

ESTADO ACTUAL DE LA PANDEMIA CAUSADA POR EL CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME AGUDO RESPIRATORIO SEVERO: UNA REVISIÓN NARRATIVA

JEAN PAUL CAPPELLARO-SÁNCHEZ⁽¹⁾, CARLOS ANDRÉS MARÍN-HOYOS⁽²⁾, ROMEL FABIÁN GÓMEZ-NARANJO⁽³⁾, MÓNICA CHÁVEZ-VIVAS⁽⁴⁾.*

1) *Programa de Medicina. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre, seccional Cali, Colombia;*
2) *Programa de Medicina. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre, seccional Cali, Colombia;*
3) *Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, seccional Cali, Colombia;*
4) *Grupo de investigación GIMMEIN.*

Resumen

Objetivo: Describir extensivamente el estado epidémico del COVID-19, el agente que lo manifiesta y los tratamientos necesarios para combatir la pandemia, debido a que es una emergencia a nivel global y es necesario recopilar los datos de manera tal que sea entendible.

Métodos: Se realizó un estudio documental en el que analizaron 98 artículos que cumplían con el protocolo de búsqueda y selección. Europa y Asia concentran el mayor número de publicaciones (89,2%). El 63,7% de los estudios estuvo constituido por descripción de las características clínicas de los pacientes con la enfermedad, 30% fueron artículos que describen la morfología y estructura viral y 23% artículos relacionados con el tratamiento y profilaxis. Este artículo de revisión inicia con la historia del Síndrome Agudo Respiratorio Severo y se describe la estructura del virus y su efecto en el cuerpo con la fisiopatología y cuadro clínico, con el fin de entender mejor al coronavirus. Se realiza un resumen de la epidemiología con el fin de entender la transmisión del virus y la facilidad de su propagación. Finalmente se presenta el mecanismo de acción y los factores que distinguen los medicamentos que se han estudiado como opciones terapéuticas para el tratamiento del COVID-19 y el panorama actual en las vacunas desarrolladas para controlar la infección por el SARS-CoV-2.

Conclusiones: Aunque el SARS-CoV-2 tiene gran similitud con otros coronavirus, ha demostrado tener una mayor tasa de contagio debido a su estructura, supervivencia en el exterior y forma de infección. En consecuencia, deben tenerse en cuenta estos factores para evitar la propagación y el contagio, siguiendo las medidas necesarias de bioseguridad específicas para el virus. Se han estudiado diversos tratamientos para el COVID-19, pero falta aún soporte científico y más ensayos clínicos que permitan multiplicarlos con certeza en otros pacientes. La esperanza actual para controlar esta pandemia subyace en las diversas vacunas experimentales que están siendo aplicadas en la población de la mayoría de los países del planeta para prevenir el contagio.

Palabras clave: Síndrome agudo respiratorio severo, SARS-CoV-2, COVID-19, pandemia

* Dirección postal: Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Seccional Cali. Campus Valle del Lili. Carrera 109 N° 22-00; Valle del Lili A. A. 1040. Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia.
Correo electrónico: monikchavez@gmail.com

CURRENT STATUS OF THE PANDEMIC CAUSED BY SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2: A NARRATIVE REVIEW

Abstract

Objective: To describe extensively the epidemic status of COVID-19, the agent that manifests it and the treatments necessary to combat the epidemic, since it is a global emergency and is necessary to collect the data in an understandable way.

Methods: A desk study was made in which 97 articles that complied with the search and selection protocol were analyzed. Europe and Asia concentrate the largest number of publications (89.2%). Most articles (63.7%) consisted in a description of the clinical characteristics of patients with the disease, while the 30% were articles that describe viral morphology and structure, and 23% were articles related to treatment and prophylaxis.

This review article begins with the history of Severe Acute Respiratory Syndrome and describes the structure of the virus and its effect on the body with the pathophysiology and clinical picture, in order to better understand the coronavirus. A summary of the epidemiology is made in order to understand the transmission of the virus and the ease of its spread. Finally, the mechanism of action and the factors that distinguish the drugs that have been studied as therapeutic options for the treatment of COVID-19 and the current panorama in the vaccines developed to control the infection by SARS-CoV-2 are presented.

Conclusions: Although SARS-CoV-2 is very similar to other coronaviruses, it has been shown to have a higher infection rate due to its structure, survival abroad, and form of infection. Consequently, these factors must be taken into account to avoid spread and contagion, following the necessary biosecurity measures specific to the virus.

Several treatments have been studied for COVID-19, but there is still a lack of scientific support and more clinical trials that allow them to be multiplied with certainty in other patients. The current hope to control this pandemic lies in the various experimental vaccines that are being applied to the population of most of the countries on the planet.

Key words: Acute severe respiratory syndrome, SARS-CoV-2, COVID-19, pandemic

Introducción

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) de etiología desconocida, surgió como brote epidémico en noviembre del 2002 en Foshan, un pueblo al sur de China.^{1,2} Debido a la alta patogenicidad del agente etiológico, rápida diseminación y desenlace mortal se clasificó como la primera pandemia de este siglo.³

El agente etiológico del SARS correspondió a un coronavirus (CoV).⁴ La secuencia nucleotídica del virus evidenció su posible origen en murciélagos, luego se transmitió probablemente al gato civeta del Himalaya (*Viverra civetta*), y llegó posteriormente al humano por lo que fue asignado como SARS-CoV.⁵ En el año 2012 se aisló un nuevo coronavirus de un enfermo de neumonía en Arabia Saudita, éste se diseminó por la península arábiga y a otros países a partir de personas que viajaron al Medio Oriente ocasionando síndromes respiratorios, y se le denominó coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS-CoV), con una tasa de mortalidad del 35%.⁶ El análisis secuencial

evidenció que se trataba de un coronavirus que probablemente es transmitido por las secreciones nasales de los camellos al humano y el reservorio son ciertas especies de murciélagos.⁷ Las manifestaciones clínicas iniciales tanto para el SARS como para el MERS son generalmente inespecíficas, excepto que la mayoría de los pacientes presentaban fiebre y síntomas respiratorios.^{2,6} La actual pandemia que también manifiesta un SARS es producida por un coronavirus que surgió en el año 2019 (2019-nCoV) en la ciudad de Wuhan, de la provincia de Hubei (China),^{8,9} y fue designado el coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2).¹⁰

Hasta el momento no existe tratamiento contra la infección del virus; la terapia se centra en tratar la sintomatología a través de antiinflamatorios y se están evaluando medicamentos antivirales para evitar la replicación y el ensamblaje viral,¹¹ además se está trabajando intensamente para encontrar una vacuna efectiva.

