo, no se recomienda su uso en pacientes con COVID-19 manejados de forma ambulatoria, sin necesidad de suplementación con oxígeno.
- El tratamiento con tocilizumab (asociado a corticoides) administrado en pacientes críticos en el momento de ingreso en UCI, se ha asociado con menor tiempo de permanencia en cuidados intensivos y menor mortalidad. Algunos estudios han planteado que la aplicación previa del fármaco, durante el momento de máxima inflamación sistémica – guiado por parámetros de deterioro clínico, por valores de reactantes de fase aguda o por los niveles de IL-6 circulante – podría prevenir la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Se recomienda su uso según las condiciones expuestas.
- Otros fármacos inmunomoduladores con efecto sobre la IL-6, sobre JAK-2 o sobre IL-1, si bien podrían ser útiles en el control de la fase inflamatoria de la COVID-19, no han demostrado por el momento un efecto clínico significativo y/o resultados suficientemente robustos. Estos fármacos, pueden ser utilizados, aunque en la medida de lo posible bajo ensayos clínicos de calidad.
- El uso de heparina de bajo peso molecular durante la hospitalización, a dosis profiláctica en pacientes críticos y probablemente a dosis terapéutica en pacientes moderados y graves, ha demostrado disminuir tanto eventos tromboticos como la mortalidad en estos pacientes. Por tanto, se recomienda su uso generalizado, salvo contraindicación manifiesta.
- La utilización dirigida de fármacos antiagregantes (como el ácido acetil salicílico) no debe indicarse de rutina para pacientes con COVID-19; no obstante, no se recomienda su suspensión en pacientes con indicación previa por causas reconocidas.

- Los antibióticos pueden ser útiles en situaciones donde se sospeche sobreinfección pulmonar bacteriana, pero no deben indicarse de forma rutinaria. Específicamente, azitromicina no ha demostrado tener un efecto específico en la infección COVID-19.
  
- Los pacientes con enfermedad COVID-19 que tomen antihipertensivos del grupo IECA/ARA-II y que tomen hipolipemiantes del grupo de las estatinas, deben de continuar su tratamiento, salvo que exista contraindicación específica.
  
- Hasta el momento, no existe ninguna terapia efectiva en la fase posinflamatoria de la enfermedad que mitigue las posibles secuelas de la COVID-19.
  
- A pesar de que los tratamientos utilizados frente a COVID-19 han salvado muchas vidas, la búsqueda de agentes antivirales y fármacos eficaces frente a COVID-19 mediante el uso de nuevas tecnologías debe ser una prioridad sanitaria a nivel global.

## 12. Referencias

- 1 COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed 24 Mar 2021).
- 2 Legido-Quigley H, Mateos-García JT, Campos VR, *et al.* The resilience of the Spanish health system against the COVID-19 pandemic. *The Lancet Public Health* 2020;**5**:e251–2. doi:10.1016/S2468-2667(20)30060-8
- 3 Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 2020;**19**:149–50. doi:10.1038/d41573-020-00016-0
- 4 Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/> (accessed 13 Mar 2021).
- 5 Ministerio de Sanidad. Manejo en atención primaria y domiciliaria del COVID 19. 2020.
- 6 Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. 2020.
- 7 Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2020;**39**:405–7. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
- 8 García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol* 2020;**11**. doi:10.3389/fimmu.2020.01441
- 9 Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nature Metabolism* 2020;**2**:572–85. doi:10.1038/s42255-020-0237-2
- 10 Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;**383**:1757–66. doi:10.1056/NEJMcp2009249
- 11 National Institute of Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. *NICE guideline* 2020;;35.
- 12 Casadevall A, Pirofski L, Joyner MJ. *The principles of antibody therapy for infectious diseases with relevance for COVID-19*. 2021.
- 13 Xie B, Zhang J, Li Y, *et al.* COVID-19: Imbalanced Immune Responses and Potential Immunotherapies. *Frontiers in Immunology* 2021;**11**.
- 14 Romero C. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in healthy donor plasma pools and IVIG products. *Lancet Infect Dis* 2021;**Feb 16**;S1473-3099(21)00059-1.
- 15 Scwab I. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nature Reviews Immunology* 2013;**Mar**;13(3):176-89.
- 16 Cao W, Liu X, Bai T, *et al.* High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020;**7**.

