

Terapéutica de la COVID-19 basada en la estructura del SARS-CoV-2 COVID-19 therapeutics based on the structure of SARS-CoV-2

^IDra. Sonia Noemí González Benítez 

^{II}Dra. Gisela Eduarda Fera Díaz 

^{III}Dr. Alexander Expósito Lara 

^{IV}Dr. Pedro Enrique Miguel Soca 

^IEspecialista de I grado en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador. Correo electrónico: sonygb2014@gmail.com

^{II}Especialista de I grado en Medicina General Integral. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador. Correo electrónico: gferiadiaz@gmail.com

^{III}Especialista en Medicina Crítica y Emergencias. Máster en Urgencias Médicas. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador. Correo electrónico: expositolaraalexander@yahoo.com

^{IV}Especialista de II grado en Bioquímica Clínica. Profesor e Investigador Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba. Correo electrónico: socahlg@infomed.sld.cu

Autor para la correspondencia. Dr. Pedro Enrique Miguel Soca.  Correo electrónico: socahlg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción:

El conocimiento de la estructura y la biología molecular del SARS-CoV-2, es importante para el diseño y la aplicación de fármacos contra la COVID-19.

Objetivo:

Describir la terapéutica de la COVID-19, basada en la estructura del SARS-CoV-2.

Métodos:

Se realizó una revisión integradora, no sistemática con los descriptores de DeCS en Google Académico, The Lancet, PubMed Central y SciELO, de artículos en español e inglés, publicados en 2020 y 2021.

Conclusiones:

Entre los fármacos contra la COVID-19, basados en la estructura del SARS-CoV-2, se encuentran anticuerpos monoclonales, inhibidores de la fusión de proteasa y de la replicación viral y, las vacunas. Los principales anticuerpos empleados son: bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab y meplazumab; entre los inhibidores: remdesivir, favipiravir, lopinavir, umifenovir, camastat y péptidos (EK1, EK1C4 y HD5). Las plataformas vacunales emplean subunidades proteicas, partículas semejantes a virus, vectores virales,

ácidos nucleicos y virus inactivados o atenuados.

Palabras clave: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, proteína S, vacunas, terapéutica

Descriptores: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; proteína S; vacunas; terapéutica

ABSTRACT

Introduction:

Knowledge of the structure and the molecular biology of SARS-CoV-2, is important for the design and application of medications against COVID-19.

Objective:

To describe the therapeutics of COVID-19, based on the structure of SARS-CoV-2

Methods:

An integrated, non-systematic revision, with the descriptors from DeCS Google Scholar, The Lancet, PubMed Central and SciELO, was performed using articles in Spanish and English, published in 2020 and 2021.

Conclusions:

Among the medications for COVID-19, based on the structure of SARS-CoV-2, there are monoclonal antibodies, inhibitors of the fusion of protease, the viral replication and vaccines. The main used antibodies are: bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab and meplazumab; among the inhibitors: remdesivir, favipiravir, lopinavir, umifenovir, camastat and péptids (EK1, EK1C4 y HD5). The vaccine platforms use protein sub-units, which are particles similar to a virus, viral vectors, nucleic acids and inactive or attenuated virus.

Key words: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, S protein S, vaccines, therapeutics

Descriptors: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; protein S; vaccines; therapeutics

Historial del trabajo

Recibido:12/10/2021

Aprobado:02/02/2022

Publicado:21/06/2022

INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad por coronavirus, COVID-19, surgida en Wuhan, China, a finales del 2019, se ha expandido por todo el mundo, produce graves daños sociales y económicos.⁽¹⁾ Hasta el 30 septiembre 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS), había reportado 233 136 147 casos confirmados y 4 771 408 fallecidos por esta.⁽²⁾

El SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, es menos mortal que el SARS-CoV, se transmite con más facilidad y rapidez, el largo periodo de incubación y los síntomas inexistentes o moderados dificultan el diagnóstico y control de la infección.⁽³⁾

El SARS-CoV-2, con su genoma de ácido ribonucleico de cadena simple, agrupa proteínas estructurales y no estructurales. Dentro de las proteínas estructurales, la proteína S o espiga o espícula (*spike*) es responsable del reconocimiento de las células que van a ser infectadas al unirse su subunidad S1 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).⁽⁴⁻⁶⁾

Una vez unido el virus a su célula hospedera, la otra subunidad S2, propicia la fusión de la membrana del virus con la membrana celular, esto permite la entrada y replicación del SARS-CoV-2, por su carácter de parásito intracelular obligado.⁽⁷⁾ Otras proteínas participan en la progresión de la infección.⁽⁸⁾

Dos cursos principales impulsan la patogénesis de la COVID-19.⁽⁹⁾ La fase inicial de la infección es impulsada por la identificación, fusión, entrada y replicación del SARS-CoV-2, llamado ciclo de replicación, que está modulado por las proteínas virales y en especial por S. La última etapa de la infección, provoca una intensa respuesta inflamatoria e inmune al SARS-CoV-2.⁽⁹⁾ Este síndrome de tormenta de citocinas produce síndrome respiratorio agudo, considerada la principal causa de muerte de los pacientes con la COVID-19.^(5,8) La proteína S es una diana terapéutica clave en la prevención y tratamiento de la enfermedad.⁽¹⁰⁾

La terapia anti-COVID-19 comprende anticuerpos neutralizantes inhibidores y vacunas. Los fármacos antivirales contra el SARS-CoV-2 tienen una eficacia limitada; aunque algunos son prometedores y el mayor esfuerzo mundial se centra en el diseño y aplicación de vacunas.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Para el diseño y la aplicación de terapias farmacológicas antivirales. Se aclara que la comprensión de la estructura molecular y comportamiento de este coronavirus se está investigando en el mundo, se presume que aparezcan nuevos fármacos y vacunas anti-COVID-19 en el futuro cercano. Esta revisión se enfoca en describir la terapéutica de la COVID-19, basada en la estructura del SARS-CoV-2.

MÉTODOS

Para realizar esta revisión integradora no sistemática se utilizó una búsqueda de los Descriptores en Ciencias de la Salud (<https://decs.bvsalud.org/es>) se seleccionaron los descriptores, COVID-19 y SARS-CoV-2. Las bases de datos seleccionadas fueron: Google Académico <https://scholar.google.com/cu>, The Lancet (<https://www.thelancet.com>), PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) y SciELO (<https://scielo.org/es>). Los descriptores se combinaron con el operador booleano "AND".

Se revisaron los artículos disponibles a texto completo, publicados durante 2020 y 2021, en español e inglés, sin distinción de tipo de artículo. Se filtraron los artículos publicados en revistas revisadas por pares y páginas web de organizaciones internacionales de reconocido

prestigio. Se realizó la búsqueda por separado en un periodo de 5 meses. Al final por consenso se aprobaron las referencias acotadas.

DESARROLLO

○ SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia coronavirusidae, subfamilia orthocoronaviridae.⁽¹⁵⁾ Es un virus RNA de sentido positivo y una cadena, con un genoma de 29 903 pares de bases que cataloga 14 marcos de lectura abiertos (ORF), el más grande genoma de RNA virus.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Las poliproteínas codificadas por los 5' ORF1a/ORF1ab se procesan en 16 proteínas no estructurales (NSP1-16) de forma autoproteolítica, utilizando proteasas virales.⁽¹⁹⁾ Nsp1, Nsp4, Nsp7-9, Nsp12 y Nsp13, tienen como principal función de participar en la transcripción y replicación viral.⁽²⁰⁾

Nsp12 o polimerasa RNA dependiente de RNA (RdRp) cataliza la síntesis del genoma viral, juega un papel central en la replicación del coronavirus.^(21,22) Nsp12 se considera una excelente diana medicamentosa para los inhibidores antivirales.