El objetivo de este artículo de revisión es describir extensamente el estado epidémico del COVID-19, el

agente que lo manifiesta y los tratamientos necesarios para combatir la pandemia, debido a que es una emergencia a nivel global y es necesario recopilar los datos de manera tal que sea entendible.

Estructura y morfología del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, y al género *Beta-coronavirus* que son virus que infectan aves, mamíferos y al hombre. El género incluye también al SARS-CoV (del subgénero *Sarbecovirus*) y al MERS-CoV (del subgénero *Merbecovirus*).¹² Los coronavirus son virus esféricos y envueltos con un diámetro de 60 nm a 140 nm, presentan espículas que se proyectan sobre su superficie dando una apariencia de corona bajo el microscopio electrónico; de ahí su nombre de coronavirus.¹³

El genoma de los coronavirus es ARN monocatenario de sentido positivo. Tiene un total de 29.891 nucleótidos que pueden sintetizar hasta 9.860 aminoácidos y presenta 14 marcos de lectura abierta (ORFs) que codifican para 27 proteínas estructurales y no estructurales.¹³⁻¹⁵ Comparte un 89% de similitud con dos coronavirus de murciélagos, el bat-SL-CoVZC45 (*GenBank accession no.* MG772933.1) y el bat-SL-CoVZXC21

(*GenBank accession no.* MG772934.1). Sin embargo, presenta sólo una similitud aproximada del 79% con el SARS-CoV y del 50% con el MERS-CoV.^{14, 15} Los primeros dos tercios del ARN codifican dos poliproteínas que a su vez codifican 16 proteínas no estructurales, la poliproteína 1a (pp1a) y la poliproteína 1b (pp1ab), que son traducidas a partir del *ORF1a* y *ORF1ab* respectivamente, aquí se encuentra la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp).¹³⁻¹⁵

Durante la replicación del ARN viral se generan entre 6 a 9 ARNm subgenómicos (ARNsgm) que codifican por proteínas accesorias y estructurales que son: la proteína S (*spike protein*), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*).¹³

La proteína S forma las espículas que utiliza el virus para entrar en las células humanas.¹⁶

La otra proteína de la cubierta es la proteína E, una viroporina hidrofóbica muy pequeña anclada a la membrana crucial en la patogenicidad del virus ya que promueve el ensamblaje, la formación de la envoltura viral y ayuda a la liberación de virus. Mientras que la glicoproteína M es importante para el sostén con la célula huésped (figura 1).¹⁷ La proteína N está en el interior asociada al genoma viral y a una proteína que controla la

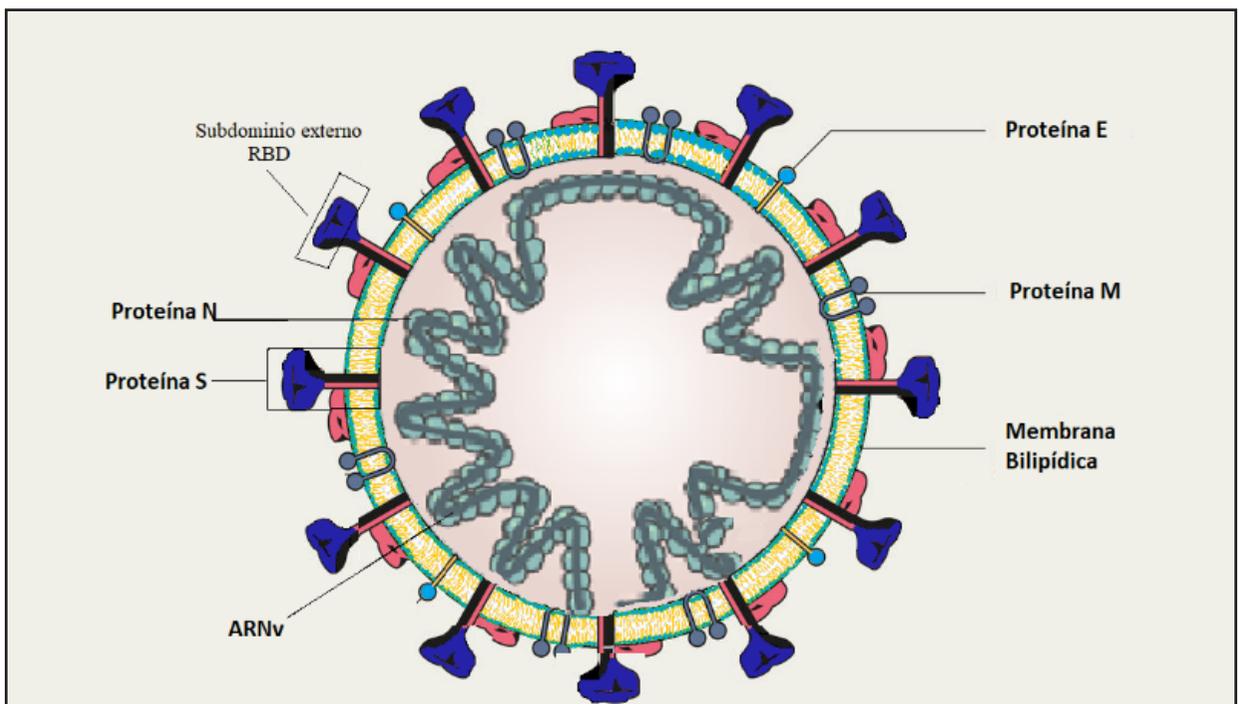


Figura 1. Estructura y morfología del SARS-CoV-2.