- 17 Xie Y, Cao S, Dong H, *et al.* Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *Journal of Infection* 2020;**81**:318–56.
- 18 Herth FJ. Use of Intravenous Immunoglobulin (Prevagen or Octagam) for the Treatment of COVID-19: Retrospective Case Series. *Respiration* 2020;**99**:1145–53.
- 19 Tabarsi P. Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial. *International Immunopharmacology* 2021;**90**:107205.
- 20 Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, *et al.* Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfusion Clinique Biol J Soc francaise Transfusion Sanguine* 2016;**23**:39–44.
- 21 Iwasaki A. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nature Reviews Immunology* 2020.
- 22 Crowe JE, Firestone CY, Murphy BR. Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *Journal of Immunology* 2001;**167**:3910–8.
- 23 Aviani JK. Current views on the potentials of convalescent plasma therapy (CPT) as Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment: A systematic review and meta-analysis based on recent studies and previous respiratory pandemics. *Rev Med Virol* Published Online First: 23 February 2021. doi:10.1002/rmv.2225.
- 24 Klassen SA. The Effect of Convalescent Plasma Therapy on COVID-19 Patient Mortality. *Systematic Review and Meta-analysis medRxiv* Published Online First: February 2021. doi:10.1101/2020.07.29.20162917;
- 25 Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, *et al.* A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;**384**:619–29. doi:10.1056/NEJMoa2031304
- 26 Agarwal A. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). 2020. *BMJ* 2020;**371**:m3939.
- 27 COVID-19 Views - ClinicalTrials.gov. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/covid\\_view](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/covid_view) (accessed 18 Mar 2021).
- 28 Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, *et al.* Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Published Online First: 10 July 2020. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub2
- 29 Huo J, Zhao Y, Ren J, *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 by destruction of the prefusion spike. *Cell Host Microbe* 2020;**28**:2.
- 30 Hansen J. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science* 2020;**369**:1010–4.

- 31 Ko SY, Pegu A, Rudicell RS, *et al.* Enhanced neonatal Fc receptor function improves protection against primate SHIV infection. *Nature* 2014;**514**.
- 32 Hessel AJ, Hangartner L, Hunter M, *et al.* Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. *Nature* 2007;**449**.
- 33 Wang C, Li W, Drabek D, *et al.* A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications* 2020;**11**.
- 34 Lv Z, Deng YQ, Ye Q, *et al.* Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody. *Science* 2020;**369**.
- 35 Wrapp D, De Vlieger D, Corbett KS, *et al.* Structural basis for potent neutralization of betacoronaviruses by single-domain Camelid antibodies. *Cell* 2020;**181**:1004–15.
- 36 Ju B, Zhang Q, Ge J, *et al.* Potent human neutralizing antibodies elicited by SARSCoV-2 infection. *Nature* 2020;**584**:115–9.
- 37 Shi R, Shan C, Duan X, *et al.* A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. *Nature* 2020;**26**:1422–7.
- 38 Yuan M, Wu NC, Zhu X, *et al.* A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* 2020;**368**.
- 39 Zhao J, Yuan Q, Wang H, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 2020;**71**.
- 40 Cao, Yang. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell* 2020;**182**:73–84.
- 41 Chi X, Yan R, Zhang J, *et al.* A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. *Science* 2020;**369**:650–5. doi:10.1126/science.abc6952
- 42 Rogers TF. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science* 2020;**369**:956–63.
- 43 Antibody C. COVID-19 Antibody Therapeutics Tracker. Chinese Antibody Society. <https://chineseantibody.org/covid-19-track/> (accessed 18 Mar 2021).
- 44 Chen P, Nirula A, Heller B, *et al.* SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;**384**:229–37. doi:10.1056/NEJMoa2029849
- 45 ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;**384**:905–14. doi:10.1056/NEJMoa2033130
- 46 Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, *et al.* REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;**384**:238–51. doi:10.1056/NEJMoa2035002
- 47 Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, *et al.* The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2021;:2021.03.09.434607. doi:10.1101/2021.03.09.434607

- 48 Hu B, Guo H, Zhou P, *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology* 2021;**19**:141–54. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
- 49 Boriskin YS, Leneva I, Pécheur E-I, *et al.* Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Current medicinal chemistry* Published Online First: 2008. doi:10.2174/092986708784049658
- 50 Li Y, Xie Z, Lin W, *et al.* Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med* 2020;**1**:105-113 4,. doi:10.1016/j.medj.2020.04.001.
- 51 Chen C, Zhang Y, Huang J, *et al.* Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. 2020. doi:10.1101/2020.03.17.20037432
- 52 Lian N, Xie H, Lin S, *et al.* Umifenovir Treatment Is Not Associated with Improved Outcomes in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2020;**26**:917-921,. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.026.
- 53 The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;**383**:2030-2040,. doi:10.1056/NEJMoa2022926.
- 54 WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* 2021;**384**:497–511. doi:10.1056/NEJMoa2023184
- 55 Bignardi PR, Vengrus CS, Aquino BM, *et al.* Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Pathog Glob Health* 2021;**1**:1-12,. doi:10.1080/20477724.2021.1884807.
- 56 Zhou N, Pan T, Zhang J, *et al.* Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV. *J Biol Chem* 2016;**291**:9218-9232,. doi:10.1074/jbc.M116.716100.
- 57 Zhang J, Ma X, Yu F, *et al.* Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020;**2020.02.05.935387**. doi:10.1101/2020.02.05.935387
- 58 Ceccarelli G, Alessandri F, Oliva A, *et al.* The Role of Teicoplanin in the Treatment of SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Study in Critically Ill COVID-19 Patients (Tei-COVID Study. *J Med Virol* doi:10.1002/jmv.26925.
- 59 Walkey AJ, Wiener RS. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. *Chest* 2012;**141**:1153–9. doi:10.1378/chest.11-1908
- 60 Gyselinck I, Janssens W, Verhamme P, *et al.* Rationale for Azithromycin in COVID-19: An Overview of Existing Evidence. *BMJ Open Respir Res* 2021;**8**. doi:10.1136/bmjresp-2020-000806.
- 61 Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, *et al.* Azithromycin in Addition to Standard of Care versus Standard of Care Alone in the Treatment of Patients Admitted to the Hospital