El Nsp2, participa en el control de las vías de supervivencia de la célula hospedera.⁽²⁰⁾ Nsp 3 y Nsp 5 juegan un papel en la escisión de la poliproteína viral.

Las cuatro proteínas estructurales son proteína S (S; *spike*) que es una glicoproteína compuesta por dos subunidades S1 y S2, la proteína de la nucleocápside (N) que se une al RNA, la proteína de la membrana (M), que abarca toda la membrana y la proteína de la envoltura (E), junto con algunas proteínas accesorias están presentes en el extremo 3' del genoma viral.^(16,23)

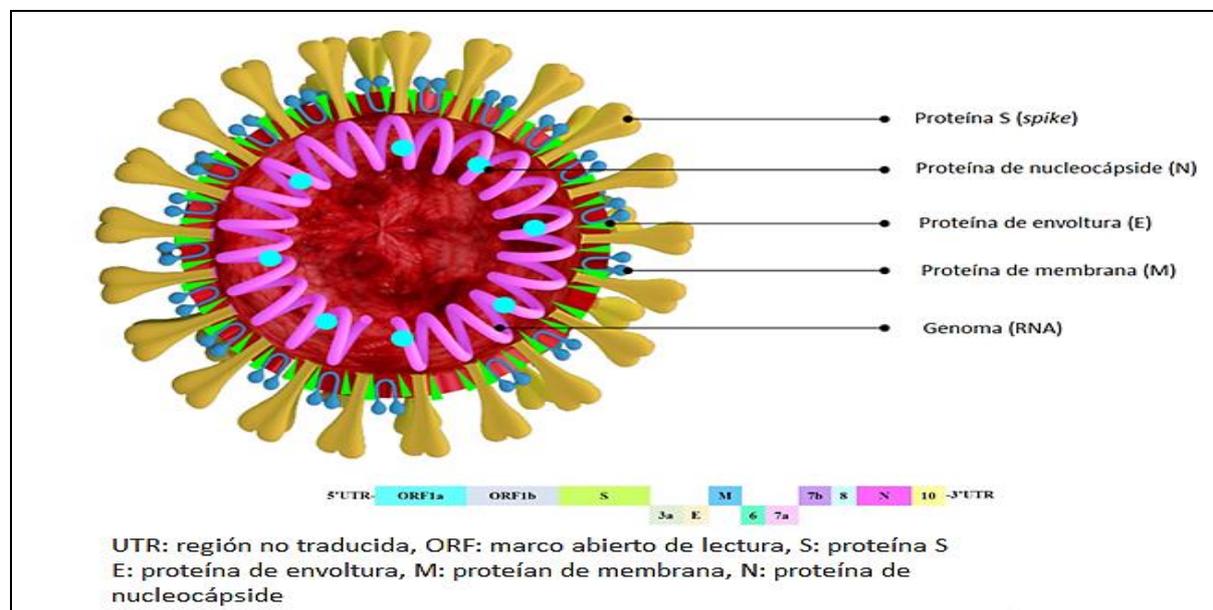
El genoma con al menos 50 sitios diferentes, donde puede comenzar la traducción (marcos abiertos de lectura-ORFs).⁽¹⁸⁾ Este origen variable de las secuencias de transcripción permite al SARS-CoV-2, codificar unas 50 proteínas que tienen funciones no estructurales, estructurales y accesorias.

Los dos tercios iniciales de la secuencia de RNA codifican las dos unidades transcripcionales principales, ORF1a y ORF1ab; estas unidades catalogan dos poliproteínas, PP1a y PP1ab.⁽¹⁸⁾

La unidad más grande, PP1ab, contiene ORFs para al menos 16 proteínas no estructurales (Nsp1-16). Las proteínas no estructurales tienen varias funciones importantes para el virus, como la replicación, la traducción; supresión de proteínas del huésped, bloqueo de la respuesta inmunitaria y la estabilización del RNA.

El último tercio del RNA codifica proteínas que definen la estructura del SARS-CoV-2, así como proteínas accesorias.⁽¹⁸⁾ Los genes accesorios se distribuyen entre los genes que codifican las proteínas estructurales y el extremo 3' del genoma y contienen al menos nueve

ORF para proteínas accesorias. Estas proteínas no son significativas para la replicación del virus; pero desempeñan un papel importante en las interacciones entre el virus y el huésped, incluye la modulación y el bloqueo de la producción de citocinas proinflamatorias. Aparece una representación esquemática del virus y de su genoma, figura 1.



Fuente: Ruckmani A, Llamathi K, Kumar RA, Kumar PU. COVID-19: A Review of Clinical Trials and Repurposed Drugs. Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.2021;22:27-40. Disponible en: <https://www.ijnpnd.com/text.asp?2021/11/1/27/303908>

Gouvea dos Santos W. Impact of virus genetic variability and host immunity for the success of COVID-19 vaccines. Biomed Pharmacother. 2021; 136:111272. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC78025/pdf/main.pdf>

○ Proteína S

El SARS-CoV-2 utiliza la proteína S para infectar a las células epiteliales a través de una proteína receptora de membrana, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), igual que el SARS-CoV; mientras que el MERS-CoV, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio, utiliza el receptor dipeptidil peptidasa-4,⁽¹⁵⁾ no es extraño que las proteínas no estructurales y la proteína S hayan sido el blanco terapéutico del SARS-CoV y MERS-CoV. La proteína S es una cadena polipeptídica precursora de 1273 aminoácidos, que es escindida por proteasas de las células hospederas en dos subunidades funcionales S1 y S2.⁽⁴⁻⁶⁾

La subunidad S1 de 672 aminoácidos, residuos 14-1273, contiene cuatro dominios: un dominio N- terminal (NTD), el dominio de unión al receptor (RBD) y los subdominios 1 y 2 (SD1 y SD2).⁽²⁰⁾ El RBD ha recibido mayor atención porque su reconocimiento es el factor intermediario en la interacción célula-virus mediante la interacción de su motivo de unión al receptor (RBM) con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la célula huésped.

La unión de RBD al receptor ACE2 es crucial en el proceso de infección viral, esta interacción induce la transición de S de un estado metaestable de prefusión a un estado más estable de posfusión, que es necesario para la fusión de membranas entre el virus y la célula

huésped.⁽²⁰⁾ El CD147 es otra potencial alternativa a la invasión de las células hospederas; aunque su papel no se ha establecido bien.⁽²⁴⁾

El RBD es inmunogénico y provoca anticuerpos que están correlacionados con la neutralización del SARS-CoV-2.⁽⁷⁾ La neutralización de la RBD es fundamental para bloquear la patogénesis de la infección por el SARS-CoV-2. Los anticuerpos contra el NTD o TM, pueden neutralizar el virus, esto resulta en la inhibición de la fusión.⁽²⁵⁾

La subunidad S2 compuesta por 588 aminoácidos, residuos 686-1273, contiene un péptido de fusión N-terminal (FP) y dos repeticiones heptapeptídicas (HR1 y HR2) que median la asociación de la subunidad S2 a la membrana del huésped.⁽²⁰⁾ La subunidad S2 tiene un dominio transmembranal (TM) y una cola citoplasmática (CT) que sirve para unir la glicoproteína S a la membrana del virus, figura 2.⁽²⁶⁾

El SARS-CoV-2 usa la proteína S, con elevada afinidad por la ACE2, para unirse a las células hospederas, igual al SARS-CoV-1.⁽²⁰⁾ La catepsina B y L, furina y serina 2 proteasa transmembranal (TMPRSS2) permiten la entrada del virus mediante el clivaje de la proteína S en S1 y S2, es esencial para la fijación a la célula y fusión de membranas.⁽²⁰⁾ Los inhibidores de estas proteasas bloquean la entrada del virus.