replicación llamada NSPS formando la nucleocápside,¹⁸ e interactúa con la proteína M durante el ensamblaje viral.¹⁹

Epidemiología de la pandemia del COVID-19

El 31 de diciembre de 2019, el sistema de vigilancia epidemiológica de China notificó a la OMS el brote de neumonía de causa desconocida que se inició a partir del mercado de mariscos y animales vivos de Huanan.²⁰ En enero se reportó en varias provincias de China como Hubei, Zhejiang, Guangdong, Henan, Hunan y ciudades como Beijing y Shanghai.²¹ El 7 de enero de 2020 se reportó la identificación del agente causante de ese grupo de neumonía como un coronavirus, con similitud al coronavirus de murciélago y al SARS-CoV.²²

El 12 de enero, la OMS lo llamó el nuevo coronavirus 2019 o “2019-nCoV” por su descubrimiento a finales de 2019.²³ La enfermedad causada por 2019-nCoV comenzó a ser reportada en otros países.²⁴ Por lo que el 30 de enero, la OMS declaró la enfermedad como una emergencia de salud pública de importancia global.²⁵

El 11 de febrero, la Comisión Internacional de Clasificación de Virus (ICTV) clasificó el 2019-nCoV como SARS-CoV-2 debido a su alta homología con el SARS-CoV,¹⁰ y al mismo tiempo, la OMS nombró la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 como “COVID-19”.²⁶ El primer caso de COVID-19 reportado en Latinoamérica fue en el Brasil el 25 de febrero, en un paciente que había viajado a Lombardía en Italia, entre el 6 y 20 de febrero;²⁷ desde entonces se ha presentado una propagación masiva en la región.

El 11 de marzo con 114 países con más de 118.000 casos y más de 4.000 muertes, la OMS declaró el estado de la pandemia a la propagación desenfrenada de la enfermedad.²⁸

La tasa de detección de casos viene cambiando a diario y puede rastrearse casi en tiempo real en el sitio *web* proporcionado por la Universidad Johns Hopkins.²⁹

El SARS-CoV-2 ha resultado sobrevivir en superficies como el plástico por 72 horas, en el acero inoxidable por 48 horas y en el aire libre por 3 horas. De esta forma, los lugares cerrados como aulas, medios de transporte público y negocios pueden ser focos de propagación de este virus dado que las gotas del virus circulan en el aire por un largo período de tiempo y permanece en las superficies por días.³⁰⁻³³ Tiene un tiempo de incubación de 5,1 (IC:95%: 4,5-5,8) días, y eso hace que

alrededor del 97,5% de casos presenten síntomas en los primeros 11,5 (IC:95%: 8,2-5,6) días de infección. Por ello la mayoría de las organizaciones respaldan periodos de vigilancia de al menos 14 días a casos expuestos, incluso siendo asintomáticos.³⁴ La población susceptible involucra a personas mayores de 60 años de edad y con enfermedades de base, quienes corren el riesgo de sufrir complicaciones y muerte. Mientras que los niños presentan menores tasas de infección o aquellos infectados pueden presentar síntomas más leves o incluso una infección asintomática.³⁵

Hacia finales de julio la OMS declaró como foco actual de la pandemia a Latinoamérica, y si se tiene en cuenta la debilidad que tienen los países que lo integran en su sistema de salud y las limitaciones económicas, el control rápido de esta pandemia –como lo han logrado otros países– resulta ser un desafío.³⁶

Patogénesis del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 como otros coronavirus tiene tropismo por las células alveolares tipo 2 entrando a ellas por endocitosis mediada por receptor; en este caso, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) es el receptor de entrada.³⁸ Las células alveolares tipo 2 contienen un 83% de ECA-2; además, las zonas apicales distales de los pulmones contienen esta proteína, lo que explicaría las opacidades pulmonares observadas en la base del pulmón en pacientes asintomáticos constituyéndose en la primera lesión pulmonar que se genera en los pacientes.^{19, 38}

La proteína S viral es una proteína de fusión trimerica constituida por los dominios S1 y S2.³⁹ La infección viral toma lugar cuando el extremo aminoterminal de la subunidad S1 interactúa con el receptor ECA-2 mediante el sitio RBD, específicamente en la glutamina en la posición 394, con la lisina en la posición 31 del ECA-2, lo que da como resultado el desprendimiento de la subunidad S1 y la transición de la subunidad S2 a una conformación estable posterior a la fusión. La subunidad S2 realiza la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula hospedera para inyectar el genoma viral al interior de la célula. En esta proteína existen unas repeticiones en tándem conocidas como repetición de hepteto, la HR1 y HR2 que se activan permitiendo la fusión de la envoltura viral a la membrana en la serinproteasa transmembranal tipo 2 (TMPRSS2), necesario para realizar la fusión.^{38, 40} El SARS-CoV-2 infecta inicialmente la zona alta del tracto respiratorio en la lámina

cribosa causando daño en el epitelio y bulbo olfatorio.⁴¹ A su vez es capaz de infectar las células epiteliales de la mucosa de la lengua donde existe una vasta expresión del receptor ACE-2; en ellas genera un daño causando la pérdida del gusto, y es por eso que los síntomas iniciales de la infección por el virus son anosmia o ageusia en un 15,7% de los casos.^{19,42} El virus puede pasar a través de las membranas de las mucosas, especialmente la nasal y laríngea, luego ingresa a los pulmones a través del tracto respiratorio.¹⁹ Como consecuencia de la presencia del virus en los alvéolos, las células epiteliales, macrófagos alveolares y las células dendríticas secretan bajos niveles de interferones y altos de interleucinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y IL-8), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y quimioquinas que atraen células inflamatorias como monocitos y neutrófilos en altos niveles, lo que causan una infiltración en el tejido pulmonar y una exagerada respuesta inmune que conduce a un SARS daño tisular extenso o a fallas multiorgánicas en lo que se conoce como la “tormenta de citoquinas”.⁴³

El protagonista de esta tormenta es la interleucina-6 (IL-6). Está implicada en la patogénesis del síndrome de liberación de citocinas (SRC), que es un síndrome inflamatorio sistémico agudo caracterizado por fiebre y disfunción orgánica múltiple.^{44,45}

Existen otros tejidos con una alta expresión de ECA-2 como son las células miocárdicas, células del túbulo proximal del riñón y células uroteliales de la vejiga, las células epiteliales superiores y estratificadas del esófago, enterocitos absorbentes de íleon y colon, colangiocitos que son sitios potenciales para la infección por el virus.^{12,19}

El virus puede infectar estos órganos y comenzar un segundo ataque, lo que hace que la condición del paciente se agrave entre 7 y 14 días después del inicio.