- with Severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): A Randomised Clinical Trial. *Lancet Lond Engl* 2020;**396**:959-967,. doi:10.1016/S0140-6736(20)31862-6.
- 62 Abaleke E, Abbas M, Abbasi S, *et al.* Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2021;**397**:605–12. doi:10.1016/S0140-6736(21)00149-5
- 63 Shamsi A, Mohammad T, Anwar S, *et al.* Potential drug targets of SARS-CoV-2: From genomics to therapeutics. *Int J Biol Macromol* 2021;**177**:1–9. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.02.071
- 64 Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy: Current Drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2014;**28**:371–402. doi:10.1016/j.idc.2014.06.001
- 65 Cao B, Wang Y, Wen D, *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;**382**:1787–99. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- 66 Horby PW, Mafham M, Bell JL, *et al.* Lopinavir–Ritonavir in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled. *Open-Label, Platform Trial The Lancet* 2020;**396**:1345-1352,. doi:10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
- 67 Jockusch S, Tao C, Li X, *et al.* Triphosphates of the Two Components in DESCOVY and TRUVADA are Inhibitors of the SARS-CoV-2 Polymerase. *bioRxiv* 2020;:2020.04.03.022939. doi:10.1101/2020.04.03.022939
- 68 Del Amo J, Polo R, Moreno S, *et al.* Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy : A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;**173**:536–41. doi:10.7326/M20-3689
- 69 Arribas JR, Borobia AM. panCOVID. panCOVID. 2020.<https://pancovidtrial.net/> (accessed 16 May 2021).
- 70 Lamb YN. Remdesivir: First Approval. *Drugs* 2020;**80**:1355–63. doi:10.1007/s40265-020-01378-w
- 71 Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, *et al.* Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;**9**. doi:10.1126/scitranslmed.aal3653
- 72 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19. Final Report. *New England Journal of Medicine* 2020;**383**:1813-1826,. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
- 73 Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;**324**:1048-1057,. doi:10.1001/jama.2020.16349.
- 74 Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;**383**:1827-1837,. doi:10.1056/NEJMoa2015301.

- 75 Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;**384**:795–807. doi:10.1056/NEJMoa2031994
- 76 Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, *et al.* Efficacy of Favipiravir in COVID-19 Treatment: A Multi-Center Randomized Study. *Arch Virol* 2021;**1-6**,. doi:10.1007/s00705-021-04956-9.
- 77 Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, *et al.* Favipiravir versus Other Antiviral or Standard of Care for COVID-19 Treatment: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *Virology* 2020;**17**:141,. doi:10.1186/s12985-020-01412-z.
- 78 Habib AMG, Ali MAE, Zouaoui BR, *et al.* Clinical Outcomes among Hospital Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection. *BMC Infect Dis* 2019;**19**:870,. doi:10.1186/s12879-019-4555-5.
- 79 Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, *et al.* Clinical Progression and Viral Load in a Community Outbreak of Coronavirus-Associated SARS Pneumonia: A Prospective Study. *The Lancet* 2003;**361**:1767-1772,. doi:10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
- 80 Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, *et al.* Triple Combination of Interferon Beta-1b, Lopinavir–Ritonavir, and Ribavirin in the Treatment of Patients Admitted to Hospital with COVID-19: An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet* 2020;**395**:1695-1704,. doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
- 81 Spicka I, Ocio EM, Oakervee HE, *et al.* Randomized phase III study (ADMYRE) of plitidepsin in combination with dexamethasone vs. dexamethasone alone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol* 2019;**98**:2139–50. doi:10.1007/s00277-019-03739-2
- 82 Reuschl A-K, Thorne L, Zuliani Alvarez L, *et al.* Host-Directed Therapies against Early-Lineage SARS-CoV-2 Retain Efficacy against B.1.1.7 Variant. *BioRxiv Prepr Serv Biol* Published Online First: 2021. doi:10.1101/2021.01.24.427991.
- 83 White KM, Rosales R, Yildiz S, *et al.* Plitidepsin Has Potent Preclinical Efficacy against SARS-CoV-2 by Targeting the Host Protein EEF1A. *Science* 2021;**371**:926-931,. doi:10.1126/science.abf4058.
- 84 Martin AJ, Jans DA. Antivirals that target the host IMP $\alpha$ / $\beta$ 1-virus interface. *Biochem Soc Trans* 2021;**49**:281–95. doi:10.1042/BST20200568
- 85 Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, *et al.* Ivermectin is a specific inhibitor of importin  $\alpha$ / $\beta$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J* 2012;**443**:851–6. doi:10.1042/BJ20120150
- 86 Caly L, Druce JD, Catton MG, *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020;**178**:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
- 87 Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, *et al.* Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* 2021;**159**:85–92. doi:10.1016/j.chest.2020.10.009



