

## Antivirales efectivos contra COVID-19<sup>#</sup>

Eduardo Becerril Vargas <sup>1</sup>, Luis Carlos Ibarra Cobas <sup>2</sup>, Eddie Antonio León Juárez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, Secretaría de Salud

<sup>2</sup> Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

**Resumen:** El desarrollo de antivirales efectivos contra COVID-19 ha sido el proceso más complejo en el control de la pandemia. Con los conocimientos previos obtenidos a raíz de los brotes ocasionados por otros coronavirus, se ha intentado replicar las pautas de tratamiento con poco éxito. La ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) se ha convertido en un blanco terapéutico atractivo, para la cual se han desarrollado los antivirales *remdesivir*, *favipiravir* y *molnupiravir*, con resultados alentadores en fases tempranas.

**Palabras clave:** COVID-19, antivirales, tratamiento.

### Introducción

La pandemia del virus SARS-CoV-2 es un desafío para el mundo. Desde los primeros casos reportados, se han realizado esfuerzos históricos para la generación de pruebas diagnósticas, vacunas y estrategias de tratamiento a un ritmo nunca antes visto. Aunque la identificación inicial —y la posterior implementación de métodos de diagnóstico fue extremadamente rápida— la pandemia no pudo ser contenida, a diferencia del brote de SARS-CoV-1 de los años 2002-2003.<sup>1,2</sup> La estrategia más efectiva para cortar la cadena de transmisión ha sido el diagnóstico oportuno, debido a la falta de un tratamiento antiviral efectivo;<sup>3</sup> sin embargo, los contagios se han ido incrementando. Hasta el 16 de enero de 2022, en todo el mundo se habían reportado 323,610,370 casos de COVID-19 confirmados, incluyendo 5,529,693 defunciones.<sup>4</sup>

Todavía son pocos los medicamentos aprobados por la agencia de *Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos* (FDA, por su sigla en inglés) autorizados para tratar la infección por el virus SARS-CoV-2, los cuales van dirigidos al genoma del ARN y/o a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) para inhibir la replicación viral.<sup>5</sup> Actualmente no existe un tratamiento antiviral específico para COVID-19. Por lo tanto, identificar las opciones de tratamiento farmacológico lo antes posible es fundamental para la respuesta al brote.<sup>6</sup>

En este artículo, se presenta una actualización del progreso en el desarrollo de fármacos antivirales terapéuticos para COVID-19 (tabla I).

Tabla I. Antivirales contra COVID-19

Antiviral	Mecanismo de acción
<i>Remdesivir</i>	Análogo de nucleótidos inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN.
<i>Favipiravir</i>	Inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN e inductor de mutagénesis letal.
<i>Molnupiravir</i>	Inhibición de la RdRp mediante la incorporación y fosforilación de NHC.
<i>Nirmatrelvir/Ritonavir</i>	Inhibición de la proteasa viral principal Mpro que previene el procesamiento de precursores de poliproteínas.

Fuente: Elaboración propia.

# El contenido de los artículos es responsabilidad de sus autores y no necesariamente refleja la postura de la Facultad de Medicina.

## Remdesivir

El *remdesivir* es un fármaco antiviral análogo de nucleótidos de amplio espectro dirigido contra la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Se puede metabolizar eficazmente a trifosfato de nucleósido activo en varias líneas celulares humanas. Un estudio *in vitro* ha demostrado que el trifosfato de nucleósido funciona como un competidor de incorporación con el trifosfato de adenosina, confunde la RdRp viral y actúa como un terminador retardado de la cadena de ARN contra el virus.<sup>6-8</sup> En febrero del 2020, el *New England Journal of Medicine* (NEJM) informó sobre el primer uso exitoso del *remdesivir* para revertir la lesión pulmonar causada por COVID-19.<sup>9</sup> Los síntomas se redujeron significativamente al día siguiente y la saturación de oxígeno fue del 94% al 96%. Se eliminaron otros síntomas excepto la tos seca. Los ensayos de fase III del *remdesivir* en COVID-19 se iniciaron en febrero de 2020, con los datos favorables iniciales, se consideró como la opción de tratamiento antiviral directo más prometedora. Recibió autorización de uso de emergencia en los Estados Unidos en mayo de 2020.<sup>10-12.</sup>