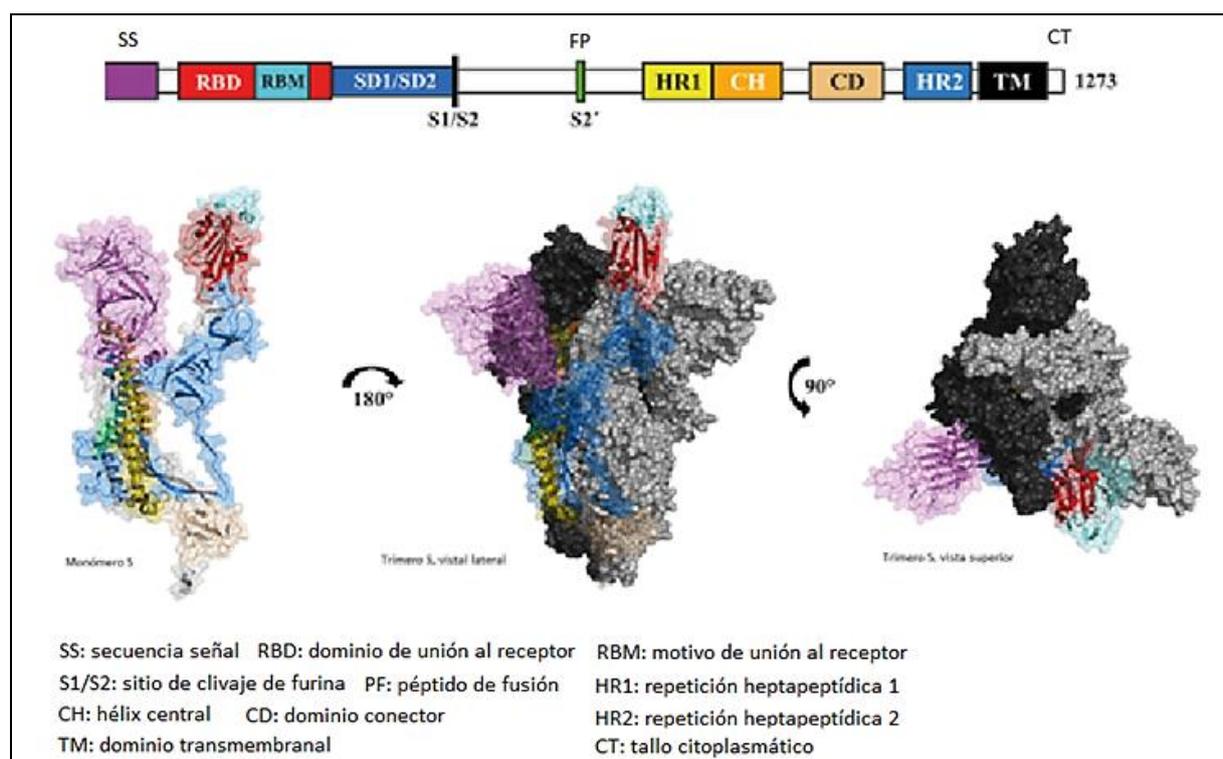


Fig. Estructura de la proteína S

Leyenda: Fuente: Martínez Flores D, Zepeda Cervantez J, Cruz Resendiz A, Aguirre Sampieri S, Sampiere A, Vaca L. sars-coV-2 Vaccine Based on the Spike Glycoprotein and implications of New Viral Variants. Front Immunol. 2021; 12:70105 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC8311925/pdf/fimmu-12-701501.pdf>

○ **Terapéutica de la COVID-19**

Existen retos en el manejo de la COVID-19 a varios niveles:

- a) La disponibilidad de una prueba de autodetección rápida y de bajo coste.
- b) La falta de una vacuna eficaz que funcione contra múltiples variantes del SARS-CoV-2.
- c) La falta de fármacos potentes que puedan reducir las complicaciones de la COVID-19.⁽²⁷⁾

El desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2, es un proceso complicado, debido a la aparición de variantes mutantes con mayor virulencia y su capacidad para invocar una intrincada fisiopatología pulmonar.⁽²⁷⁾ El conocimiento incompleto de los mecanismos de transmisión del virus y de la patogénesis completa del SRAS-CoV-2, dificulta el desarrollo de una mejor estrategia para prevenir su propagación.

Las opciones de tratamiento de la COVID-19 son: anticuerpos monoclonales, inhibidores de la fusión de proteasa y de la replicación viral; agentes antiinflamatorios, inmunoterapia celular; plasma de convalecientes y vacunas.⁽³⁾ Se describen los anticuerpos monoclonales, inhibidores de la fusión de proteasa y de la replicación viral y las vacunas, mecanismos de acción que se basan en la biología molecular del SRAS-CoV-2.⁽²⁸⁾ Se pueden poner ejemplos ilustrativos, no es una lista exhaustiva. Se excluyen fármacos con mecanismos de acción, no relacionados de forma directa con la estructura del SRAS-CoV-2, como tocilizumab y baricitinib.

La cloroquina y la hidroxiclороquina bloquean la infección viral al inhibir la fusión de membranas virus-células; aunque la Food and Drug Administration (FDA) revoca la autorización del uso de emergencia de ambos fármacos, en pacientes hospitalizados con COVID-19, debido a serias reacciones adversas.⁽⁹⁾

○ **Anticuerpos monoclonale**

El antígeno primario del SARS- CoV-2 es la proteína S, facilita la unión y fusión viral en la superficie de las células del sistema respiratorio, tracto gastrointestinal y endotelio.⁽²⁹⁾ Los anticuerpos dirigidos a la proteína S, neutralizan la capacidad del virus de unirse y fusionarse con la célula hospedera.^(29,30)

El riesgo asociado al tratamiento de la COVID-19, con anticuerpos es comparable al placebo. Las más frecuentes reacciones adversas son náuseas, diarreas, temblores, cefalea y vómitos.⁽³⁰⁾

○ **Bamlanivimab o LY-CoV555 o LY3819253/etesevimab o JS016**

El bamlanivimab es un potente anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante que se une al RBD de la proteína S.⁽³¹⁾

Estudios⁽³²⁾ preclínicos demuestran que su administración intravenosa reduce la replicación viral, en el tracto respiratorio de macaco rhesus. El estudio⁽³²⁾ BLAZE-1 evidencia los

potenciales beneficios clínicos solos o combinados con etesevimab, en pacientes ambulatorios con COVID-19 sintomática.