- 88 Ahmed S, Karim MM, Ross AG, *et al.* A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* 2021;**103**:214–6. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.191
- 89 E L-M, P L, Ic H, *et al.* Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* Published Online First: 3 April 2021. doi:10.1001/jama.2021.3071
- 90 Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 2004;**202**:8–32. doi:10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x
- 91 Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, *et al.* SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* 2020;**181**:1016-1035 19,. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035.
- 92 Blume C, Jackson CL, Spalluto CM, *et al.* A Novel ACE2 Isoform Is Expressed in Human Respiratory Epithelia and Is Upregulated in Response to Interferons and RNA Respiratory Virus Infection. *Nat Genet* 2021;**53**:205-214,. doi:10.1038/s41588-020-00759-x.
- 93 Meng Z, Wang T, Chen L, *et al.* An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 in medical staff in an epidemic area. *medRxiv* 2020;:2020.04.11.20061473. doi:10.1101/2020.04.11.20061473
- 94 Wang N, Zhan Y, Zhu L, *et al.* Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe* 2020;**28**:455-464 2,. doi:10.1016/j.chom.2020.07.005.
- 95 Zhou Q, Chen V, Shannon CP, *et al.* Interferon-A2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol* 2020;**11**. doi:10.3389/fimmu.2020.01061.
- 96 Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, *et al.* A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon  $\beta$ -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;**64**. doi:10.1128/AAC.01061-20.
- 97 Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, *et al.* Interferon  $\beta$ -1b in Treatment of Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Int Immunopharmacol* 2020;**88**, **106903**. doi:10.1016/j.intimp.2020.106903.
- 98 Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, *et al.* Safety and Efficacy of Inhaled Nebulised Interferon Beta-1a (SNG001) for Treatment of SARS-CoV-2 Infection: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Respir Med* 2021;**9**:196-206,. doi:10.1016/S2213-2600(20)30511-7.
- 99 Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a 'Cytokine Storm' Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020;**180**:1152–4. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3313
- 100 Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine* 2020;**383**:2255–73. doi:10.1056/NEJMra2026131
- 101 Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. *JAMA* 2020;**324**:1292. doi:10.1001/jama.2020.16747

- 102 Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, *et al.* Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 1995;**270**:286–90. doi:10.1126/science.270.5234.286
- 103 The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;**384**:693–704. doi:10.1056/NEJMoa2021436
- 104 WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, *et al.* Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;**324**:1330–41. doi:10.1001/jama.2020.17023
- 105 Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, *et al.* Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020;**56**. doi:10.1183/13993003.02808-2020
- 106 Wang Y, Jiang W, He Q, *et al.* A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther* 2020;**5**:57. doi:10.1038/s41392-020-0158-2
- 107 Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, *et al.* Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* 2020;**324**:1330. doi:10.1001/jama.2020.17023
- 108 van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, *et al.* Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Critical Care* 2020;**24**:696. doi:10.1186/s13054-020-03400-9
- 109 Nishimoto N. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;**18**:277–81. doi:10.1097/01.bor.0000218949.19860.d1
- 110 Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016;**8**:959–70. doi:10.2217/imt-2016-0020
- 111 Maude SL, Barrett D, Teachey DT, *et al.* Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J* 2014;**20**:119–22. doi:10.1097/PPO.0000000000000035
- 112 Huang K-J, Su I-J, Theron M, *et al.* An interferon- $\gamma$ -related cytokine storm in SARS patients. *Journal of Medical Virology* 2005;**75**:185–94. doi:https://doi.org/10.1002/jmv.20255
- 113 Rosas IO, Bräu N, Waters M, *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* Published Online First: 25 February 2021. doi:10.1056/NEJMoa2028700
- 114 Khan FA, Stewart I, Fabbri L, *et al.* Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax* Published Online First: 12 February 2021. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215266