El primer ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la administración del *remdesivir* en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, incluyó a 236 participantes en China inscritos entre principios de febrero y mediados de marzo de 2020 (158 aleatorizados al *remdesivir* y 78 a un placebo). El *remdesivir* se administró por vía intravenosa durante 30 a 60 minutos como una dosis de carga de 200 mg el día 1, seguida de una dosis de mantenimiento diaria de 100mg de los días 2 a 10. La media de días en presentar mejoría clínica en pacientes que recibieron el antiviral fue 21 días; (RIC, 13-28) y no fue significativamente diferente del grupo del placebo (mediana, 23 días; RIC, 15-28); la tasa de mortalidad y reducción de carga viral fueron similares en ambos grupos.<sup>13</sup>

El ensayo ACTT-1 doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo incluyó 1,062 pacientes. Se observó una recuperación más rápida comparada con el grupo del placebo, fue más evidente en los pacientes que requerían oxígeno suplementario por cánula nasal al inicio del tratamiento. Los pacientes que recibieron el *remdesivir* dentro de los primeros 10 días del inicio de los síntomas tuvieron una tasa de recu-

peración de 1.37 [IC del 95%, 1.14-1.64]; en comparación, los pacientes que recibieron el *remdesivir* más de 10 días después del inicio de los síntomas tuvieron una tasa de recuperación de 1.20 [IC del 95%, 0.94-1.52). El *remdesivir* se asoció con una reducción significativa en la duración media de la estancia hospitalaria (12 días contra 17 días). La tasa de mortalidad fue significativamente menor al día 14 (6.7% versus 11.9%; HR, 0.55; IC del 95%, 0.36-0.83), pero no en el día 29 del estudio (11,4% versus 15.2%; HR, 0.73; IC del 95%, 0.52-1.03) en el grupo del *remdesivir* que en el grupo placebo. Una tasa de mortalidad más baja fue particularmente evidente en pacientes que requerían oxígeno suplementario al inicio del estudio (HR, 0.3; IC del 95%, 0.14 -0.64). El tratamiento con el *remdesivir* disminuyó el número de días con oxígeno (13 días contra 21 días) y la duración con ventilación mecánica o ECMO.<sup>14</sup>

El ensayo SIMPLE SEVERE analizó la duración del tratamiento con el *remdesivir* en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, fue un ensayo de fase III, abierto y aleatorizado. Fueron incluidos 402 pacientes aleatorizados para recibir un esquema de 5 ó 10 días, pero no se encontró diferencias importantes en el tiempo de administración.<sup>15</sup>

El estudio SOLIDARITY fue un estudio multinacional, aleatorizado y de control abierto, en que participaron cerca de 11,000 pacientes hospitalizados con COVID-19 de 405 hospitales en 30 países. El *remdesivir* fue una de las cuatro opciones de tratamiento activo disponibles (*remdesivir*, lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina e interferón beta-1a) Las cuatro estrategias en evaluación, no mostraron beneficios en la mortalidad, el inicio de la ventilación o la duración de la hospitalización.<sup>16</sup> Con base en los datos publicados, es probable que el *remdesivir* tenga mayor beneficio en la fase de replicación viral temprana en lugar de la fase inflamatoria. Una de las limitaciones importantes del estudio SOLIDARITY fue la falta de información sobre el tiempo del inicio de los síntomas antes de la administración del *remdesivir*.

Para pacientes con COVID-19 leve o moderadamente grave y que no necesitan asistencia respiratoria, el *remdesivir* no ofrece un beneficio significativo al día 28 y no se recomienda su uso. Para personas con alto riesgo de hiperinflamación que son diagnosticadas en los primeros días de la enfermedad y requieren oxí-

geno suplementario, el *remdesivir* acorta el tiempo de recuperación y reduce el riesgo de progresión. Este criterio de valoración clínicamente importante es rentable en algunos entornos sanitarios. Los riesgos y beneficios del *remdesivir* en pacientes que presentan COVID-19 grave que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica son inciertos.

