

Revista del Centro de Investigación de la Universidad La Salle
Vol. 14, No. 54, Julio-Diciembre, 2020: 141-166
DOI: <http://doi.org/10.26457/recein.v14i54.2656>

Pandemia SARS-CoV-2/COVID-19, perspectivas y desafíos

SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic, perspectives and challenges

Fernando Ramos Reyes

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (México)

Gabriela García Pérez¹

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (México)

Recibido: 23 de mayo de 2020

Aceptado: 30 de septiembre de 2020

Publicado: 20 de noviembre de 2020

Resumen

La enfermedad COVID-19 es causada por un coronavirus y se considera que inició en la provincia de Wuhan, China, a finales del 2019. Este coronavirus, identificado inicialmente como el agente etiológico del síndrome respiratorio agudo severo, fue denominado posteriormente como SARS-CoV-2, se expandió rápidamente entre las personas al grado de que el 11 de marzo del año en curso, la OMS clasificó al COVID-19 como pandemia, habiendo afectado hasta ese momento a 114 países, con alrededor de 118 mil casos de personas infectadas y 4291 fallecimientos. Una vez más, un virus ha traspasado las barreras de especie (zoonosis), y nos ha puesto en graves problemas, adaptándose al nuevo hospedero

¹ Email: garciap@unam.mx



rápidamente y con una transmisión muy eficiente, ocasionando una diseminación mundial en tan sólo unas semanas. Esta revisión tiene el objetivo de informar sobre algunos avances que consideramos importantes y ofrecer perspectivas sobre la situación actual de la pandemia COVID-19. Por supuesto, un gran avance se obtendrá cuando se obtenga un fármaco que pueda ser seguro y controle la infección del SARS-CoV-2 y/o cuando se cuente con una vacuna segura y eficaz para generar inmunidad a mediano y aún mejor, a largo plazo, si es posible. Con la participación de muchos científicos alrededor del mundo, se ha desatado una carrera contra el tiempo para obtener algún fármaco y/o vacuna que permita mitigar esta pandemia. Por ahora, nuestra recomendación está enfocada en mejorar nuestro estado de salud, realizando cambios en nuestro estilo de vida, lo que seguramente nos permitirá enfrentar a este o a cualquier otro agente infeccioso de mejor forma y tener un mejor pronóstico.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Coronavirus; Síndrome respiratorio agudo severo

Abstract

The SARS-CoV-2 epidemic started in the province of Wuhan, China at the end of 2019. This coronavirus, originally identified as the etiologic agent of severe acute respiratory syndrome (SARS) later given the name SARS-CoV-2, spread rapidly. On March 11, the World Health Organization classified COVID-19 as a pandemic having affected 114 countries with 118 thousand people infected and 4291 people deceased. Once again, a virus has jumped across species and has had serious consequences, as this virus has adapted to the new host quickly with highly efficient transmission and spread worldwide in just a few weeks. The aim of this review is to report new information, that can be considered important, and to offer some perspectives of the current situation about the COVID-19 pandemic. Of course, the breakthrough will happen when scientists obtain a safe and controlled drug that can be used against SARS-CoV-2 infection and/or have a safe and effective vaccine that generates immunity on the medium, or if possible, on the long term. A race against the clock has been launched, with the participation of many scientists around the world, to develop some medicine and/or vaccine that could mitigate this pandemic. For now, the only recommendations made here are focused on improving our health through lifestyle changes, which could help against the infectious process of this or any other agent, with better prognosis.

Keywords: SARS-CoV-2; Coronavirus; Severe Respiratory Acute Syndrome

Introducción

Los primeros casos de COVID-19 (coronavirus disease-2019) causados por el virus SARS-CoV-2, se detectaron inicialmente en China en la provincia de Wuhan, a finales de diciembre del 2019. Este virus rápidamente se propagó, generando una pandemia que en tan solo ocho meses ha afectado al menos a 188 países, infectando a 20,755,406 personas, de las cuales 752,225 han fallecido (datos consultados el día 13/08/2020), lo que nos indica una rápida adaptación del virus al humano y una veloz transmisión interpersonal (Coronavirus Resource Center. John Hopkins University of Medicine, 2020).