Características clínicas del COVID-19

La mayoría de los individuos infectados por SARS-CoV-2 permanecen asintomáticos. En pacientes sintomáticos, los síntomas más comunes del COVID-19 son la fiebre (83,3%), la tos (60,3%), la fatiga (38%) y la disnea (43,5%). Existen otros síntomas menos comunes como la mialgia (28,5%), expectoración (26,9%), odinofagia (17,4%), cefalea (14%), diarrea (8,4%), dolor de garganta (5,1%) rinorrea (4%) y vómito (3,5%).^{1,31}

Después del inicio de la enfermedad, los síntomas son de alguna manera leves, pero la enfermedad progresa a falta de aliento en aproximadamente 8 días y

SARS y en aproximadamente 9 días con requerimiento de ventilación mecánica (~ 10.5 días).^{8,9} Estos pacientes empeoran en un corto período de tiempo y mueren por insuficiencia orgánica múltiple. Aunque la tasa de mortalidad en las primeras series de pacientes hospitalizados fue del 11% al 15%, las estadísticas posteriores lo establecen entre el 2% y el 3%.^{30,35}

La neumonía causada por el COVID-19 tiene como signos radiológicos más comunes las opacidades vitrales, en el 91% de los casos, las consolidaciones en el 63% y engrosamiento septal interlobular en un 59%.⁴⁶ Estos síntomas se presentan en la base de ambos pulmones, lo que hace característica a esta neumonía comparada a una neumonía bacteriana. Otro signo característico de esta enfermedad es el patrón de *crazy paving* que se presenta en el 29% de los casos. En el caso de las opacidades vitrales, estas desaparecen después de dos semanas aproximadamente.⁴⁶

Es posible evidenciar algunos pacientes con ataxia, convulsiones, neuralgia, inconsciencia y encefalopatía. Esto debido a la invasión que realiza el virus al sistema nervioso en los puntos de sinapsis como se ha observado en otros coronavirus como el SARS-CoV.⁴⁷ Algunos autores argumentan que esto puede estar implicado en la fisiopatología de la falla respiratoria aguda en algunos pacientes.⁴⁸

Diagnóstico de la enfermedad

Un aspecto importante en la contención de la infección por el SARS-CoV-2 y el desarrollo de complicaciones en las personas infectadas es el diagnóstico preciso y oportuno. La OMS establece que la decisión de realizar una prueba para detectar la infección por el virus debe basarse en factores clínicos o epidemiológicos y vincularse a una evaluación de la probabilidad de infección con protocolos adaptados a la situación local.⁴⁹

Existen dos tipos de pruebas de detección del SARS-CoV-2. Las pruebas de detección del virus (ARN o antígeno viral), las cuales indican que la persona tiene la infección, y las pruebas de anticuerpos (IgM o IgG), que indican que la persona ha tenido contacto con el virus en alguna ocasión.⁵⁰⁻⁵²

La prueba más empleada es la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa en tiempo real (RT-PCR), la cual permite detectar el ARN del virus a partir de las secreciones respiratorias inferiores y del suero, siendo considerada la prueba de oro en la detección viral.⁵⁰ La utilidad de esta prueba radica en que

permite la detección de casos desde dos días antes de la aparición de los síntomas y durante la primera semana de su aparición.

Por otra parte existe la detección del virus a partir del cultivo viral que se desarrolla en laboratorios de Nivel 3. En este caso las muestras clínicas (secreción salival, anal o nasofaríngea) se adicionan a un cultivo de células Vero E6, las cuales son células epiteliales renales de *Cercopithecus aethiops*.^{53, 54} A partir de estos cultivos, que contienen una mayor concentración del virus, se puede visualizar a éste por microscopía electrónica con el fin de realizar estudios morfológicos o estructurales.

En cambio, la prueba de detección de anticuerpos se basa en la detección de anticuerpos IgG e IgM producidos como respuesta a la infección viral. La desventaja es que el resultado es cualitativo y es eficaz como diagnóstico recién después de 7 días del inicio de los síntomas.⁵¹

Avances en el tratamiento de la infección causada por CoV-SARS-2 y estado actual

Actualmente, no existe un tratamiento validado para COVID-19. Las estrategias para atender la enfermedad se encaminan en la atención sintomática y de apoyo.¹¹ Sin embargo, debido a la mortalidad asociada a la enfermedad, en varios países se viene trabajando activamente en encontrar un tratamiento específico contra el virus.

Medicamentos antiinflamatorios para tratar el COVID-19.

Dexametasona. Se trata de un corticosteroide de tipo glucocorticoide que en baja dosis induce la expresión de moléculas antiinflamatorias y a la óxido nítrico sintasa. En dosis altas, inhibe la producción de compuestos proinflamatorios como las citoquinas, quimioquinas y compuestos de adhesión, la fosfolipasa A2 y la ciclooxigenasa.⁵⁵ El estudio realizado por Horby y col. demostró reducir la mortalidad en pacientes con ventilación mecánica en un 35%.⁵⁶ Sin embargo, Tsai y col. encontraron que el suministro de corticosteroides puede empeorar la situación de los pacientes que tienen síntomas leves o moderados. Probablemente debido a que los corticosteroides suprimen el sistema inmune y como consecuencia la proliferación del virus aumenta; sin embargo, en pacientes críticos de COVID-19 la tormenta de citoquinas tiende a disminuir.⁵⁷