### **Favipiravir**

El *favipiravir* es un inhibidor de RdRp oral de amplio espectro, análogo de base de purina que se convierte en ribofuranosil-5B-trifosfato de *favipiravir* activo (*favipiravir*-RTP) mediante fosforribosilación intracelular. Es un inhibidor selectivo y potente de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) de los virus ARN. El *favipiravir* se incorpora al ARN viral nascente mediante RdRp viral propenso a errores, lo que conduce a la terminación de la cadena y mutagénesis viral.

El *favipiravir* ha demostrado su eficacia contra una amplia gama de virus de la influenza y puede detener la replicación de otros virus ARN incluidos *arenavirus*, *flebovirus*, *hantavirus*, *flavivirus*, *virus de la encefalitis equina occidental*, *norovirus* y *virus del ébola*. Estudios *in vitro* demostraron que el *favipiravir* puede tener una concentración eficaz contra la infección por SARS-CoV-2 dentro de una dosis terapéutica segura.<sup>17</sup>

Hasta la fecha, solo se han informado unos pocos ensayos sobre la eficacia del *favipiravir* en COVID-19. Un estudio en China, controlado y abierto, incluyó 80 pacientes con una enfermedad de leve a moderada, para observar la eficacia del *favipiravir* frente a LPV/RTV para el tratamiento de COVID-19. Los resultados obtenidos fueron favorables para los pacientes con el *favipiravir*, ya que se observó un menor tiempo de eliminación viral, 4 días [2.5–9] frente a 11 días [8–13] del grupo control. Los pacientes con el *favipiravir* tuvieron una tasa de mejoría mayor en cambios tomográficos (91, 43% contra 62, 22%;  $p=0.004$ ) del grupo control. La regresión de Cox multivariable mostró que el *favipiravir* se asoció significativamente ( $p=0.026$ ) con un aclaramiento viral más rápido, además, el momento de la terapia antiviral alcanzó una significación cercana ( $p=0,055$ ). El *favipiravir* fue mejor tolerado ( $p<0.001$ ) comparado con el grupo con LPV/RTV. La principal limitación de este estudio es que no fue aleatorio, doble ciego ni controlado con placebo.<sup>18</sup>

Otro ensayo multicéntrico prospectivo, aleatorizado, controlado y abierto, en donde participaron 240 pacientes adultos con COVID-19 en China, evaluó el *favipiravir* frente al *umifenovir*. Alrededor del 90% de los pacientes tenían una enfermedad moderada. La tasa de recuperación clínica ocurrió al día 7, significativamente mayor ( $p=0.019$ ) con el grupo del *favipiravir* (71.4%) contra *umifenovir* (55.8%). El *favipiravir* acortó significativamente el tiempo para aliviar la pirexia y la tos contra el *umifenovir*. No se observaron diferencias entre los grupos en la tasa de oxigenoterapia auxiliar o ventilación mecánica no invasiva, tasa de insuficiencia respiratoria general, ingreso en UCI o mortalidad por todas las causas; sin embargo, la disnea fue significativamente menor ( $p=0.017$ ) en el grupo del *favipiravir* que en el grupo con *umifenovir*.<sup>19</sup>

Tomando en cuenta esta evidencia, el *favipiravir* se convierte en un fármaco prometedor para el manejo en casos de enfermedad moderada y leve. Ha sido demostrada su capacidad de aclaramiento viral y mejoría de los síntomas. Se deben esperar resultados de los estudios clínicos en curso sobre eficacia clínica y seguridad en el tratamiento general de COVID-19.