A pesar de los esfuerzos y las estrategias de contención implementadas en los diferentes países para frenar la infección, este nuevo virus sigue diseminándose, infectando y causando la muerte a más personas en distintos lugares. Además, seguimos sin entender plenamente las características de la infección, tanto la patogenia del virus como la susceptibilidad de las personas, que ha mostrado ser muy variable. El análisis del comportamiento de la pandemia con un virus altamente contagioso y teniendo en cuenta las estrategias implementadas en cada país, con sus similitudes y diferencias, permitirá conocer mejor al virus, entender mejor sus mecanismos de infección, las afectaciones que causa en las personas y sus repercusiones, pues todavía desconocemos mucho sobre este virus. No sabemos con precisión como afecta los diferentes órganos de los enfermos como pulmones, riñones, corazón, hígado, cerebro. Se conoce poco sobre la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, así como las manifestaciones clínicas que este virus induce. Como menciona el virólogo Peter Piot: “aprendemos mientras navegamos” (Draulans, D. 2020).

1.- Factores asociados al COVID-19

Aun cuando se conocen algunos de los mecanismos de afectación de los virus SARS CoV-1 y MERS, dos virus relacionados filogenéticamente con el SARS-CoV-2, falta mucho que estudiar sobre este último. Por ejemplo, no entendemos por completo, cómo y porque algunos individuos resuelven sin problema la infección, mientras otros tardan en recuperar su salud, si es que lograrán hacerlo por completo, ya que algunas personas afectadas quedan con afecciones a nivel sistémico y/o pulmonar (Galiatsatos. 2020), quizás como ocurre con otras neumonías graves. De igual forma, se sabe que algunas personas que se infectaron con

SARS-CoV-1 desarrollan diabetes post infección por disfunción transitoria o permanente de células β pancreáticas (Vakharia. 2020), y no se sabe si lo mismo puede ocurrir con la infección por SARS-CoV-2. Se sabe que existen personas con mayor riesgo a la infección por SARS-CoV-2 como son los adultos mayores de 60 años y personas con comorbilidades (diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedades cardiacas y personas inmunocomprometidas). En este sentido, se ha evidenciado que el envejecimiento produce una inflamación basal que es una inflamación crónica de bajo grado, no necesariamente causada por algún agente patógeno y está asociada a concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva e interleucinas 6 y 8 (IL6 e IL8) (Akbar & Gilroy 2020). Sin embargo, esta respuesta inflamatoria crónica quebranta el funcionamiento del organismo y genera afecciones importantes dentro de las que podemos mencionar: daño al sistema vascular, resistencia a la insulina y acumulación intracelular de lípidos. Además, este tipo de afecciones está ligada también a otras enfermedades como cáncer, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, arterioesclerosis, enfermedades neurodegenerativas y fragilidad generalizada. Debido a que el envejecimiento y la inflamación de bajo grado asociada a éste, afectan el sistema inmune (Campisi y col, 2020), se piensa que esta puede ser una de las razones por las que personas mayores y personas con comorbilidades asociadas a esta inflamación de bajo grado, al infectarse con un patógenos como el SARS-CoV-2 producen una inflamación exacerbada que puede ser fatal (Akbar & Gilroy 2020; Pickup. 2004). Es conveniente aclarar que la inflamación es un componente esencial de la respuesta inmune en contra de cualquier agente infeccioso, sobre todo en etapas tempranas de la infección, lo que permite desarrollar una respuesta inmune adecuada en contra del agente infeccioso. Sin embargo, esta reacción inflamatoria disminuye normalmente al momento que se controla la infección o evento que la detonó y la respuesta inmune culmina con la eliminación de células dañadas o muertas, y la reparación de tejidos dañados. Sin embargo, cuando hay inflamación crónica preexistente, la inflamación inducida por una infección, exagera y altera la inmunidad antígeno específica. Por esto, reducir el proceso inflamatorio mediante la administración de inhibidores de la inflamación como la Dexametasona, puede ser una estrategia para mejorar la respuesta inmunológica de adultos mayores. Esto ha sido demostrado anteriormente con infecciones virales como varicela zoster (Vukmanovic-Stejić y col, 2018), e incluso con algunas infecciones causadas por coronavirus como el SARS-