El 16 de junio la OMS recomendó el uso de dexame-

tasona en dosis de 6 mg/día por 10 días, por vía oral o endovenosa, y pidió un incremento en su producción, dado que no ha registrado efectos adversos graves y es muy económica, lo que facilita su producción y adquisición.⁵⁸ Es importante resaltar que la utilización del medicamento se hace en forma individualizada según el criterio médico y se emplea solo a partir de la semana del inicio de los síntomas, para pacientes hospitalizados por neumonía grave por COVID-19 que requieran oxígeno terapia o ventilación mecánica a dosis reducidas y durante un tiempo limitado.^{57, 58}

Tocilizumab. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de tipo IgG1. En su forma soluble inhibe al receptor de IL-6 y su uso es recomendado como tratamiento de las diferentes formas de la artritis.⁵⁹ Mehta y col. sugieren un efecto inhibitorio en la IL-6; por lo que sería útil su acción sobre la tormenta de citoquinas en pacientes críticos.⁶⁰ Xu y col., en un estudio realizado en 21 pacientes con neumonía grave o muy grave, recibieron tocilizumab y reportaron mejoría en la mayoría de pacientes sin evidenciarse eventos adversos de importancia.⁶¹ El estudio retrospectivo realizado por Guaraldi y col., con 1.351 pacientes diagnosticados de COVID-19 en Italia, concluyó que el tratamiento con tocilizumab podría reducir el riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte en pacientes con neumonía grave por COVID-19.⁶² Sin embargo, faltan más estudios que evidencien la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con COVID-19.⁶³

Medicamentos Antivirales para tratar el COVID-19

Cloroquinas e hidroxiclooroquinas. Los análogos de la cloroquina son bases dipróticas débiles que se dirigen hacia los endosomas y lisosomas, y modifican su pH de manera que el virus no pueda replicarse. En modelos animales se demostró ser efectivo para bloquear al coronavirus humano, incluyendo el SARS.⁶⁵ Altera la síntesis de ácido siálico, realiza modificación postranslacional y la glicosilación del receptor ECA-2, lo que dificulta que el virus entre a la célula.

Algunos investigadores han estudiado la acción conjunta de la cloroquina e hidroxiclooroquina con antibióticos macrólidos como la azitromicina en pacientes COVID-19. Sin embargo, existen efectos secundarios para aquellos pacientes con predisposición adquirida o congénita especialmente con problemas cardiacos.⁶⁶ Un estudio encontró que la efectividad de ambos medicamentos aumentaba a las 48 horas de ser aplicado. Sin

embargo, la hidroxiclороquina demostró mayor efectividad que la cloroquina.⁶⁷ En un ensayo clínico aleatorizado se encontró que el 57,1% de los pacientes que recibieron hidroxiclороquina a una dosis de 200 mg diarios habían mejorado en comparación con el grupo control que alcanzó mejoría en un 12,5%.⁶⁸ Sin embargo, este estudio mostro tener sesgos metodológicos y un tamaño de muestra reducido

Un estudio observacional realizado por Geleris y col., en 1.446 pacientes diagnosticados con COVID-19 en un centro hospitalario de la ciudad de Nueva York no se encontró ninguna asociación entre el uso de hidroxiclороquina y un buen desenlace de los pacientes hospitalizados.⁶⁹ Hasta la fecha, no hay suficiente evidencia que sustente el uso de la hidroxiclороquina como tratamiento farmacológico para el COVID-19.

El interferón (IFN). Los interferones son proteínas producidas por leucocitos y se dividen en tres clases según sus características estructurales, biológicas y el tipo de célula que los produce, IFN- α o tipo leucocitario, IFN- β o tipo fibroblástico; estos dos interferones son de tipo I. También se encuentra el interferón- γ o tipo inmune que es de tipo II.⁷⁰

En un estudio *in vitro* se demostró que el IFN- γ y el IFN- α lograron inhibir el SARS-CoV. Sin embargo, el IFN- β mostró mayor protección profiláctica y un potencial antiviral después de la infección por el virus.⁷¹ Huang y col. demostraron que el IFN- γ induce la síntesis de diferentes quimiocinas que pueden reclutar células T activadas en los pulmones y ayudar con la infección viral, respuesta que ha sido análoga en los casos agudos de SARS-CoV.⁷² Loutfy y col. han ensayado una especie sintética de IFN- γ como antivirales contra el SARS-CoV-2, específicamente como inhibidor de la replicación del SARS-CoV; éste es el único interferón que ha sido probado en humanos.⁷³

Arbidol. El arbidol –umifenovir– es un medicamento derivado de los ácidos carboxílicos; fue creado en Rusia como tratamiento de los virus de la influenza A, influenza B y otros arbovirus.⁷⁴ En el CoV-SARS-2 el medicamento apunta a inhibir el mecanismo de fusión de la S2 de la proteína S, esto puede hacerlo por la afinidad al complejo de trimerización de la proteína S.⁷⁵ En los diferentes ensayos el arbidol ha demostrado tener menos efectividad comparada al tratamiento estándar y tener un mayor tiempo de recuperación comparado al favipiravir, lo que desfavorece el uso de arbidol.⁷⁶

Lopinavir y Ritonavir. Son medicamentos que

inhiben de las proteasas virales del VIH-1 (lopinavir) y 3CLP (ritonavir), enzimas necesarias para la replicación del virus.⁷⁷

Cao y col. han realizado ensayos clínicos con el empleo simultáneo de estos dos medicamentos y concluyeron en que pueden servir para tratar pacientes con SARS, MERS y COVID-19.⁷⁸ Pero los resultados no son aún concluyentes, pues sus efectos no son significativos.