El ensayo clínico de fase 3 BLAZE-2 concluye que el bamlanivimab es eficaz para reducir la incidencia y mortalidad de la COVID-19, con buena tolerancia, en residentes de centros de enfermería especializados.⁽³³⁾ Una meta-análisis comprueba su efectividad en el tratamiento de la COVID-19; aunque se necesitan ensayos clínicos que evalúen su seguridad y efectividad en casos graves.⁽³¹⁾

La FDA aprueba el uso de emergencia de bamlanivimab y etesevimab juntos para el tratamiento de la COVID-19 ligera y moderada, en pacientes adultos y niños ≥ 12 años o ≥ 40 kg, con pruebas positivas al virus y alto riesgo de enfermedad grave.⁽³⁴⁾

○ Casirivimab/imdevimab

Casirivimab (REGN10933) es un anticuerpo monoclonal neutralizante humano de IgG1 que se une a RBD de la subunidad S1 de la proteína S, bloquea la unión del virus a su receptor ACE2.⁽²²⁾ Esto impide la entrada y replicación del virus y disminuye la carga viral.⁽³⁵⁾

El imdevimab (REGN10987) se une a una porción no superpuesta de RBD de la proteína S, similar a la del casirivimab y se teoriza que la combinación limita el desarrollo de mutaciones virales.⁽³⁵⁾

El cóctel REGN-COV2 tiene actividad contra las variantes B.1.427/B.1.429, B.1.526, B.1.1.7, P.1 y B.1.351 del SARS-CoV-2; aunque es caro y no produce respuesta inmune a largo plazo.^(8,35)

La FDA autoriza el cóctel REGN-COV2, en pacientes no hospitalizados ≥ 12 años o con peso ≥ 40 kg con confirmación de laboratorio, síntomas ligeros o moderados y alto riesgo de progresión a grave.^(34,35)

○ Meplazumab

El SARS-CoV-2 invade las células del huésped a través de una nueva ruta: la proteína CD147-S, a través de esta la proteína S se une a CD147, una glicoproteína transmembranal que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, media así la invasión del SARS-CoV-2.⁽²⁸⁾ CD147 se describe como un nuevo receptor celular de SARS-CoV-2.⁽³⁰⁾

A diferencia del ACE2, el CD147 se expresa en gran medida en los tejidos inflamados, las células infectadas por patógenos y los tejidos tumorales, esta⁽²⁸⁾ tiene una baja reacción cruzada con las células normales. En consecuencia, los fármacos dirigidos a CD147 son seguros y fiables.

El meplazumab es un anticuerpo IgG2 humanizado anti-CD147 que impide la entrada del

SARS-CoV-2 en las células del huésped, en ensayos clínicos ha dado resultados positivos en el tratamiento de la COVID-19, sin resultados adversos.^(24, 28, 30,36)

Otros anticuerpos monoclonales en diferentes fases de estudio son 4A8, se unen al NTD de la proteína S, 47D11 (RBD), CR3022/CR3014 (RBD), B38, H4, CA1, CB6, P2B-2F6 REGN10987 y REGN10933, BD-23.^(28,30)

○ **Inhibidores**

Se desarrollan pequeñas moléculas con efectos inhibidores sobre la infección del SARS-CoV-2.⁽²⁸⁾ Se describen inhibidores de la fusión, replicación viral, inhibidores de RdRp y de proteasas.⁽³⁾ Inhibidores de proteasas contra otros virus como HIV y hepatitis C, se consideran para la COVID-19, debido a su papel sobre las proteasas en general.⁽²²⁾

○ **Remdesivir o GS-5734**

Remdesivir, un análogo de la adenosina, es un potente inhibidor de RdRp y de la replicación del SARS-CoV-2.^(26,37,38) Remdesivir muestra un amplio espectro de efectos antivirales contra RNA virus, en células cultivadas, modelos de primates y ratones^(24,37) este se desarrolla para infecciones del Ébola, es el primer fármaco antiviral, anti-COVID-19 aprobado por FDA, en 2020.^(3,21) La FDA aprueba su uso en adultos y niños ≥ 12 años y peso ≥ 40 kg para el tratamiento de la COVID-19 que requiere hospitalización.⁽³⁴⁾

Remdesivir es un promedicamento que sufre hidrólisis por esterases a una forma activa o GS-443902, análoga del ATP trifosfato de remdesivir, RTP que inhibe a RdRp, lo que termina la replicación del RNA.^(13,38)

Ensayos clínicos de remdesivir mejoran el tiempo de recuperación de algunos pacientes, en estadios avanzados.^(3,36)

○ **Favipiravir o Avigan o T-705**

Igual que el remdesivir, favipiravir es un inhibidor de RdRp como análogo de la guanina, inhibe la replicación viral y se utiliza para el tratamiento de la gripe en Japón.^(3,26,39) Además de la influenza, se investiga en el tratamiento del virus Ébola y en la actualidad, en la COVID-19.^(26,39)

El favipiravir es un profármaco que se somete a un metabolismo intracelular por parte de la enzima hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa humana, que da lugar al favipiravir-ribofuranosil-5 O -trifosfato activo.⁽³⁹⁾

Estudios⁽³⁹⁾ anteriores demuestran que el favipiravir reduce la carga viral en el tracto respiratorio. Una combinación de favipiravir e interferón- α o baloxavirmarboxil muestra la

actividad anti-SARS-CoV, en células Vero E6, y se realizan ensayos clínicos aleatorios para evaluar su seguridad y eficacia.^(3,21)

- **Umifenovir o Arbidol**

Umifenovir es un derivado del indol aprobado para el tratamiento de infecciones virales del sistema respiratorio, en Rusia y China,^(9,26) bloquea la fusión de la membrana del virus con la célula.⁽³⁾ En el SARS-CoV, el umifenovir interfiere con la unión del virus y el tráfico de vesículas intracelulares en las células Vero E6, y se considera como terapia para el COVID-19, en combinación con inhibidores de la proteasa.⁽³⁾

Algunos estudios⁽⁹⁾ demuestran una respuesta clínica, con umifenovir más lopinavir y ritonavir. El umifenovir muestra mejoras clínicas y de laboratorio, incluida la saturación de oxígeno periférica, ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos, duración de la hospitalización, la afectación de los glóbulos blancos y la de eritrosedimentación, en comparación con lopinavir, sin embargo, un metanálisis que incluye 12 ensayos clínicos y 1052 pacientes, no muestra evidencia de mejoría de los resultados, en pacientes con la COVID-19.

- **Nelfinavir**

Nelfinavir (Viracept), inhibidor de la proteasa, se utiliza como fármaco antirretroviral, en el tratamiento del HIV como terapia de primera línea, combinado con otros medicamentos porque impide las proteasas retrovirales HIV-1 y HIV-2, estas son esenciales en la replicación viral y para la salida de las partículas virales desde las células infectadas.^(9,39)

Experimentos sugieren que nelfinavir inhibe la fusión celular mediada por la proteína S del SARS-CoV-2, sin embargo, no se dispone de datos clínicos sobre el nelfinavir; aunque estudios⁽⁹⁾ in vitro demuestran que impide la replicación del SARS-CoV-2. Se requieren más estudios.

- **Mesilato de camostat**

El mesilato de camostat, un inhibidor de la TMPRSS2, puede bloquear de manera parcial, la entrada impulsada por la proteína S del SARS-CoV-2, en las células pulmonares.^(21,28) Este compuesto muestra una potente actividad inhibidora sobre el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 y el MERS-CoV, impide su entrada en la línea celular pulmonar Calu-3, sin citotoxicidad.⁽²⁸⁾ En conclusión, el mesilato de camostat tiene el potencial de tratar y prevenir el COVID-19.