- 115 Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;**27**:215–27. doi:10.1016/j.cmi.2020.10.036
- 116 REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* Published Online First: 25 February 2021. doi:10.1056/NEJMoa2100433
- 117 The RECOVERY Collaborative Group PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021;:2021.02.11.21249258. doi:10.1101/2021.02.11.21249258
- 118 Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, *et al.* IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2021;**147**:72-80.e8. doi:10.1016/j.jaci.2020.09.018
- 119 Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, *et al.* Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* 2021;**27**:238–43. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.021
- 120 Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, *et al.* Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* 2020;**2**:e474–84. doi:10.1016/S2665-9913(20)30173-9
- 121 Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, *et al.* Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:333–40. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206478
- 122 Richardson P, Griffin I, Tucker C, *et al.* Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;**395**:e30–1. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4
- 123 Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19. FDA. 2020.<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19> (accessed 16 May 2021).
- 124 Cao Y, Wei J, Zou L, *et al.* Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020;**146**:137-146.e3. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.019
- 125 Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, *et al.* Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2020;**40**:843–56. doi:<https://doi.org/10.1002/phar.2438>
- 126 King A, Vail A, O’Leary C, *et al.* Anakinra in COVID-19: important considerations for clinical trials. *The Lancet Rheumatology* 2020;**2**:e379–81. doi:10.1016/S2665-9913(20)30160-0
- 127 Pasin L, Cavalli G, Navalesi P, *et al.* Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med* Published Online First: 5 February 2021. doi:10.1016/j.ejim.2021.01.016

- 128 University Hospital, Tours. Efficacy and Safety of ANakinra During Adult " COVID-19 " With Aggravating Respiratory Symptoms: a Multicenter Open-label Controlled Randomized Trial. *clinicaltrials.gov* 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04364009> (accessed 17 Mar 2021).
- 129 Borel JF, Feurer C, Magnée C, *et al.* Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology* 1977;**32**:1017–25.
- 130 Calne RY, White DJ, Thiru S, *et al.* Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;**2**:1323–7. doi:10.1016/s0140-6736(78)91970-0
- 131 Tanaka Y, Sato Y, Sasaki T. Suppression of coronavirus replication by cyclophilin inhibitors. *Viruses* 2013;**5**:1250–60. doi:10.3390/v5051250
- 132 Guisado-Vasco P, Valderas-Ortega S, Carralón-González MM, *et al.* Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort). *EClinicalMedicine* 2020;**28**:100591. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100591
- 133 Galvez-Romero JL, Palmeros-Rojas O, Real-Ramírez FA, *et al.* Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease. A pilot study. *J Intern Med* Published Online First: 3 December 2020. doi:10.1111/joim.13223
- 134 Diurno F, Numis FG, Porta G, *et al.* Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;**24**:4040–7. doi:10.26355/eurrev\_202004\_20875
- 135 Kulkarni S, Fisk M, Kostapanos M, *et al.* Repurposed immunomodulatory drugs for Covid-19 in pre-ICu patients - multi-Arm Therapeutic study in pre-ICu patients admitted with Covid-19 - Repurposed Drugs (TACTIC-R): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020;**21**:626. doi:10.1186/s13063-020-04535-4
- 136 Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2015;**45**:341–50. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
- 137 Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, *et al.* Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine* 2020;**383**:1838–47. doi:10.1056/NEJMoa2021372
- 138 Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, *et al.* Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;**3**:e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
- 139 Hariyanto TI, Halim DA, Jodhinata C, *et al.* Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* Published Online First: 2021. doi:10.1111/1440-1681.13488

- 140 Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, *et al.* Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv* 2021;:2021.01.26.21250494. doi:10.1101/2021.01.26.21250494
- 141 Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;**382**:1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 142 Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;**383**:120–8. doi:10.1056/NEJMoa2015432
- 143 Merrill JT, Erkan D, Winakur J, *et al.* Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nature Reviews Rheumatology* 2020;**16**:581–9. doi:10.1038/s41584-020-0474-5
- 144 Liu Peter P., Blet Alice, Smyth David, *et al.* The Science Underlying COVID-19. *Circulation* 2020;**142**:68–78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- 145 Levi M, Thachil J, Iba T, *et al.* Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;**7**:e438–40. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
- 146 Paranjpe I, Fuster V, Lala A, *et al.* Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:122–4. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001
- 147 Tang N, Bai H, Chen X, *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1094–9. doi:10.1111/jth.14817
- 148 Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2950–73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
- 149 National Heart, Lung, and Blood Institute. ATTACC, ACTIV-4a & REMAP-CAP multiplatform RCT: Results of interim analysis. 2021. <https://nhlbi-connects.org/documents/mpRCT%20Interim%20Presentation.pdf>
- 150 REMAP-CAP T, ACTIV-4a, ATTACC, *et al.* Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *medRxiv* 2021;:2021.03.10.21252749. doi:10.1101/2021.03.10.21252749
- 151 INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, *et al.* Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* Published Online First: 18 March 2021. doi:10.1001/jama.2021.4152
- 152 Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, *et al.* Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood* 2020;**136**:1347–50. doi:10.1182/blood.2020008086