CoV-1 y el MERS. Por tal motivo, se considera que la reducción de esta respuesta inflamatoria es una buena estrategia terapéutica para mitigar los efectos de la COVID-19 y mejorar el pronóstico de la enfermedad sobre la población (Tay y col, 2020). De ahí, el tratamiento con Dexametasona (corticoesteroide) en dosis bajas que tiene un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, procedimiento probado y aprobado en el estudio Discovery, realizado en Reino Unido en pacientes graves con COVID-19 y que ha dado resultados satisfactorios en algunos pacientes (<https://www.recoverytrial.net/>) (Akbar & Gilroy. 2020).

Por otra parte, se sabe que la hiperglucemia, a través de la activación de la proteínacinas C en neutrófilos, inhibe su migración, la producción de compuestos superóxido, así como la formación de NETs (barrera física que impide la diseminación de agentes infecciosos, facilita su eliminación y evita daño a tejidos); además, la hiperglucemia afecta la expresión de receptores tipo Toll, inhibe la función de los neutrófilos, aumentar la permeabilidad vascular durante la respuesta inflamatoria inicial, lo que contribuyen a alteraciones en la cascada del complemento y la producción y liberación de citosinas. Y muchas de estas afecciones en la respuesta inmune, pueden corregirse en parte al controlar la glucemia de las personas (Jafar y col, 2016). Esto explica, porque algunas personas con comorbilidades como la diabetes, y sobre todo si no está controlada, tienen un alto riesgo de desarrollar respuestas exacerbadas ante la infección por SARS-CoV-19. Lo relevante aquí, es la recomendación para mantener un buen estado de salud y continuar con los tratamientos específicos, de requerirlos, de acuerdo con su enfermedad preexistente, para mantener el sistema inmune en buen estado.

Generalmente, las células senescentes son eliminadas por las células del sistema inmune. Sin embargo, estas células senescentes tienden a irse acumulando en los tejidos a lo largo del tiempo y generan efectos perjudiciales ya que secretan mediadores inflamatorios, lo cual puede contribuir a la inflamación basal, antes mencionada, en las personas de mayor edad. Se ha visto que las células senescentes expresan las moléculas HLA-E, ligando de los receptores inhibitorios NKG2A de las células NK, motivo por el cual las células senescentes no son eliminadas y se acumulan en diversos tejidos (Pereira y col, 2019). Se están estudiando algunos medicamentos llamados senolíticos para revertir este fenómeno inhibitorio de

aclaramiento de célula senescentes en personas mayores, pero debido a su toxicidad aun no se ha implementado su utilización en humanos. Aunque es claro que se requiere bloquear la inflamación y/o bloquear la liberación de mediadores inflamatorios de las células senescentes para mejorar la respuesta inmune y por lo tanto la salud de las personas de edad avanzada. Es necesario tener en cuenta este fenómeno al evaluar las posibles causas de las respuestas inflamatorias exacerbadas durante las infecciones virales y en particular del SARS-CoV-2, ya que el número de células senescentes aumentan en los pulmones durante el envejecimiento (Akbar & Gilroy. 2020). Adicionalmente, la respuesta de las células NK se ve afectada por la edad y por ende también las funciones en las que estas células están involucradas como son la detección y eliminación de células neo-transformadas o infectadas (Gunesch y col 2020).

Es necesario recordar que el SARS-CoV-2 utiliza a la enzima convertidora de angiotensina 2 (del inglés: Angiotensin 1 Converting Enzyme 2, ACE2) como receptor para infectar a la célula y que esta molécula se expresa en diversos tejidos como el pulmón, el páncreas, el tejido adiposo, el intestino delgado y riñones principalmente (Hamming y col, 2004). Esto sugiere la posibilidad de que el virus, al infectar dichos tejidos produzca alteraciones en su funcionamiento. Como se mencionó anteriormente, existen antecedentes en relación con la infección por SARS-CoV-1 y la aparición de cetosis y diabetes (Rubino F y col 2020). Además, se sabe que la hiperglicemia aumenta la expresión de las moléculas ACE2 en la superficie de las células (Pérez-Martínez y col, 2020), lo cual podría explicar porque las personas con diabetes y sobre todo los que no están controladas, son más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2.