Camostat y nafamostat son medicamentos efectivos para el tratamiento de la COVID-19; ambos bloqueadores actúan de forma directa sobre TMPRSS2.⁽³⁷⁾

○ **Péptidos**

Los péptidos tienen pocos efectos secundarios y producen menos resistencia medicamentosa que los compuestos químicos.⁽⁸⁾ El mecanismo de acción de los péptidos puede clasificarse en 4 grupos: inhibición de la fusión, inhibición de entrada del virus; bloqueo de la replicación e inhibición de la liberación viral.

EK1 es un inhibidor de la fusión de varios coronavirus que se dirige a la HR1 de la proteína S del coronavirus e inhabilita de forma eficaz la infección de cinco coronavirus, incluidos el SARS-CoV y el MERS-CoV.⁽²⁸⁾ Un estudio⁽²¹⁾ muestra que EK1 puede inhibir la fusión de membranas mediada por la proteína S del SARS-CoV-2.

EK1C4 se construye al unir el colesterol a EK1, tiene un efecto inhibitor más fuerte sobre la fusión de membranas mediada por la proteína S y goza de potencial para su empleo en el tratamiento de la COVID-19.^(8,28)

Defensina humana 5 (HD5) se encuentra en las células de Paneth del epitelio intestinal y en los granulocitos, tiene una fuerte afinidad por el ACE2 e interactúa con S1 del SARS-CoV-2, disminuye la actividad de la proteína de fusión.⁽⁸⁾

○ **Vacuna**

La vacunación es la mejor manera de combatir el SARS-CoV-2.^(19,26) En la actualidad existen más de 180 candidatos vacunales en desarrollo preclínico y más de 100 en estadios clínicos, aprobado de emergencia 18 vacunas COVID-19, en todo el mundo.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

Las vacunas COVID-19, se dividen en cuatro categorías que utilizan diferentes plataformas:

- 1-Vacunas de virus completos (virus inactivados y virus vivos atenuados)
- 2- Vacunas basadas en proteínas o proteicas (vacunas de subunidades y partículas semejantes a virus)
- 3- Vacunas de ácidos nucleicos (DNA y RNA)
- 4 -Vacunas de vectores virales (replicantes y no replicantes).^(1,14,42,43-45)

Hasta el 29 de septiembre de 2021, según la OMS se habían administrado 6 143 369 655 dosis de vacunas en todo el mundo.⁽²⁾

○ **Virus completos o enteros**

Las vacunas de virus enteros utilizan un virus vivo debilitado (atenuado) o muerto inactivado, para desencadenar la inmunidad protectora.⁽⁴²⁾ Las vacunas atenuadas utilizan un virus aminorado, que puede replicarse sin causar enfermedad. Las vacunas de virus vivos

atenuados existentes incluyen las vacunas contra el sarampión, el poliovirus oral y la fiebre amarilla.

Las vacunas inactivadas contienen virus, el material genético ha sido destruido por el calor, los productos químicos o la radiación, no pueden infectar las células ni replicarse; pero sí pueden desencadenar una respuesta inmunitaria.^(8,42) Ambos tipos de vacunas son enfoques vacunales comprobados, que constituyen la base de muchas de las vacunas existentes.

Aunque son eficaces, existe riesgo de mutaciones que reviertan la virulencia en individuos inmunocomprometidos.⁽³⁾ Los coronavirus contienen proteínas no estructurales que no son necesarias para la replicación y que pueden ser alteradas dando lugar a una atenuación in vivo. Por ejemplo, la supresión de las proteínas E se ha utilizado como estrategia para atenuar varios coronavirus.

Los virus inactivados se aplican con éxito contra la polio, la hepatitis A y la gripe.^(3,42) Pueden producirse rápido, la propagación de los virus en cultivos celulares como las células Vero, seguidos de una inactivación térmica o química. Son incapaces de replicarse y más seguros que los virus vivos atenuados, inducen respuestas de anticuerpos, sin embargo, la incapacidad de replicación requiere múltiples dosis y coadyuvantes para lograr una inmunidad a largo plazo.^(3, 8,44)

Las ventajas de las vacunas atenuadas contra el SRAS-CoV-2 son la estimulación de una inmunidad robusta, esencial para la protección sin necesidad de adyuvantes.⁽⁴²⁾ Sin embargo, tiene algunas desventajas porque estas vacunas puedan ser excretadas, en las heces de los vacunados, puede conducir a la transmisión del SARS-CoV-2 a individuos no vacunados. Además, la producción de la vacuna requiere mucho trabajo y un riguroso control de calidad.

- **Vacunas basadas en proteínas o proteicas**

Existen dos tipos de vacunas proteicas: las de subunidades y semejantes a partículas virales.⁽⁴²⁾

- Vacunas de subunidades**

Las vacunas de subunidades proteicas consisten en fragmentos antigénicos virales producidos mediante técnicas de recombinación, son fáciles de producir, seguras y bien toleradas, en comparación con las vacunas de virus.⁽⁴²⁾ La limitación de estas vacunas es su baja inmunogenicidad, se suelen utilizar adyuvantes para mejorar su carácter inmunogénico.⁽⁸⁾

Se han considerado varios antígenos como prometedores para el desarrollo de vacunas de subunidades, vacunas basadas en la proteína S de longitud completa; (RBD) y vacunas

basadas en la subunidad S2. La vacuna basada en el RBD puede ser la mejor y más segura opción para desarrollar una vacuna contra los coronavirus, el RBD del SARS-CoV-2 comprende importantes epítomos antigénicos que provocan tanto anticuerpos neutralizantes como respuestas de células T.

-Partículas similares a los virus

Las partículas similares a los virus (VLP) se producen mediante la expresión recombinante de proteínas estructurales.⁽³⁾ se basan en proteínas, utilizan carcasas virales vacías que imitan la estructura del coronavirus; pero no son infecciosas porque carecen de material genético.⁽⁴²⁾

Las vacunas que utilizan esta plataforma incluyen las vacunas contra la hepatitis B y el virus del papiloma humano.⁽⁴²⁾ Las VLP son muy estables, fáciles de producir y seguras. Las VLPs del SARS-CoV-2 contienen la proteína S en la superficie, permite la fusión de la partícula a las células y el cebado usando TMPRSS2, pero a diferencia de las vacunas de subunidades, las VLPs son incapaces de unirse de forma directa a los receptores de células B, para la producción de anticuerpos.⁽³⁾

Las VLPs del SARS-CoV-2 producidas a partir de plantas modificadas en su genética, sugieren su eficacia en la generación de anticuerpos neutralizantes y son sometidas a ensayos clínicos. Las VLP compuestas por el antígeno de superficie de la hepatitis B, diseñadas para llevar la proteína S del SARS-CoV-2, están en fase de ensayos clínicos.⁽³⁾

○ Vacunas de ácidos nucleico

Los ácidos nucleicos son candidatos vacunales atractivos porque son simples de producir y seguros.⁽³⁾ Las vacunas de DNA son manufacturadas en grandes cantidades, compuestas de un vector plásmido codificante de la molécula de vacuna diana, es capaz de estimular la inmunidad humoral y celular a largo plazo.

Las vacunas de ácidos nucleicos contra el SARS-CoV-2, utilizan instrucciones genéticas, en forma de DNA o RNA, para una proteína del SARS-CoV-2, como la proteína S, que provoca una respuesta inmunitaria.⁽⁸⁾

El material genético se inserta en el plásmido de DNA o RNA en la célula. Al ser inyectado, la maquinaria celular produce proteínas patógenas que son reconocidas por el sistema inmunitario del huésped, se inicia la producción de anticuerpos, contra estas proteínas. (Antes de la COVID-19, ninguna vacuna utilizaba esta tecnología.⁽⁴²⁾

El DNA es estable y no requiere almacenamiento en frío, a diferencia de las vacunas de proteínas, péptidos o de virus enteros.⁽³⁾ La vida media del DNA es más larga que el RNA

mensajero (RNAm); pero el DNA necesita entrar en el núcleo para su transcripción, esto puede dar lugar a la integración y mutación en el genoma del huésped.