- 153 University of Liverpool. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 immune therapies. 2021. <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources> (accessed 19 Mar 2021).
- 154 Sciruba FC. COVID-19 Outpatient Thrombosis Prevention Trial: A Multi-center Adaptive Randomized Placebo-controlled Platform Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Anti-thrombotic Strategies in COVID-19 Adults Not Requiring Hospitalization at Time of Diagnosis. *clinicaltrials.gov* 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04498273> (accessed 18 Mar 2021).
- 155 Tomas Ortel. COVID-19 Post-hospital Thrombosis Prevention Trial: An Adaptive, Multicenter, Prospective, Randomized Platform Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Antithrombotic Strategies in Patients With COVID-19 Following Hospital Discharge. *clinicaltrials.gov* 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04650087> (accessed 18 Mar 2021).
- 156 Wang L, Li H, Gu X, *et al.* Effect of Antiplatelet Therapy on Acute Respiratory Distress Syndrome and Mortality in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;**11**:e0154754. doi:10.1371/journal.pone.0154754
- 157 Yadav H, Kor DJ. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;**309**:L915-923. doi:10.1152/ajplung.00266.2015
- 158 Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *Am J Cardiol* 2021;**142**:158–9. doi:10.1016/j.amjcard.2020.12.073
- 159 Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;**579**:270–3. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
- 160 Chen JS, Alfajaro MM, Wei J, *et al.* Cyclooxygenase-2 is induced by SARS-CoV-2 infection but does not affect viral entry or replication. *bioRxiv* Published Online First: 25 September 2020. doi:10.1101/2020.09.24.312769
- 161 Rinott E, Kozer E, Shapira Y, *et al.* Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020;**26**:1259.e5-1259.e7. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.003
- 162 Tadic M, Saeed S, Grassi G, *et al.* Hypertension and COVID-19: Ongoing Controversies. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**. doi:10.3389/fcvm.2021.639222
- 163 Ferrario Carlos M., Jessup Jewell, Chappell Mark C., *et al.* Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation* 2005;**111**:2605–10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
- 164 Guo T, Fan Y, Chen M, *et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;**5**:811–8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
- 165 Mancía G, Rea F, Ludergnani M, *et al.* Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;**382**:2431–40. doi:10.1056/NEJMoa2006923

- 166 Bavishi C, Whelton PK, Mancia G, *et al.* Renin–angiotensin-system inhibitors and all-cause mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Hypertension* 2021;**39**:784–94. doi:10.1097/HJH.0000000000002784
- 167 Ren L, Yu S, Xu W, *et al.* Lack of association of antihypertensive drugs with the risk and severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Cardiol* Published Online First: 2 November 2020. doi:10.1016/j.jjcc.2020.10.015
- 168 Lee KCH, Sewa DW, Phua GC. Potential role of statins in COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;**96**:615–7. doi:10.1016/j.ijid.2020.05.115
- 169 Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol* 2020;**134**:153–5. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.004
- 170 Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X, *et al.* In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab* 2020;**32**:176-187.e4. doi:10.1016/j.cmet.2020.06.015
- 171 Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ, *et al.* Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Nature Communications* 2021;**12**:1325. doi:10.1038/s41467-021-21553-1
- 172 Hariyanto TI, Kurniawan A. Statin therapy did not improve the in-hospital outcome of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr* 2020;**14**:1613–5. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.023
- 173 Butt JH, Gerds TA, Schou M, *et al.* Association between statin use and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2020;**10**:e044421. doi:10.1136/bmjopen-2020-044421
- 174 Lansbury L, Lim B, Baskaran V, *et al.* Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;**81**:266–75. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.046
- 175 Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;**383**:2041–52. doi:10.1056/NEJMoa2019014
- 176 Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020\_166. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;**202**:105719. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105719
- 177 Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, *et al.* Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;**203**:105751. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105751
- 178 Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, *et al.* Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;**325**:1053–60. doi:10.1001/jama.2020.26848