Recordemos que la función de la ACE2 es la transformación de la angiotensina 2 en angiotensina en el sistema renina-angiotensina, sistema involucrado en mantener la presión sanguínea del organismo. Además, el heptapéptido angiotensina-(1-7) del sistema de la renina, involucrado en la disminución de la presión arterial, tiene efectos antagónicos regulando a la angiotensina 2 y puede afectar su respuesta compitiendo con su receptor mediando la señalización de éste, ejerce sus principales funciones a nivel cardiovascular, renal y del sistema nervioso. Por lo que ACE2 está asociada a procesos antiinflamatorios, antifibrótico y favorece la natriuresis (principalmente por el heptapéptido (1-7) potente natriurético/diurético), por lo que se relaciona con protección frente a la hipertensión arterial

y la arterioesclerosis, entre otros procesos vasculares y pulmonares, además de la diabetes tipo 2 (Pérez Martínez y col, 2020). Resulta importante determinar, si el SARS-CoV-2 solo utiliza al ACE2 como vía de entrada a la célula o sí, su interacción tiene algún efecto sobre el sistema renina-angiotensina.

Existen casos de personas jóvenes con aparente buen estado de salud que han fallecido por la infección con SARS-CoV-2. Hasta el momento no se conocen las razones, pero se considera que, en algunos de estos casos pudieran estar involucrados hábitos como el vapeo, tabaquismo, fumar marihuana y/o consumo de opioides y/o metanfetaminas. Algunos de estos hábitos, comprometen la salud de ciertos órganos, como es el caso de fumar y los pulmones, importante órgano blanco del SARS-CoV-2 (NI Drug Abuse/NIH, 2020). Se ha reportado también, que los fumadores y exfumadores presentan una mayor expresión de ACE2 en el pulmón que los no fumadores (Cai. 2020), receptor del SARS-CoV-2. Y aunque todavía los datos son limitados, los resultados de la revisión de Vardavas & Nikitara (2020), muestran que en general, la gravedad de COVID-19 es mayor en los fumadores, intermedia en los exfumadores y menor en los no fumadores. Otros factores que dañan las vías respiratorias y pueden afectar a cualquier persona, son los contaminantes del aire y la exposición a la combustión de combustibles fósiles, madera, carbón, etc., ya que generan dióxidos de nitrógeno y azufre, entre otros, cuya exposición a largo plazo, genera con efectos inflamatorios en vías respiratorias y a nivel sistémicos, así como enfermedades cardiovasculares (Schraufnagel y col 2019). De igual forma, no hay que pasar por alto, el papel que pueden desempeñar los factores genéticos y epigenéticos, y que es importante considerar al evaluar la afectación por COVID-19. Sin embargo, de los factores determinantes es contar con asesoría y atención médica oportuna, por lo que se debe estar informado para no retardar el tiempo de atención y recibir tratamiento oportuno en caso de requerirse.

La infección en niños y jóvenes (menores de 15 años) es diferente. Se han detectado niños con una enfermedad atípica grave, con síntomas similares a la enfermedad de Kawasaki, con inflamación de vasos sanguíneos en todo el cuerpo, síndrome de choque tóxico y afecciones de corazón y cerebro y no solo del sistema respiratorio (síndrome inflamatorio multisistémico); muchos otros cursan con la enfermedad sin complicaciones.

Por supuesto, esto deberá ser analizado con mucho cuidado para valorar su impacto y entre más rápido mejor.