### **Molnupiravir**

Los fármacos antivirales se dirigen a las polimerasas virales y funcionan como análogos de nucleósidos que terminan el alargamiento de la cadena de ARN. Sin embargo, los coronavirus tienen una actividad de corrección de pruebas exonucleolítica que puede eliminar los nucleótidos mal incorporados del extremo 3' del ARN nascente.<sup>20-24</sup>

El *molnupiravir* es un profármaco éster isopropílico del análogo de nucleósido  $\beta$ -D-N4-hidroxicitidina (NHC o EIDD-1931), que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 en el tejido pulmonar. A diferencia de los medicamentos aprobados —como el *remdesivir*, que se administran por infusión— el *molnupiravir* está disponible por vía oral. Los datos disponibles sugieren que el *molnupiravir* actúa como un agente mutagenizante que provoca una "catástrofe de error" durante la replicación viral. El NHC puede introducir mutaciones y puede provocar transiciones de G a A y de C a U en el ARN viral,<sup>25,26</sup> y se han encontrado las mismas transiciones para el SARS-CoV-2.<sup>27,28</sup>

El *molnupiravir* ha mostrado buena tolerancia y una farmacocinética proporcional a la dosis después de su

administración.<sup>29</sup> En un estudio fase II, doble ciego, controlado y multicéntrico con dosis de 800 mg cada 12 horas, el tiempo hasta el aclaramiento (negatividad del ARN) se redujo significativamente en el grupo de 800 mg en comparación con el placebo; además, la reducción en el tiempo hasta la eliminación del ARN viral también fue mayor y significativo en comparación con el placebo (mediana: 14 días contra 27 días; valor de  $p=0.01$ ). El día 5 no se observó ningún aislamiento viral de los pacientes que recibieron 400 u 800 mg del *molnupiravir* dos veces al día versus aislamiento viral del 11.1% en los participantes que recibieron placebo ( $p=0.03$ ). La proporción de sujetos que alcanzaron la negatividad del SARS-CoV-2 al final del estudio fue del 92.5%, 78.7%, 91.3% para 800 mg, 400 mg, 200 mg dos veces al día del *molnupiravir*, respectivamente; comparados en el 80.3% en el grupo del placebo.<sup>30</sup>

El estudio MOVE-OUT, es un ensayo fase III, aleatorizado y doble ciego. El análisis intermedio con 775 pacientes incluidos con enfermedad leve a moderada, y factores de riesgo para progresión de la enfermedad, reportó los siguientes hallazgos:<sup>31</sup>

- Una reducción significativa en el riesgo de ingreso hospitalario o muerte en un 50% ( $p=0.0012$ ) el día 29.
- El 7.3% de los pacientes (28/385) tratados con el *molnupiravir* en comparación con el 14.1% de los pacientes tratados con placebo (53/377) requirieron hospitalización. No se notificó ninguna muerte en el grupo del *molnupiravir* en comparación con 8 muertes en el grupo placebo el día 29.
- La eficacia del *molnupiravir* no se vio afectada por la variante del SARS-CoV-2 (*gamma*, *delta* o *mu*), el momento de aparición de los síntomas y los factores de riesgo subyacentes.
- La incidencia de cualquier evento adverso fue de 35% versus 40%, al comparar el brazo del *molnupiravir* contra el grupo del placebo, respectivamente; y los eventos adversos relacionados con el fármaco resultaron similares tanto en brazo del *molnupiravir* como el del placebo (12% versus 11%, respectivamente)

Es baja la evidencia que apoye la eficacia del *molnupiravir* en pacientes graves y hospitalizados. Con base en los estudios disponibles en adultos y sus resultados, la FDA aprobó su uso en adultos con ries-

go alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, en diciembre del 2021.

En México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), el 7 de enero del 2022, determinó también la autorización del *molnupiravir* para uso de emergencia para el tratamiento de enfermedad por COVID-19, de leve a moderado en adultos con prueba de diagnóstico SARS-CoV-2 positiva, que no requieren oxígeno suplementario; y también para quienes tienen al menos un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 grave, incluyendo hospitalización o la muerte; y también, para quienes las opciones alternas de tratamiento COVID-19 autorizadas no son accesibles o clínicamente apropiadas. El *molnupiravir* es el segundo antiviral de acción directa aprobado en México.