- 179 Konermann S, Lotfy P, Brideau NJ, *et al.* Transcriptome Engineering with RNA-Targeting Type VI-D CRISPR Effectors. *Cell* 2018;**173**:665-676.e14. doi:10.1016/j.cell.2018.02.033
- 180 Kushawah G, Hernandez-Huertas L, Prado JA-N del, *et al.* CRISPR-Cas13d Induces Efficient mRNA Knockdown in Animal Embryos. *Developmental Cell* 2020;**54**:805-817.e7. doi:10.1016/j.devcel.2020.07.013
- 181 Nguyen TM, Zhang Y, Pandolfi PP. Virus against virus: a potential treatment for 2019-nCov (SARS-CoV-2) and other RNA viruses. *Cell Res* 2020;**30**:189–90. doi:10.1038/s41422-020-0290-0
- 182 Abbott TR, Dhamdhare G, Liu Y, *et al.* Development of CRISPR as an Antiviral Strategy to Combat SARS-CoV-2 and Influenza. *Cell* 2020;**181**:865-876.e12. doi:10.1016/j.cell.2020.04.020
- 183 Blanchard EL, Vanover D, Bawage SS, *et al.* Treatment of influenza and SARS-CoV-2 infections via mRNA-encoded Cas13a in rodents. *Nature Biotechnology* Published Online First: 1 January 2021. doi:10.1038/s41587-021-00822-w
- 184 Dittmar M, Lee JS, Whig K, *et al.* Drug repurposing screens reveal cell-type-specific entry pathways and FDA-approved drugs active against SARS-Cov-2. *Cell Reports* 2021;**35**:108959. doi:10.1016/j.celrep.2021.108959
- 185 Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020;**583**:459–68. doi:10.1038/s41586-020-2286-9
- 186 Ostaszewski M, Mazein A, Gillespie ME, *et al.* COVID-19 Disease Map, building a computational repository of SARS-CoV-2 virus-host interaction mechanisms. *Sci Data* 2020;**7**:136. doi:10.1038/s41597-020-0477-8
- 187 Molina M. Phase-II Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Pirfenidone Compared to Placebo in Post-COVID19 Pulmonary Fibrosis. clinicaltrials.gov 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04607928> (accessed 13 May 2021).



## Anexos

### Anexo 1: Principales fármacos de inmunoterapia pasiva en COVID-19

Número	Título	Intervenciones	Sponsor/Colaboradores	Fase
NCT04700163	RU Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) mAbs in Healthy Volunteers	C144-1S and C-135-1S	Rockefeller University	
NCT04691180	A Phase 1 Study of Human Monoclonal Antibodies, BRII-196 and BRII-198	BRII-196 and BRII-198/Placebo	Bri Biosciences Limited   TSB Therapeutics (Beijing) CO.LTD	
NCT04644120	Study to Assess Adverse Events and How Intravenous (IV) ABBV-47D11 Moves Through the Body of Adult Participants Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	ABBV-47D11/Placebo	AbbVie	
NCT04592549	This is a Phase 1 Clinical Trial to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of ADM03820, a Monoclonal Antibody Cocktail Being Tested for the Treatment and Prevention of COVID-19	ADM03820/Placebo	Ology Bioservices   Enabling Biotechnologies (EB)	
NCT04590430	Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of HFB30132A Against COVID-19 in Healthy Adults	HFB30132A/Placebo	HIFIBIO Therapeutics	
NCT04561076	Evaluate Safety and Pharmacokinetics of HLX70 in Healthy Adult Volunteers	HLX70/Placebo	Hengxin Biotech Inc   Sanyou Biopharmaceuticals   Shanghai Co., Ltd   Shanghai Zi Bio-Tech Co., Ltd	Fase 1
NCT04519437	Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Repeated Subcutaneous Doses of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies (REGN10933+REGN10987) in Adult Volunteers as Related to COVID-19	REGN10933+REGN10987/Placebo	Regeneron Pharmaceuticals	
NCT04483375	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SCTA01, an Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibody, in Healthy Chinese Subjects	SCTA01/Placebo	SinoCelltech Ltd.	
NCT04479644	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Human Monoclonal Antibody BRII-198	BRII-198/Placebo	Bri Biosciences Limited   TSB Therapeutics (Beijing) CO.LTD	
NCT04479631	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Human Monoclonal Antibody BRII-196	BRII-196/Placebo	Bri Biosciences Limited   TSB Therapeutics (Beijing) CO.LTD	
NCT04441918	Tolerability, Safety, Pharmacokinetic Profile and Immunogenicity of a Recombinant Humanized Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibody (JS016) for Injection in Chinese Health Subjects	JS016	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.	
NCT04429529	Safety of TY027, a Treatment for COVID-19, in Humans	TY027/NaCl 0.9%	Tychan Pre Ltd.	
NCT04738175	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of STI-2020 (COVI-AMG) to Treat COVID-19	COVI-AMG/Placebo	Sorrento Therapeutics, Inc.	
NCT04631705	COVID-19 - Administration of the SARS-CoV-2-Neutralizing Monoclonal Antibody DZF-10c (Inhalation)	DZF-10c (Grupos 1A-2D)/NaCl 0.9% (Grupo 2D)	University of Cologne   The Clinical Trials Centre Cologne   Boehringer Ingelheim	Fase 1   Fase 2
NCT04631666	COVID-19 - Administration of the SARS-CoV-2-Neutralizing Monoclonal Antibody DZF-10c (Infusion)	DZF-10c (Grupos 1A-2D)/NaCl 0.9% (Grupo 2D)	University of Cologne   Boehringer Ingelheim	
NCT04426695	Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for Hospitalized Adult Patients With COVID-19	REGN10933+REGN10987/Placebo	Regeneron Pharmaceuticals	
NCT04787211	A Phase 2 Study of Human Monoclonal Antibodies, BRII-196 and BRII-198	BRII-196 + BRII-198/Placebo	Bri Biosciences Limited   TSB Therapeutics (Beijing) CO.LTD	
NCT04771351	Study to Evaluate a Single Dose of STI-2020 (COVI-AMG) in Hospitalized Adults With COVID-19	COVI-AMG/Placebo	Sorrento Therapeutics, Inc.	Fase 2
NCT04770467	A Safety and Efficacy Study of Human Monoclonal Antibodies, BRII-196 and BRII-198 for the Treatment of Patients With COVID-19	BRII-196 + BRII-198/Placebo	Bri Biosciences, Inc.   Bri Biosciences Limited	
NCT04734860	Study to Evaluate a Single Dose of STI-2020 (COVI-AMG, c) in Adults With Mild COVID-19 Symptoms	COVI-AMG/Placebo	Sorrento Therapeutics, Inc.	