Las vacunas de RNAm son una alternativa prometedora a las vacunas de proteínas o de virus enteros, debido a su seguridad, potencia para generar una respuesta inmunitaria, fabricación rápida y bajo costo.⁽³⁾ Sin embargo, la inestabilidad y la ineficacia de la administración in vivo son desventajas.

Si la vacuna de RNA/DNA no está encapsulada, es eliminada de las células del huésped poco después de la inyección.⁽⁴⁶⁾ Las tecnologías avanzadas de administración, como la encapsulación del RNA en liposomas, pueden utilizarse para evitar la degradación de las vacunas por las células del huésped.

Cuando el DNA o el RNA se encuentran dentro de la célula y comienzan a producir antígenos, éstos se muestran en su superficie, donde son detectados por el sistema inmunitario, desencadenan una respuesta,⁽⁴²⁾ esta incluye células T asesinas, células B productoras de anticuerpos y células T auxiliares.

○ **Vectores virales**

Los vectores virales pueden ser replicantes (virus del sarampión y virus de la estomatitis vesicular) y vectores no replicantes (adenovirus (Ad) y viruela).⁽⁸⁾

La rapidez de producción convierte los vectores virales en una plataforma popular; pero existe riesgo de integración en el genoma hospedero y las replications incidentales. Estos vectores se basan en el adenovirus tipo 5 (Ad5). Uno de los inconvenientes en personas expuestas al vector viral es una respuesta inmunitaria deficiente.⁽⁴²⁾ Para evitar lo anterior, se emplea el vector de adenovirus de chimpancé (ChAd), con baja prevalencia en humanos.⁽³⁾

Existen dos categorías de vectores víricos: pueden seguir su replicación en las células y los que no pueden hacerlo porque los genes clave han sido desactivados.⁽⁴²⁾ Antes de la aparición del SARS-CoV-2, solo se había aprobado el uso de una vacuna con el vector vírico en la población humana contra el virus del Ebóla, la vacuna contra esta, utiliza el virus de la estomatitis vesicular como vector vírico replicante.

Las vacunas vectoriales tienen una vida media más larga, una mayor expresión antigénica de la proteína y mayor aplicación profiláctica porque permiten que las células T citotóxicas eliminen las células infectadas,⁽⁸⁾ la vacuna rusa Spunik V se basa en un sistema de dos vectores de adenovirus (Ad5 y Ad26).⁽³⁹⁾ Las vacunas COVID-19, consideradas por la OMS hasta 29 de septiembre de 2021, aparecen referidas en la tabla 1.⁽⁴¹⁾

Tabla 1. Vacunas COVID-19 en la lista de uso de emergencia (EUL) y precalificación (PQ) de la OMS

N	Titular de la EUL de la OMS	Nombre de la vacuna	Plataforma	Estado de la evaluación
1	BioNTech Manufacturing GmbH	BNT162b2/COMIRNATYTozinameran (INN)	RNAm (nucleósido modificado)	Aprobada
2	AstraZeneca, AB	AZD1222 Vaxzevria	Vector adeno viral recombinante ChAdOx1 codificante de proteína S	Aprobada
3		AZD1222 Vaxzevria		Aprobada
4		AZD1222 Vaxzevria		Aprobada
5		AZD1222 Vaxzevria		Aprobada
6	Serum Institute of India Pvt. Ltd	Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)		Aprobada
7	Janssen–Cilag International NV	Ad26.CO2.S	Vacuna de vectores con AD26 recombinante no replicante que codifica proteína S	Aprobada
8	Moderna Biotech	mRNA-1273	Vacuna de mRNA (proteína S) encapsulado en nanopartícula lipídica	Aprobada
9	Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. (BIBP)	SARS-CoV-2 Vacuna (célula Vero), inactivada (InCoV)	Inactivado, producido por células Vero	Aprobada
10	Sinovac Life Sciences Co., Ltd.	COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated/ Coronavac™		Aprobada
11	The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology	Sputnik V o Gam-COVID-VacLy0	Vacuna de dos vectores virales de adenovirus (Ad5 y Ad26)	En análisis
12	Bharat Biotech, India	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)/ COVAXIN	Virión completo inactivado de célula Vero	Aprobada
13	Sinopharm/WIBP ²	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	Inactivado, producido por células Vero	Aprobada
14	CanSinoBIO	Ad5-nCoV	Vector de adenovirus tipo 5	Aprobada
15	NOVAVAX	NVX-CoV2373/Covovax	Nanopartícula recombinante de proteína S de prefusión formulada con adyuvante Matrix-M™	Aprobada
16	SANOFI	CoV2 preS dTM-AS03 vaccine	Recombinante, adyuvante	Aprobada
17	SERRUM INSTITUTE OF INDIA PVT.LTD	NVX-CoV2373/Covovax	Nanopartícula recombinante de proteína S de prefusión formulada con adyuvante Matrix-M™	Aprobada
18	Clover Biopharmaceuticals	SCB-2019	Nueva proteína recombinante de fusión trimérica S del SARS-CoV-2	Aprobada
19	Cure Vac	Zorecimeran (INN) concentrado y disolvente para dispersión inyectable; código de empresa: CVnCoV/CV07050101Z	Vacuna basada en mRNA encapsulada en una nanopartícula lipídica (LNP)	Pendiente
20	Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Antígeno peptídico	Pendiente
21	ZhifeiLongcom, China	Nueva vacuna recombinante contra el coronavirus (célula CHO)	Subunidad proteica recombinante	Pendiente
22	IMBCAMS, China	Vacuna SARS-CoV-2 inactivado (célula Vero)	Inactivado	Pendiente
23	BioCubaFarma -Cuba	Soberana 01	Proteína S conjugada químicamente a meningococo B o toxoide tetánico o aluminio (subunidad proteica)	Pendiente
24		Soberana 02		
25		Soberana Plus		
26		Abdala		
Wuhan Institute of Biological Products Co Ltd				
Fuente principal: 41. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29Sept2021_0.pdf				

○ **Desafíos del tratamiento de la COVID-19**

Los virus cuando se replican sufren mutaciones; es decir, cambios en su material genético, que pueden modificar su comportamiento epidemiológico.⁽¹⁹⁾ Uno de los puntos importantes que perjudican la eficacia de vacunas contra COVID-19 es la aparición de mutaciones en el genoma viral.⁽⁴⁷⁾

Estas variantes genéticas pueden evadir los mecanismos de la inmunidad, con el consiguiente aumento de la virulencia, la posibilidad de reinfección y la disminución en la actividad de los anticuerpos,^(23,47) esto puede dar al traste con los esfuerzos de la comunidad internacional para combatir la pandemia; aunque las variantes han tenido algún impacto en la efectividad de las vacunas, parece que el efecto no es tan pronunciado hasta el presente.