2.- Propuestas para el diagnóstico

Una preocupación más, es que se requerirán métodos de diagnóstico más rápidos, con alta sensibilidad y especificidad, debido entre otras razones, a que después del verano se inicia la temporada de la gripa causada por el virus de influenza (problema adicional, que ahora tienen en el hemisferio sur), y será necesario diferenciar ambas enfermedades para dar el seguimiento y tratamiento adecuado para cada enfermedad; el NIH en Estados Unidos, ha invertido recursos para implementar y mejorar su sistema de diagnóstico, previendo esta situación (Service, R.F., 2020). La detección oportuna de casos positivos al SARS-CoV-2 permitirá controlar/disminuir la diseminación del virus, así como el número de infecciones que causa y, por ende, mejorar la atención y cuidados de los pacientes. En este sentido, se trabaja a paso veloz para mejorar y/o implementar los sistemas de detección. Por ejemplo, hace tan sólo unos días apareció la noticia de un nuevo sistema de detección que aún está en evaluación y que utiliza el sistema CRISPR (Gootenberg y col, 2017). Con este sistema, se considera que se podrán detectar secuencias del material genético del virus, directamente en las muestras (generando una señal fluorescente) y se disminuirá el tiempo de procesamiento de la muestra, llegando a obtener los resultados hasta en 15 minutos aproximadamente (Guglirimi. 2020); y por lo que se puede apreciar, este sistema se podría implementar fácilmente en clínicas y hospitales. Un sistema similar ha sido usado para la detección del virus del Zika y dengue. Por otro lado, el Dr. García Cordero y col., en nuestro país, han diseñado un microchip para la detección de anticuerpos versus el SARS-CoV-2 (García-Cordero, L. 2020), y los resultados se obtendrán en tan sólo 30 minutos. Algo importante aquí, es esperar que estas pruebas rápidas demuestren tener sensibilidad y especificidad equiparable con el método establecido de RT-PCR. Debido, a que la sensibilidad, especificidad y calidad del manejo de la muestra para la detección del virus es de vital importancia para la atención y seguimiento de los pacientes. Adicionalmente, se ha observado que algunos pacientes después de haber obtenido el alta médica, presentan reincidencia de síntomas, sin haberse podido demostrar si es por reinfección (en algunos pacientes que se ha realizado un estudio más cuidadoso, y parece ser poco probable, al no

haber estado en contacto con personal enfermo y/o estar en recuperación protegidos), o quizás al rango de detección de las pruebas de PCR, al encontrarse la carga viral muy baja, el resultado obtenido puede ser negativo. En un estudio de Corea del Sur se ha realizado el seguimiento de 285 pacientes, de los cuales 126 (44.7%) presentaron síntomas leves en un rango de días entre 8 y 82 y después de haber sido negativos al PCR, los cuales dieron nuevamente positivos con carga viral baja, solo en 23 casos se realizó la detección de anticuerpos en suero obteniendo en éstos el 96% de positividad, por lo que en este estudio descartan la reinfección de estos pacientes (CDC Korea. 2020).

Existen, algunas estrategias además que se están diseñando exprofeso para evitar la replicación del virus en pacientes infectados; tal es el caso del sistema CRISPR/Cas, al aplicarlo al sistema del coronavirus, denominado como una lucha de virus contra virus (Nguyen y col 2020; Abbott, TR. 2020). Con este sistema se tienen diversas versiones, para detección; SHERLOCK (Specific/High-sensitivity/Enzymatic/Reporter/unLOCKing) es uno de ellos, con una sensibilidad de 10 copias por microlitro (μ) (versus 1 a 3.16 copias/ μ l, del qRT-PCR), con uso en investigación para detección de 66 virus previo a esta pandemia COVID-19. En este momento se está probando para uso de diagnóstico, pero tienen que validarse con las regulaciones locales de cada país. Por otro lado, se han propuesto otros sistemas basados en este mismo sistema CRISPR/Cas con el fin de destruir el genoma viral y servir como terapia génica para eliminar el virus dentro del paciente infectado, denominado PAC-MAN (Prophylactic/Antiviral/CRISPR/in/huMAN/cells). Este sistema está diseñado para identificar seis segmentos de RNA guías y para reconocer hasta el 90% de los coronavirus conocidos y ha mostrado hasta el momento, una fuerte supresión de la infección viral *in vitro*, con alentadores resultados. Aunque este sistema PAC-MAN representa una herramienta poderosa para inhibir la replicación viral, aún está en pruebas, para demostrar su eficacia antes de ser usado terapéuticamente (Abbott y col 2020). Otro sistema para diagnóstico que ha equiparado la sensibilidad de detección del RT-PCR, es CRIPR All-In-OneDual (AIOD-CRISPR) contra SARS-CoV-2 y HIV. Es un sistema rápido ultrasensible y específico, con sensibilidad comparable al RT-PCR tiempo real, pero con un tiempo de detección de 20 minutos e isotérmico; elimina el riesgo de contaminación por arrastre al incorporar en chip de diagnóstico para microfluídos, que le otorga ventajas sobre otros