Remdesivir. También llamado GS-574, se ha empleado para el tratamiento del ébola, y su uso se ha extendido para el tratamiento de otros virus como los paramixovirus, pneumovirus, y otros coronavirus. Es un análogo del ATP lo que hace que la ARN polimerasa lo incorpore a una cadena de ARN en crecimiento y al momento de ser procesado por la polimerasa, éste bloquea la cadena debido a la diferencia estructural y la especificidad de la enzima.⁷⁹

Gordon y col. demostraron que el remdesivir es capaz de inhibir la ARN polimerasa viral del MERS-Cov.⁸⁰ Los estudios *in vitro* demuestran una eficaz inhibición del SARS-CoV-2, pero en los diferentes ensayos clínicos en humanos demostró tener una baja eficacia, pues las tasas de mortalidad tienen una diferencia baja con los grupos de control.⁸¹ Este medicamento se empleó por primera vez en los Estados Unidos en un paciente con diagnóstico de neumonía debida al SARS-CoV-2, mostrando una recuperación sin efectos adversos.⁸² Un estudio de cohortes realizados con pacientes de Estados Unidos, Europa y Japón mostró mejoría clínica en el 68% de los pacientes tratados con el medicamento.⁸³ En Italia, varios centros hospitalarios lo emplean para el tratamiento del COVID-19 en una terapia de 9 días que incluye una dosis inicial de 200 mg y dosis consecutivas de 100 mg.⁸⁴ Sin embargo, algunos ensayos han mostrado baja eficacia, por lo que no se considera al remdesivir como un buen tratamiento eficaz en muchos países.⁸⁵

Favipiravir. Es un antiviral que presenta un mecanismo similar al remdesivir. Presenta efectos inhibidores con los *Arenavirus*, *Bunyavirus*, *Flavivirus*, *Filovirus* y *Coronavirus* y ha demostrado una mejoría del 91,43% después de 14 días de tratamiento.⁸⁶

Ivermectina. Tiene múltiples facultades antivirales; en el virus VIH-1 actúa como inhibidor de la proteína integrasa y el heterodímero importado (IMP) $\alpha/\beta 1$ responsable del transporte de la integrasa viral al núcleo de la célula hospedera. En el caso del SARS-CoV,

la IMP α/β parecería ser importante para el cierre nucleocitoplasmático durante la infección.⁸⁷

También se ha demostrado que la proteína no estructural ORF6 del SARS-CoV realiza una función antagonista al factor de transcripción STAT1, al secuestrar IMP α/β en la membrana del retículo endoplasmático. Por esto se ha sugerido que la ivermectina puede funcionar como inhibidora del transporte nuclear del SARS-CoV-2 durante la infección.⁸⁸

Algunos investigadores señalan que si se administra en las primeras etapas de la infección puede limitar la carga viral, la progresión grave de la enfermedad y la transmisión entre personas.^{89,90} Sin embargo, aún hacen falta más ensayos para confirmar que se trata de un tratamiento efectivo.

Perspectivas futuras en el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2

Actualmente hay 78 proyectos confirmados para la creación de una vacuna. La vacuna de ChAdOx1 nCoV-19 (nombrada también AZD1222), está siendo desarrollada por la Universidad de Oxford y producida por la compañía farmacéutica AstraZeneca.⁹¹ Esta vacuna es una versión debilitada del adenovirus que infecta los chimpancés, a la que se le integró la proteína S, lo que hace que la vacuna cuente con una versión de esta proteína que pueda ser asimilada por el sistema inmune, para que cuando el virus entre al cuerpo, sea reconocido inmediatamente por el sistema inmune y sea inofensivo.⁹² Se ha demostrado que el 91% de los participantes que recibieron solo una dosis, han desarrollado anticuerpos que pueden neutralizar el 80% del virus, mientras que en los participantes a los que les fue suministrada la segunda dosis el resultado fue del 100%.⁹³ También está la vacuna desarrollada por NIAID y producida por Moderna: es la mRNA-1273, la cual consiste en una nanopartícula lipídica sintética que transporta un modelo de ARNm modificado que contiene una versión menos virulenta de la proteína S (con sustituciones de las prolinas en la S2), éste es dirigido hacia la célula con el fin de entrenar el sistema inmune a reconocer la proteína S.⁹⁴

Se encuentra también otra vacuna que emplea la forma inactivada del virus y está siendo desarrollada por CNBT y producida por Sinofarm.⁹⁴

La vacuna Ad5-nCoV tiene una función parecida a la de ChAdOx1, dado que también ésta usa una versión debilitada del adenovirus de chimpancé y está siendo desarrollada por CanSino.⁹⁵

Otra vacuna interesante es la PitCoVacc, la cual consiste en fragmentos de la proteína S que inducen la producción de anticuerpos específicos contra la misma y es desarrollada por la Universidad de Pittsburg.⁹⁶

Se sospecha que la vacuna BCG, usada contra la tuberculosis, pueda tener efectos positivos hacia el fortalecimiento del sistema inmune contra el COVID-19, dado que los países donde hay vacunación de BCG usando las primeras generaciones de esta vacuna, hay un número de muertes menor. Al parecer las BCG inducen a unas modificaciones en las histonas y codifican citoquinas inflamatorias que entrenan el sistema inmune.⁹⁷

En este sentido, se ha discutido la posibilidad que la vacuna MMR (*Measles, Mumps and Rubella*), o sea sarampión, paperas y rubéola, pueda fortalecer el sistema inmune contra el COVID-19, debido a que en los países donde hubo mayor vacunación con la MMR, también hubo una menor tasa de mortalidad.⁹⁸

Conclusiones

Aunque el SARS-CoV-2 tiene gran similitud con otros coronavirus, los cuales ya infectaron a la población humana en el pasado, éste ha demostrado tener una mayor tasa de contagio debido a su estructura, supervivencia en el exterior y forma de infección. En consecuencia, deben tenerse en cuenta dichos factores para evitar la propagación y el contagio, esto siguiendo las medidas necesarias de bioseguridad específicas para este virus.

Se han desarrollado diversos tratamientos para COVID-19, algunos de ellos incluyen medicamentos usados para el tratamiento de otras enfermedades con algunos resultados, pero falta aún soporte científico y más ensayos clínicos que permitan multiplicarlos con certeza en otros pacientes. La esperanza para controlar esta pandemia subyace en las diversas vacunas experimentales que están siendo aplicadas en la población de la mayoría de países del planeta.

Referencias.