### **Inhibidores de proteasa**

La replicación del SARS-CoV-2 está mediada por un complejo formado por dos poliproteínas que se traducen a partir del ARN viral. Estas poliproteínas se escinden en al menos 11 sitios alrededor del C-terminal y la región central por la acción de los residuos catalíticos liberando las proteínas vitales necesarias para la replicación viral.<sup>32</sup> *Mpro* es la proteasa principal viral y actualmente se ha convertido en un objetivo para el desarrollo de antivirales. Esta proteína viral es una región altamente conservada, su sitio activo es idéntico para SARS-CoV2 y otros subtipos de coronavirus.<sup>33-35</sup>

Se han probado medicamentos antirretrovirales en infecciones pasadas por coronavirus humano y contra el SARS-CoV-2, pero los resultados en los ensayos clínicos de *lopinavir/ritonavir* no demostró ningún beneficio clínico en la enfermedad COVID-19. Otros inhibidores de proteasa que actualmente se utilizan para el tratamiento del VIH/Sida y hepatitis han sido probados con resultados no favorables.<sup>36</sup>

En noviembre de 2021, Pfizer anunció resultados positivos de un estudio fase II/III, EPIC-HR, aleatorizado y doble ciego, en pacientes adultos no hospitalizados con COVID-19 y con alto riesgo de progresar a enfermedad grave. El análisis intermedio mostró una reducción del 89% en el riesgo de hospitalización relacionada con COVID-19 o la muerte por cualquier causa, en comparación con el placebo de los pacientes tratados dentro de los tres días posteriores al inicio de los síntomas; 0.8% de los pacien-

tes que recibieron PAXLOVID™ comparado con los hospitalizados durante el seguimiento a 28 días, en comparación con el 7.0% de los pacientes que recibieron placebo y fueron hospitalizados o fallecieron (27/385 hospitalizados con 7 muertes posteriores).<sup>37</sup>

Actualmente están en curso estudios fase III, pero por los datos obtenidos, la FDA en EE. UU. emitió una autorización de uso de emergencia para Paxlovid (*nirmatrelvir/ritonavir*) para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (12 años y mayores que pesan al menos 40 kilogramos), y que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o muerte. Paxlovid está disponible solo con receta y debe iniciarse lo antes posible después del diagnóstico de COVID-19, durante los primeros 5 días posteriores al inicio de los síntomas. En México, la Cofepris, aprobó su uso el 14 de enero del 2022.

## Referencias

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. 2020;382(8):727-33. Disponible en: <https://buff.ly/32w1qfY>.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3):2000045. Disponible en: <https://buff.ly/3H4tAO3>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19 [updated Jan. 21] 2022. Disponible en: <https://buff.ly/3qZtxO0>.
- World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 18 January 2022, Edition 75 [update 18 January] 2022. Disponible en: <https://buff.ly/3H2c4dj>.
- Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. Chembiochem. 2020;21(5):730-8. Disponible en: <https://buff.ly/3G34k9Q>.
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Science translational medicine. 2017;9(396):eaal3653. Disponible en: <https://buff.ly/3KFLitA>.
- Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. Viruses. 2019;11(4):326. Disponible en: <https://buff.ly/3rPuNCG>.
- Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Science translational medicine. 2020;12(541):eabb5883. Disponible en: <https://buff.ly/3KLSF2M>.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. 2020;382(10):929-36. Disponible en: <https://buff.ly/332JjGn>.
- Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment [May 01] 2020. Disponible en: <https://buff.ly/3f7DGQO>.
- European Medicines Agency. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation [25 June] 2020. Disponible en: <https://buff.ly/2VmcsxL>.
- GILEAD. European Commission Grants Conditional Marketing Authorization for Gilead's Veklury® (remdesivir) for the Treatment of COVID-19 2020 [press release]. July 3 2020. Disponible en: <https://buff.ly/3nZMOgu>.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet. 2020;395(10236):1569-78. Disponible en: <https://buff.ly/2KLUtUpu>.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. 2020;383(19):1813-26. Disponible en: <https://buff.ly/3nYq3JV>.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. 2020;383(19):1827-37. Disponible en: <https://buff.ly/3nV7nuo>.
- WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. 2020;384(6):497-511. Disponible en: <https://buff.ly/348olsX>.
- Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res. 2013;100(2):446-54. Disponible en: <https://buff.ly/3AzwLLa>.
- Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing). 2020;6(10):1192-8. Disponible en: <https://buff.ly/3IGHhTJ>.
- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. 2020:2020.03.17.20037432. Disponible en: <https://buff.ly/3fZmfDO>.
- Bouvet M, Imbert I, Subissi L, Gluais L, Canard B, Decroly E. RNA 3'-end mismatch excision by the severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein

- nsp10/nsp14 exoribonuclease complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9372-7. Disponible en: <https://buff.ly/3fZsozO>.
21. Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, Demirbag S, Barfuss P, et al. Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting. *Molecular cell*. 2020;79(5):710-27. Disponible en: <https://buff.ly/3H1J0Tp>.
  22. Ferron F, Subissi L, Silveira De Morais AT, Le NTT, Sevajol M, Gluais L, et al. Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(2):E162-E71. Disponible en: <https://buff.ly/3IujNkS>.
  23. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(15):4773-9. Disponible en: <https://buff.ly/3FVPLEU>.
  24. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem*. 2020;295(20):6785-97. Disponible en: <https://buff.ly/3r3mLae>.
  25. Painter GR, Bowen RA, Bluemling GR, DeBergh J, Edpuganti V, Gruddanti PR, et al. The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection. *Antiviral Res*. 2019;171:104597. Disponible en: <https://buff.ly/3AzzMuY>.
  26. Yoon J-J, Toots M, Lee S, Lee M-E, Ludeke B, Luczo JM, et al. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(8):e00766-18. Disponible en: <https://buff.ly/3fZPLsR>.
  27. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinno KH, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021;591(7850):451-7. Disponible en: <https://buff.ly/3H1LJfu>.
  28. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature Microbiology*. 2021;6(1):11-8. Disponible en: <https://buff.ly/33MsIzw>.
  29. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(5):e02428-20. Disponible en: <https://buff.ly/3u8nWH0>.
  30. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv*. 2021:2021.06.17.21258639. Disponible en: <https://buff.ly/3rTOysG>.
  31. Merck Sharp & Dohme Corp. Efficacy and Safety of Molnupiravir (MK-4482) in Non-Hospitalized Adult Participants With COVID-19 (MK-4482-002) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04575597] 2021. Disponible en: <https://buff.ly/3IunMhk>.
  32. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020;582(7811):289-93. Disponible en: <https://buff.ly/3KJzPt3>.
  33. Muramatsu T, Takemoto C, Kim Y-T, Wang H, Nishii W, Terada T, et al. SARS-CoV 3CL protease cleaves its C-terminal autoprocessing site by novel subsite cooperativity. *PNAS*. 2016;113(46):12997-3002. Disponible en: <https://buff.ly/3r1IE9I>.
  34. Thiel V, Ivanov KA, Putics Á, Hertzog T, Schelle B, Bayer S, et al. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. 2003;84(9):2305-15. Disponible en: <https://buff.ly/3rTIlwL>. *J. Gen. Virol.* 2003, 84, 2305-2315.
  35. Ren Z, Yan L, Zhang N, Guo Y, Yang C, Lou Z, et al. The newly emerged SARS-Like coronavirus HCoV-EMC also has an “Achilles’ heel”: current effective inhibitor targeting a 3C-like protease. *Protein & Cell*. 2013;4(4):248-50. Disponible en: <https://buff.ly/3nVHavW>.
  36. Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, Lima CR, da Silva FS, Ferreira AC, Mattos M, et al. Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and pro-inflammatory cytokine production. *BioRxiv*. 2020:2020.04.04.020925. Disponible en: <https://buff.ly/3u0LZYs>.
  37. Pfizer. Pfizer’s Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death by 89% in Interim Analysis of Phase 2/3 EPIC-HR Study [November 05] 2021. Disponible en: <https://buff.ly/3ocd4oj>.