sistemas según los estudios realizados, como su rapidez, que sea asequible y muy sensible (Ding y col, 2020). Sin embargo, hay que insistir que todos estos procedimientos están aún en fase de prueba, con buen pronóstico, algunos de ellos quizás con un poco menor sensibilidad que el RT-PCR, pero habrá que valorar precio (bajo precio vs alto costo del RT-PCR) y su disponibilidad, principalmente porque pudieran detectar a individuos con alta carga viral, que tienen un mayor potencial de transmitir la enfermedad y de caer en la fase grave de COVID-19. Esto último, debido a que estudios recientes han evaluado las manifestaciones clínicas con respecto a la carga viral, detectada mediante RT-PCR, y encontraron que individuos con carga viral alta (entre 10^5 y 10^8 copias de genoma/muestra), en general presentan cuadros más graves de la enfermedad y dicha carga viral se mantiene por más tiempo (virus viables hasta tres semanas posteriores al inicio de la detección, por cultivo), comparado con los pacientes con hasta 60 veces menos carga viral, que en general presentan síntomas más leves (no hospitalizados y el virus pudo cultivarse sólo hasta 10 días posteriores a la detección). También determinaron en esta revisión que los individuos con menor carga viral tienen menor transmisibilidad que aquellos con carga viral elevada, lo que es comprensible por la cantidad de virus en el organismo (Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias. 2020). Considerando que, aunque el RT-PCR es el estándar de oro, el procedimiento muestra limitaciones ya que está restringido a laboratorios con equipos y personal especializados y requieren de mayor tiempo para procesar las muestras y realizar la prueba; en contraparte algunas de las pruebas rápidas antes mencionadas, aunque con un poco menor sensibilidad, sin contar AIOD-CRISPR que ha mostrado igual sensibilidad que el RT-PCR, al ser más accesibles, rápidas y de menos costo, pudieran aportar una valiosa herramienta para estudios de detección de pacientes con COVID-19 con alta carga viral para su seguimiento.

3. La búsqueda de fármacos y terapias para el tratamiento de COVID-19

Asimismo, existen diversas propuestas de fármacos que se están diseñando y probando, y si bien aún se encuentran en fase experimental, se piensa que pronto estarán disponibles para su uso en humanos. Algunos otros medicamentos, se están usando bajo protocolos de estudio para medir su eficacia, han sido usados en el tratamiento de otras enfermedades. Tal es el caso del Remdesivir, un análogo de nucleótidos, usado previamente contra los virus SARS y