1. Joseph S, Peiris M, Phil D, Kwok Y, y col. *The severe acute respiratory syndrome*. N Engl J Med 349: 2431-41, 2003.
2. Ligappa J, McDonald C, Simone P, Parashar U. *Wrestling SARS from uncertainty*. Emerg Infect Dis 10: 167-70, 2004.
3. WHO. Cumulative Number of Reported Probable Cases of SARS. World health organization 2003 Disponible en: https://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/

4. Drosten C, Günther S, Wolfgang P, y col. *Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome*. N Engl J Med 348: 1967-76, 2003.
5. Guan B, Zheng J, He YQ, y col. *Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China*. Science 302: 276-8, 2003.
6. Al Hajjar S, Memish ZA, McIntosh K. *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a perpetual challenge*. Ann Saudi Med 33: 427-36, 2013.
7. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer M, y col. *Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia*. N Engl J Med 367: 1814-20, 2012.
8. Chen N, Zhou M, Dong X y col. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. Lancet 395: 507-13, 2020.
9. Wang D, Hu B, Chang H, y col. *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China*. JAMA 323: 1061-9, 2020.
10. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, y col. *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. Nat Microbiol 5: 536-44, 2020.
11. Kruse RL. *Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China*. F1000 Res 9(72), 2020.
12. Mousavizadeh L, Ghasemi S. *Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis*. J Microbiol Immunol Infect S1684-1182(20)30082-7, 2020.
13. Chan JF, Kok KH, Zheng Z y col. *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*. Emerg Microbes Infect 9: 221-36, 2020.
14. Lu R, Zhao X, Juan L y col. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. Lancet 395: 565-74, 2020.
15. Wang H, Li X, Shubing Z y col. *The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 39: 1629-35, 2020.
16. Walls A., Park YJ, Tortorici MA y col. *Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein*. Cell 181: 281-92, 2020.
17. Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez L, y col. *Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly*. Virology 478: 75-85, 2015.
18. McBride R, Van Zyl M, Fielding B. *The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein*. Viruses 6: 2991-3018, 2014.
19. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. *COVID-19 pathophysiology: A review*. Clin Immunol 215: 108427, 2020.
20. Zhu N, Zhang D, Wenling W, y col. *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med 382: 727-33, 2020.
21. Chan JF, Yuan S, Kai-Wang K y col. *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster*. Lancet 395: 514-23, 2020.
22. Zhou P, Yang XL, Wang XG, y col. *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. Nature 579: 270-3, 2020.
23. World Health Organization Novel Coronavirus (2019-nCoV), Situation Report 1. 21 2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
24. World Health Organization Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19-. [Internet]. 2020 Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>
25. World Health Organization Coronavirus Disease 2019 Situation Report. 2020. [Internet] Disponible en :https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200326-sitrep-66-covid-19.pdf?sfvrsn=9e5b8b48_2
26. WHO Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200215-sitrep-26-covid-19.pdf?sfvrsn=a4cc6787_2. Accessed 02 Mar 2020
27. Rodríguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, y col. *COVID-19 in Latin America: the implications of the first confirmed case in Brazil*. Travel Med Infect Dis 35: 101613, 2020.
28. Adhanom-Ghebreyesus T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. [Acceso 4 de abril de 2020] Disponible en <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19---11-march-2020>.
29. John Hopkins University. *COVID-19 Map*. 2020 [Internet]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
30. Guo YR, Cao QD, Zhong-Si H y col. *The origin, trans-*

- mission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status.* Military Med Res 7: 6, 2020.
31. Li Q, Guan X, Wu P y col. *Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia.* N Engl J Med 382: 1199-207, 2020.
 32. Fiorillo L, Cervino G, Matarese M y col. *COVID-19 Surface Persistence: A Recent Data Summary and Its Importance for Medical and Dental Settings.* Int J Environ Res Public Health 17: 3132, 2020.
 33. Morawskaa L, Caob J. *Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality.* Env Int 139(105730), 2020.
 34. Lauer SA, Grantz KH, Qifang B, y col. *The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application.* Ann Intern Med 172: 577-82, 2020.
 35. Huang C, Wang Y, Li X, y col. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Lancet 305: 497-506, 2020.
 36. Rodríguez-Morales AJ, Sánchez-Duque JA, Hernández S, y col. *Preparación y control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en América Latina.* Act Med Peru 37: 3-7, 2020.
 37. Zhang H, Josef M, Yimin L, y col. *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target.* Intens Care Med 46: 586-90, 2020.
 38. Song WF, Gui M, Wang X, Xiang Y. *Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2.* PLoS Pathog 14: e1007236, 2018.
 39. Millet JK, Kien F, Cheung Y, y col. *Ezrin interacts with the SARS coronavirus spike protein and restrains infection at the entry stage.* PLoS One 7: e49566, 2012.
 40. Hirano T, Murakami M. *COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome.* Immunity 52: 731-3, 2020.
 41. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. *Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients.* J Korean Med Sci 35: e174, 2020.
 42. Rose-John S. *Interleukin-6 family cytokines.* Cold Spring Harb Perspect Biol 10: a028415, 2018.
 43. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. *Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Coronavirus disease 2019 and the corresponding immunotherapies.* Zhonghua Shao Shang Za Zhi 36: 471, 2020 .
 44. Ye Q, Wang B, Mao J. *The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19.* J Infect 80: 607-13, 2020.
 45. Chung M, Bernheim A, Mei X, y col. *CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV).* Radiology 295: 202-7, 2020.
 46. Kanne JP. *Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist.* Radiology 295: 16-7, 2020.
 47. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. *Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms.* ACS Chem Neurosci 11: 995-8, 2020.
 48. Mao L, Jin H, Wang MD, y col. *Neurological manifestation of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study.* JAMA Neurol 77: 683-90, 2020.
 49. World Health Organization. *Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases.* WHO; 2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>
 50. Corman VM, Landt O, Kaiser M, y col. *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.* Euro Surveill 25: 2000045, 2020.
 51. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. *Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2.* JAMA 323: 2249-51, 2020.
 52. Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M. *Understanding antibody testing for COVID-19.* J Arthroplasty 35: 574-81, 2020.
 53. Calderaro A, Arcangeletti MC, Conto FD, y col. *SARS-CoV-2 infection diagnosed only by cell culture isolation before the local outbreak in an Italian seven-week-old suckling baby.* Int J Infect Dis 96: 387-98, 2020.
 54. VERO C1008 [Vero 76, clone E6, Vero E6] ATCC ® CRL-1586™ Cer Atcc.org. 2020
 55. Ottonello L, Bertolotto M, Montecucco F, y col. *Dexamethasone-induced apoptosis of human monocytes exposed to immune complexes. intervention of CD95-and Xiap-dependent pathways.* Int J Immunopathol Pharmacol 18: 403-15, 2005.
 56. Horby P, Lim WS, Emberson J y col. *Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report.* N Engl J Med 17: NEJMoa2021436, 2020.
 57. Tsai MJ, Yang KY, Chan CM, y col. *Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study.* Ann Intensive Care 10: 26, 2020.
 58. World Health Organization. World Health Organization; Available from: <https://www.who.int/es/news->