Tabla 1. Ensayos clínicos actualmente en marcha para evaluar la seguridad y eficacia de mAbs en el tratamiento de la COVID-19 (fuente: <https://www.clinicaltrials.gov/>)

Número	Título	Intervenciones	Sponsor/Colaboradores	Fase
NCT04427501	A Study of LY3819253 (LY-CoV555; Bamlanivimab) and LY3832479 (LY-CoV016; Etesivimab) in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness	LY3819253 (Bamlanivimab)+LY3832479(Etesivimab)/Placebo	Arizona Clin Trials-Mesa, Mesa, Arizona, United States   Perseverance Research Center, Scottsdale, Arizona, United States   CRI of Arizona, LLC, Sun City West, Arizona, United States   Fiel Family Medicine, Tempe, Arizona, United States   Orange Grove Banner Clinic, Tucson, Arizona, United States, otros	Fase2/Fase3
NCT04709328	To Evaluate SCTA01 Treatment of High-risk Outpatients With COVID-19	SCTA01/Placebo	Sinocelltech Ltd.	
NCT04683328	The Safety and Efficacy of SCTA01 Against COVID-19 in Patients Admitted to High Dependence or Intensive Care	SCTA01/Placebo	Sinocelltech Ltd.	
NCT04644185	The Efficacy and Safety of SCTA01 in Hospitalized Patients With Severe COVID-19	SCTA01/Placebo	Sinocelltech Ltd.	
NCT04545060	VIR-7831 for the Early Treatment of COVID-19 in Outpatients	VIR-7831/Placebo	Vir Biotechnology, Inc.   GlaxoSmithKline	
NCT04425629	Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Ambulatory Adult and Pediatric Patients With COVID-19	REGN10933+REGN10987/Placebo	Regeneron Pharmaceuticals	
NCT04649515	Efficacy and Safety of TY027, a Treatment for COVID-19, in Humans	TY027 / NaCl 0.9%	Tychan Pte Ltd.	
NCT04625972	Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Post- Exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults	AZD7442/Placebo	AstraZeneca   QuintilesIMS	
NCT04625725	Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult.	AZD7442/Placebo	AstraZeneca   QuintilesIMS	Fase 3
NCT04452318	COVID-19 Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults and Adolescents Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay	REGN10933+REGN10987/Placebo	Regeneron Pharmaceuticals	
NCT04497987	A Study of LY3819253 (LY-CoV555; Bamlanivimab) and LY3832479 (LY-CoV016; Etesivimab) in Preventing SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Nursing Home Residents and Staff	LY3819253 (Bamlanivimab)+LY3832479(Etesivimab)/Placebo	Unv of AL Sch of Med Div of Infectious Diseases, Birmingham, Alabama, United States, otros	
NCT04796402	A Study to Assess if a Medicine Called Bamlanivimab is Safe and Effective in Reducing Hospitalization Due to COVID-19	Bamlanivimab/Tratamiento estándar	Fraser Health   Fraser Health Authority Department of Evaluation and Research Services   Surrey Memorial Hospital Foundation   University of British Columbia   Centre for Health Evaluation and Outcome Sciences   BC Support Unit   Abcelera   Surrey Memorial Hospital Clinical Research Unit	Fase 4
NCT04748588	Treatment of Nosocomial COVID-19	Bamlanivimab	University of Calgary   Sunnybrook Research Institute	
NCT04780321	JS016 (Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibody) With Mild and Moderate COVID-19 or SARS-CoV-2 Asymptomatic Infection Subjects	JS016 (25 mg/kg)		

Tabla 1 (Cont.). Ensayos clínicos actualmente en marcha para evaluar la seguridad y eficacia de mAb en el tratamiento de la COVID-19 (fuente: <https://www.clinicaltrials.gov>)