Ébola; este fármaco, interviene en la replicación del RNA viral, al afectar la actividad de la polimerasa viral. Estudios preliminares con este fármaco, han reportado que pudieran acelerar el tiempo de recuperación de los enfermos, aun cuando no altera la tasa de mortalidad (la disminución en la mortalidad sólo fue del 3.6%). Resultados del estudio ClinicalTrials.gov para Remdesivir-COVID-19 clave NCT04280705 (Beigel y col 2020), resultados preliminares han probado que es importante usar este medicamento en pacientes graves, debido a que reduce el tiempo de hospitalización entre 10 y 15%. Sin embargo, recomiendan usarlo combinado con otros medicamentos para incrementar los efectos positivos en el tratamiento de pacientes graves con COVID-19. Por otro lado, datos obtenidos en pacientes en China, mostraron resultados promisorios en tratamientos con este fármaco, en pacientes en etapas tempranas de la infección viral, aunque sus resultados no son estadísticamente significativos. Aunque faltan pruebas y más estudios para su aprobación por la FDA, este medicamento tiene efectos colaterales como puede ser la presentación de anemia (Cohen, J. 2020). La hidroxiclороquina, usada para tratar pacientes con malaria, se ha probado solo en las etapas tempranas de la infección viral COVID-19. Los resultados de un estudio realizado en Reino Unido (Recovery: No NCT04381936), mostraron tras analizar 1561 pacientes que recibieron hidroxiclороquina versus 3155 pacientes con cuidados convencionales en un lapso de 28 días, los pacientes graves no mostraron reducción de letalidad, ni del tiempo de hospitalización (Recovery Trials 2020; Horby y col, 2020). Sin embargo, existen algunos reportes donde mencionan que el tratamiento combinado con hidroxiclороquina más azitromicina (importante la mezcla de estos fármacos, debido a que se demostró que la azitromicina potencia el efecto de la hidroxiclороquina), mostraron una excelente eficacia clínica en pacientes con COVID-19 en china y anti SARS-CoV-2 in vitro, por lo que propone este tratamiento como prometedor tratamiento en pacientes con COVID-19 (Shio-Shin y col 2020).

Otro fármaco estudiado es la Famotidina, fármaco para disminuir la producción ácidos a nivel gástrico, antagonista del receptor de histamina H₂, usado generalmente contra úlceras peptídicas y reflujo gastroesofágico. Este fármaco, actúa bloqueando a proteínas G acopladas en la señalización y traducción de la arrestina (promoviendo la internalización del receptor y señalización no canónica), se ha propuesto que puede actuar como antagonico y

agónico inverso en la señalización de la histamina y vía de activación de la arrestina (responsable final del desacoplamiento de la interacción con el receptor de la proteína G), bloqueando su señalización). El estudio retrospectivo mostró que el uso de este fármaco puede estar asociado con una disminución del riesgo de deterioro clínico, que llevaría a la intubación y muerte de algunos pacientes. Razón por la cual, se está realizando actualmente un estudio clínico de intervención NCT04370262 del National Institute of Health (NIH) para corroborar el posible beneficio de la famotidina en pacientes con COVID-19 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370262>), El inconveniente, es que debe tomarse en dosis mayores a los recomendados para la pirosis y esto tiene efectos colaterales no deseados (Borrell, B. 2020). Un fármaco más, que ha dado resultados alentadores es la metilprednisolona (corticoesteroide antiinflamatorio) que parece ser eficaz en pacientes críticos controlando la respuesta inmune inflamatoria, lo que puede ayudar al reducir el paso de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos. Resultados preliminares en estudios controlados, observaron que el uso de metilprednisolona en pacientes críticos ha mostrado una disminución de lesiones pulmonares en más de un punto en la escala de Murray (ADVAITA. 2020; ClinicalTrials.gov NCT04244591-<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591>). Algunos pacientes con COVID-19 presentan síntomas como vasculitis, edema y taponamiento de los catéteres que utilizan, y en algunos de ellos se puede presentar la muerte súbita (del 20-30% en pacientes con síntomas severos en Francia). Y aun cuando es claro la afección en los procesos de coagulación, el tratamiento con anticoagulantes no ha dado los resultados esperados ya que muchos pacientes mueren por afecciones cerebrovasculares. En este sentido, se sabe de la presencia de un péptido (dímero D, marcador de trombosis), y el aumento de su concentración en suero es mal pronóstico para los pacientes, lo cual explicaría porque algunos pacientes no responden a la ventilación mecánica. El motivo de la coagulación es aún desconocido, pudiera ser por efecto directo del virus sobre las células endoteliales que tiene el receptor ACE2, adicional al posible efecto del sistema inmune sobre los procesos de coagulación. La inmunotrombosis afecta a los pacientes con COVID-19 graves y estas afecciones son por la compleja comunicación entre el sistema inmune y la cascada de coagulación La activación excesiva del sistema inmune innato, mediante acción del complemento contribuye al daño el sistema microvascular activando el sistema de coagulación e inhibición de fibrinólisis. Aunque, como