Por la premura de la pandemia se han aprobado vacunas de emergencia contra la COVID-19 que deberán ser evaluadas para reacciones adversas y efectos a largo plazo se demostrarán con la reducción notable de las tasas de morbilidad y mortalidad; aunque una meta-análisis indica que las vacunas actuales tienen un aceptable perfil de seguridad a corto plazo.^(17,48)

Otro reto para las vacunas COVID-19 es la inmunización y la forma de administración.⁽⁴⁷⁾ Casi todas las vacunas se administran por vía intradérmica o intramuscular. La cuestión es si los anticuerpos sanguíneos pueden actuar en los pulmones. Un método considerado es la vacunación de las mucosas, que puede ser eficaz para inducir una respuesta inmunitaria mucosa y prevenir la transmisión del virus al tracto respiratorio.

Cada uno de los candidatos vacunales presenta sus propios desafíos y limitaciones, por ejemplo: la inmunidad previa a los adenovirus es una preocupación para las vacunas que emplean al virus como un portador, lo que puede disminuir la respuesta inmunológica.

El otro desafío, no menos importante es la desigual distribución de los recursos para combatir la COVID-19, entre los países, mientras los países ricos concentran recursos y vacunas, muchos de estos pobres, no han podido vacunar a su población, lo que propicia que la pandemia siga su curso y se favorezca la aparición de nuevas variantes genéticas del SARS-CoV-2.⁽⁴⁷⁾

Para incrementar la disponibilidad de vacunas para los países de bajos recursos, una campaña mundial para la liberación de las patentes de vacunas, ha tenido el rechazo de las grandes beneficiarias de la pandemia, las compañías farmacéuticas. Para atenuar la situación, la OMS ha creado un sistema de distribución de vacunas contra la COVID-19, denominado: COVID-19 Vaccine Global Access (Covax) (<https://www.astrazeneca.com/covid-19.html>).⁽⁹⁾

Aclaraciones necesarias

La COVID-19 es una enfermedad reciente que aparece apenas hace dos años, se investiga aún, es probable que se modifique el conocimiento sobre su fisiopatología, diagnóstico y

tratamiento. La estructura del SARS-CoV-2 aunque se comprende bien; aún quedan interrogantes, sobre su ciclo de vida que deben ser respondidas en futuras investigaciones.

El SARS-CoV-2 sufre mutaciones como parte de su ciclo de vida que originan las variantes genéticas, esto ha creado preocupación entre la comunidad científica por su probable efecto sobre las defensas del organismo y en particular sobre las vacunas.

La COVID-19 tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde formas leves, hasta graves pasando por casos asintomáticos y su terapéutica no farmacológica o con medicamentos depende de su gravedad.

En la mayoría de los casos graves se asocian comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y envejecimiento que propician un pronóstico desfavorable y que deben ser tratados junto a la COVID-19.

Diferentes fármacos contra la COVID-19, provienen del tratamiento de otras enfermedades virales como el sida; pero aún se encuentran en estudio contra la infección por el SARS-CoV-2, hay que evaluar sus efectos a más largo plazo.

CONCLUSIONES

El conocimiento de la estructura del SARS-CoV-2, ha permitido el diseño y utilización de fármacos antivirales. Estos medicamentos, agrupados en anticuerpos monoclonales, inhibidores de la fusión, de proteasas y la replicación viral y las vacunas, representan una esperanza prometedora para el control final de la pandemia. Los principales anticuerpos empleados son: bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab y meplazumab; entre los inhibidores se encuentran remdesivir, favipiravir, lopinavir, umifenovir, camastat y péptidos (EK1, EK1C4 y HD5). Las plataformas vacunales emplean subunidades proteicas, partículas semejantes a virus, vectores virales, ácidos nucleicos y virus inactivados o vivos atenuados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Jiang HDC, Tao YY, Jia SY, Li JX, Zhu FC. Coronavirus disease 2019 vaccines: landscape of global studies and potential risks. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022]; 134(17): 2037–44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8440017/pdf/cm9-134-2037.pdf>
- 2.World Health Organization[Internet]. Ginebra: WHO; c 2022. [actualizado 15 Jun 2022; citado 1 Oct 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
- 3.Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: the status and perspectives in delivery points of view. Adv Drug Deliv Rev[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];170:1-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7759095/pdf/main.pdf>
- 4.Ehianeta T, Mzee SAS, Adebisi MK, EhianetaO. Recent SARS-CoV-2 Outlook and Implications in a COVID-19 Vaccination Era. Infectious Microbes & Diseases[Internet].

- 2021[citado 17 Abr 2022];3(3): 125–33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8454280/pdf/im9-3-125.pdf>
- 5.Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews. 2021; 19: 141- 54. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- 6.Soleimanpour S, Yaghoubi A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? Expert Rev Vaccines. 2021; 20(1):1–22. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1875824>
- 7.Altawalrah H. Antibody Responses to Natural SARS-CoV-2 Infection or after COVID-19 Vaccination. Vaccines (Basel). 2021; 9(8): 910. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9080910>
- 8.Anand U, Jakhmola S, Indari O, Jha HC, Chen Z-S, Tripathi V, Pérez de la Lastra JM. Potential Therapeutic Targets and Vaccine Development for SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemic Management: A Review on the Recent Update. Front Immunol[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022]; 12:658519. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8278575/pdf/fimmu-12-658519.pdf>
- 9.Zhou YW, Xie Y, Tang LS, Pu D, Zhu YJ, Liu JY, et al. Therapeutic targets and interventional strategies in COVID-19: mechanisms and clinical studies. Signal Transduct Target Ther. 2021;6: 317.doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00733-x>
- 10.Du L, Yang Y, Zhang X. Neutralizing antibodies for the prevention and treatment of COVID-19. Cell Mollimmunol. 2021; 8:2293 – 306. doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00752-2>
- 11.Shahzamani K, Mahmoudian F, Ahangarzadeh S, Ranjbar MM, Beikmohammadi L, Bahrami S, et al. Vaccine design and delivery approaches for COVID-19. IntlImmuno Pharmacol. 2021; 100: 108086. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108086>
- 12.Castro Dopico X, Ols S, Loré K, Hedestam GBK. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. J Intern Med[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];00:1–19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8447342/pdf/JOIM-9999-0.pdf>
- 13.Triggle CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA, et al. A Comprehensive review of Viral characteristics, transmission, pathophysiology, immune Response, and managementof SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for controlling the pandemic. Front Immunol[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];12:631139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952616/pdf/fimmu-12-631139.pdf>
- 14.Pushparajah D, Jimenez S, Wong S, Alattas H, Nafissi N, Slavcev RA. Advances in gene-based vaccine platforms to address the COVID-19 pandemic. Adv Drug Deliv Rev[Internet].2021[citado 17 Abr 2022];170:113–41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789827/pdf/main.pdf>
- 15.Lozada-Requena I y Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2022];37 (2): 312-9. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5490/3723>
- 16.De P, Chakraborty I, Karna B, Mazumder N. Brief review on repurposed drugs and vaccines for possible treatment of COVID-19. Eur J Pharmacol[Internet]. 2021[citado 17 Abr