- room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients.
59. EMA - CHMP Public assessment report for RoActemra. EMEA/H/C/000955/II/0086/G 2019 pag 166 2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>
 60. Mehra P, McAuley DF, Brown M, y col. *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. Lancet 395: 1033-4, 2020.
 61. Xu X, Han M, Tiantian Li, y col. *Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab*. Proc Natl Acad Sci USA 117: 10970-5, 2020.
 62. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri P, y col. *Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study*. Lancet Rheumatol 2: 474-84, 2020.
 63. National Institutes of Health. 2020. "Search of: Tocilizumab | Covid-19 - List Results - ClinicalTrials.Gov." 2020 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>
 64. Tan Y, Yam WK, Sun J, Chu JJ. *An evaluation of chloroquine as a broad-acting antiviral against hand, foot and mouth disease*. Antivir Res 149: 143-149, 2017
 65. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, y col. *In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine*. Biochem Biophys Res Commun 323: 264-268, 2004
 66. Gautret P, Lagier J, Parola P y col. *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial*. Int J Antimicrob Agents 56: 105949, 2020.
 67. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. *Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine*. Int J Antimicrob Agents 55: 105945, 2020.
 68. Chen Z, Hu J, Zhang Z y col. *Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial*. medRxiv 2020.03.22.20040758, 2020.
 69. Geleris J, Sun Y, Platt J y col. *Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med 382:2411-2418, 2020.
 70. Marín O, Vivas-Ruiz D, Neira M, y col. *Rol de los interferones tipo I y tipo III: Una revisión de conceptos*. Ágora 6(2): 6, 2019.
 71. Blatt L, Davis J, Susan B, Milton W. *The biologic activity and molecular characterization of a novel synthetic interferon-alpha species, consensus interferon*. J Interferon Cytokine Res 16: 489-99, 1996.
 72. Kao-Jean H, Su IJ, Theron M, y col. *An interferon G-related cytokine storm in SARS patients*. J Med Virol 75: 185-94, 2005.
 73. Loutfy M, Blatt L, Siminovitch KA, y col. *Interferon alfa-con-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study*. JAMA 290: 3222-8, 2003.
 74. Wu R, Wang L, Kuo HCD, y col. *An update on current therapeutic drugs treating COVID-19*. Curr Pharmacol Rep 11: 1-15, 2020.
 75. Vankadari N. *Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein*. Int J Antimicrob Agents 56: 105998, 2020.
 76. Chu CM, Cheng VC, Wong MML, y col. *Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings*. Thorax 59: 252-6, 2004.
 77. Kim UJ, Won E-J, Kee SJ, y col. *Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-α for Middle East respiratory syndrome*. Antivir Ther 21: 455-9, 2016.
 78. Cao B, Wang Y, Wen D, y col. *A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19*. N Engl J Med 382: 1787-99, 2020.
 79. Menéndez JC. *El remdesivir, un antiviral prometedor contra la enfermedad por coronavirus Covid-19*. Real Academia Nacional de Farmacia [Internet]. 2020 Disponible en: <https://www.ranf.com/noticia/remdesivir-antiviral-prometedor/>
 80. Gordon C.J., Tcheshnokov EP, Feng JY, y col. *The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus*. J Biol Chem 295: 4773-9, 2020.
 81. Wang Y, Zhang D, Du G y col. *Remdesivir in Adults With Severe COVID-19: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial*. Lancet 395(10236): 1569-1578
 82. Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, y col. *First case of 2019 novel coronavirus in the United States*. N Engl J Med 382: 929-36, 2020.
 83. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. *Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19*. N Engl J Med 382: 2327-36, 2020.
 84. Lombardy Section of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. *Vademecum for the treatment of people with COVID-19*. Edition 2.0, 13 March 2020. Infez Med 28: 143-5, 2020.
 85. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE y col. *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report*. New Eng J Med 383:1813-1826, 2020

86. Cai Q, Yang M, Liu D, y col. *Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study*. *Engineering* 6: 1192-8, 2020.
87. González A, Sahagún AM, Diez MJ, y col. *The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans – a mini-review*. *AAPS J* 10: 42-6, 2008.
88. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, y col. *The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer*. *Antivir Res* 177: 104760, 2020.
89. Caly L, Druce J, Catton MG, y col. *The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro*. *Antivir Res* 178: 104787, 2020.
90. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, y col. *Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis*. *J Antimicrob Chemother* 75: 827-34, 2020.
91. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, y col. *The COVID-19 vaccine development landscape*. *Nat Rev Drug Discov* 20: 305-6, 2020.
92. Van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, y col. *ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques*. *Nature* 586: 578-82, 2020.
93. Folegatti P, Ewer K, Aley P, y col. *Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial*. *Lancet* 396: 467-78, 2020.
94. Diamond MS, Pierson TC. *The challenges of vaccine development against a new virus during a pandemic*. *Cell Host Microbe* 27: 699-703, 2020.
95. Mullard A. *COVID-19 vaccine development pipeline gears up*. *Lancet* 395: 1751-2, 2020.
96. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. *Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis*. *Brain Behav Immun* 87: 59-73, 2020.
97. Miyasaka M. *Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality?* *EMBO Mol Med* 12: e12661, 2020.
98. Gold JE, Baumgartl WH, Okyay RA, y col. *Analysis of measles-mumps-rubella (MMR) titers of recovered COVID-19 patients*. *mBio* 11: e02628-20, 2020.