- 2022];898:173977. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7905377/>
- 17.Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. Viruses[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];13(2):202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911532/pdf/viruses-13-00202.pdf>
- 18.Raskin S. Genetics of COVID-19. J Pediatr (Rio J). [Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022]; 97 (4): 378-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7539923/>
19. Jia Z, Gong W. Will Mutations in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Lead to the Failure of COVID-19 Vaccines? J Korean Med Sci[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];36(18):e124. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8111046/pdf/jkms-36-e124.pdf>
- 20.Martínez-Flores D, Zepeda-Cervantes J, Cruz-Resendiz A, Aguirre-Sampieri S, Sampieri A, Vaca L. SARS-CoV-2 vaccines based on the spike glycoprotein and implications of new viral variants. Front Immunol[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];12:701501. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8311925/pdf/fimmu-12-701501.pdf>
- 21.Xiang R, Yu Z, Wang Y, Wang L, Huo S, Li Y, et al. Recent advances in developing small-molecule inhibitors against SARS-CoV-2. Acta Pharm Sin B[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];2:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8260826/pdf/main.pdf>
- 22.Krumm ZA, Lloyd GM, Francis CP, Nasif LH, Mitchell DA, Todd E. Golde, et al. Precision therapeutic targets for COVID-19. Virol J. 2021;18: 66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01526-y>
- 23.Gouvêa dos Santos W. Impact of virus genetic variability and host immunity for the success of COVID-19 vaccines. Biomed Pharmacother[Internet]. 2021[citado 17 Abri 2022]; 136: 111272.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7802525/pdf/main.pdf>
- 24.Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Kotfis K, Ghavami S, Łos MJ. FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) therapy. Drug Resist Updat. 2020; 53:100719. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100719>
- 25.Bok K, Sitar S, Graham BS, Mascola JR. Accelerated COVID-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects. Immunity[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];54(8): 1636–51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328682/pdf/main.pdf>
- 26.Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. AAPS J[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];23(1): 14. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7784226/pdf/12248_2020_Article_532.pdf
- 27.Beeraka NM, Tulimilli SV, Karnik M, Sadhu SP, Pragada RR, Aliev G, et al. The Current Status and Challenges in the Development of Vaccines and Drugs against Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2 (SARS-CoV-2). Biomed Res Int[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022]; 2021:8160860. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8168478/pdf/BMRI2021-8160860.pdf>
-

28. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*[Internet]. 2020[citado 17 Abr 2022];10:587269. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723891/>
29. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol*[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];21:382–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>
30. Pashaei M, Rezaei N. Immunotherapy for SARS-CoV-2: potential opportunities, Expert Opinion on Biological Therapy[Internet]. 2020[citado 17 Abr 2022]; 20:10: 1111-6. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2020.1807933>
31. Zuo L, Ao G, Wang Y, Gao M, Qi X. Bamlanivimab improves hospitalization and mortality rates in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];84(2):20. Disponible en: <https://www.journalofinfection.com/action/showPdf?pii=S01634453%2821%2900477-1>
32. Kuritzkes DR. Bamlanivimab for Prevention of COVID-19. *JAMA*[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];326(1):31-2. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2780873>
33. Cohen MS, Nirula A, Mulligan M, Novak R, Marovich M, Stermer A, et al. Bamlanivimab prevents COVID-19 morbidity and mortality in nursing-home setting. *Topics in Antiviral Medicine*[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];29(1):32-3. Disponible en: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-1250038>
34. U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. Washington, D.C: U.S. Department of Health and Human Services c 2022. [; actualizado 17 Abr 2022; citado 29 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>
35. Sherchan R, Cannady, Jr P. Casirivimab. 2021 Jun 21. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283490>
36. Ruckmani A, Ilamathi K, Kumar R A, Kumar PU. COVID-19: A Review of Clinical Trials and Repurposed Drugs. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis* [Internet]. 2021 [citado 17 Abr 2022];11:27-40. Disponible en: <https://www.ijnpnd.com/article.asp?issn=2231-0738;year=2021;volume=11;issue=1;spage=27;epage=40;aulast=Ruckmani>
37. Awadasseid A, Wu Y, Tanaka Y, Zhang W. Effective drugs used to combat SARS-CoV-2 infection and the current status of vaccines. *Biomed Pharmacother*[Internet]. 2021[citado 17 Abr 2022];137:111330. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843108/pdf/main.pdf>
38. Younis NK, Zareef RO, Fakhri G, Bitar F, Eid AH, Arabi M. COVID-19: potential therapeutics for pediatric patients. *Pharmacol Rep*[Internet]. 2021. [citado 17 Abr 2022];73: 1520–38. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43440-021-00316-1>
39. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and therapeutics. *Cells*. 2021 ;10(2): 206. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10020206>

40. Solís Sánchez M. Revisión sistemática de inmunopatogenia y vacunas Covid-19 (SARS-CoV-2): PCR, respuesta inmunitaria, vacunas. *Química Central*. 2021;7(1):56–83. doi: <https://doi.org/10.29166/quimica.v7i1.2914>
41. World Health Organization [Internet]. Ginebra WHO; 2021 Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. Guidance Document 29 September 2021. [citado 17 Abr 2022]. Disponible en: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29Sept2021_0.pdf
42. Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Current Opinion in Immunology*. 2021;71:111–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.07.003>
43. Shaukat A, Hussain K, Shehzadi N. Vacunas contra la COVID-19: desarrollo, estrategias, tipos y reticencia al uso de la vacunación. *Vacci Monitor* [Internet]. 2021 [citado 17 Abr 2022]; 30(3): 145-2. Disponible en: <https://vaccimonitor.finlay.edu.cu/index.php/vaccimonitor/article/view/279>
44. Forni G, Mantovani A, Moretta L, Rappuoli R, Rezza G, Bagnasco A, et al. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ* [Internet]. 2021 [citado 17 Abr 2022]; 28(2): 626–39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7818063/>
45. Sharma K, Koirala A, Nicolopoulos K, Chiu C, Wood N, Britton PN. Vaccines for COVID-19: Where do we stand in 2021? *Paediatric Respiratory Reviews*. 2021;39: 22-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.07.001>
46. Mehmood I, Ijaz M, Ahmad S, Ahmed T, Bari A, Abro A, et al. SARS-CoV-2: an update on genomics, risk assessment, potential therapeutics and vaccine development. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [citado 17 Abr 2022]; 18(4): 1626. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915969/pdf/ijerph-18-01626.pdf>
47. Fathizadeh H, Afshar S, Masoudi MR, Gholizadeh P, Asgharzadeh M, Ganbarov K, et al. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2021 [citado 17 Abr 2022]; 188: 740–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8364403/pdf/main.pdf>
48. Wu Q, Dudley MZ, Chen X, Bai X, Dong K, Zhuang T, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med* [Internet]. 2021 [citado 17 Abr 2022]; 19: 173. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8315897/>

Conflicto de intereses.

Los autores declaran que no existe conflicto de interés para la publicación del artículo.

Citar como: González Benítez SN, Fera Díaz GE, Expósito Lara A, Miguel Soca PE. *Terapéutica de la COVID-19 basada en la estructura del SARS-CoV-2*. *Medimay* [Internet]. 2022 Abr-Jun [citado: fecha de acceso]; 29(2):265-86 Disponible en: <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/2047>

Contribución de autoría.

Participación según el orden acordado por cada uno de los autores de este trabajo.

Autor	Contribución
Dra. Sonia Noemí González Benítez	Conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión, validación, visualización, redacción (borrador original, revisión y edición).
Dra. Gisela Eduarda Feria Díaz	Conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, validación, redacción (borrador original).
Dr. Alexander Expósito Lara	Conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión, validación, visualización, redacción (borrador original, revisión y edición).
Dr. Pedro Enrique Miguel Soca	Conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión, validación, visualización, redacción (borrador original, revisión y edición).

Este artículo se encuentra protegido con [una licencia de Creative Commons Reconocimiento- No comercial 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos, siempre que mantengan el reconocimiento de sus autores.