se mencionó previamente, los mecanismos no están del todo claros, se han descrito una red de mediadores inflamatorios donde la IL6 tiene un papel importante y otras citosinas que disparan el síndrome hiperinflamatorio, aumentando la producción de mediadores de coagulación en el hígado. Esta tormenta de citosinas y sus consecuencias de daño en el pulmón en los casos de neumonía, conduce a los trastornos generalizados de microcirculación que conllevan al daño multiorgánico (Arnold. 2020). Si bien, las heparinas parecen ser una profilaxis de las complicaciones trombóticas inducidas por la infección de SARS-CoV-2, la evidencia no ha mostrado resultados alentadores; es decir, no disminuyen la severidad ni letalidad, el único beneficio es para pacientes con dímero D mayor a 3ul/ml o con riesgo de coagulopatías inducidas por sepsis. Un desafío terapéutico en pacientes que desarrollaron trombocitopenia inducida por heparinas, se recomiendan tratamientos con argatrobán o bivalirudina, anticoagulantes parenterales o anticoagulantes orales (antagonistas de vitamina K (AVK) o los nuevos NACOs. (Scolari. 2020). El desarrollo de COVID-19 en pacientes anticoagulados y especialmente los que ingresan a cuidados intensivos con síndrome respiratorio agudo severo, los expone a problemas relacionados con la terapia a la par con la infección con SARS-CoV-2. En estos pacientes con COVID-19, debe considerarse que adicionalmente reciben terapias con fármacos antivirales y antiinflamatorios, que pueden alterar la potencia de los anticoagulantes. Por lo que se recomienda cambiar los anticoagulantes orales, suplirlos por tratamiento con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada para evitar el riesgo de tratamientos excesivos o insuficientes y facilita el tratamiento en pacientes intubados o con ventiladores mecánicos (Tesla y col, 2020).

Aun cuando pacientes infectados con SARS-CoV-2 pueden cursar la enfermedad sin síntomas aparentes, algunos de ellos pueden tener valores bajos de oximetría de pulso, y se le ha denominado hipoxia silenciosa o apática, relacionada con COVID-19 (Ottestad y col, 2020), como lo refiere la Dra. Enid Neptune, neumóloga especialista en cuidados intensivos del hospital Universitario de Johns Hopkins, es una afección que ha sorprendido, debido a que algunos pacientes tienen niveles de oxigenación en sangre tan bajos, que con niveles se esperarían estuvieran incoherentes y posiblemente en shock. Sin embargo, muchos de ellos están sin disnea aparente, tranquilos y receptivos (hipoxemia silenciosa o hipoxia feliz),

desafiando la biología básica, aunque generalmente su sistema se puede ir agravando, cuando el cerebro queda con niveles muy bajos de oxígeno, es el momento en que el paciente queda sin aliento. Quizás el SARS-CoV-2, en el proceso de infección pudiera afectar los mecanismos de quimiosensibilidad al oxígeno, probablemente relacionado con los mecanismos afectados relacionados con la pérdida del olfato (en diferente grado anosmia e hiposnia). Ambos procesos pudieran estar relacionados con la expresión de ACE2 (receptor viral) y posible infección de SARS-CoV-2, en el cuerpo carotideo y en la mucosa nasal respectivamente, donde el bulbo olfatorio proporciona un paso para algunos coronavirus hacia el cerebro; aunque, esto no ha sido probado aún para SARS-CoV-2 (Tobin y col 2020). Aún está en debate, si debe usarse la terapia y con qué dosis de anticoagulantes para evitar los coágulos en pacientes COVID-19 con estas características, ya que puede ser una alternativa para salvar vidas, pero es una terapia que requiere cuidados adicionales y es necesario realizar protocolos con mayor control para valorar cual es el tratamiento idóneo en este tipo de pacientes. En este tipo de situaciones recomiendan postergar el ventilador mecánico y primero dar oxígeno suplementario y colocar al paciente en posición prona para mejorar la circulación de oxígeno (Cabrejos. 2020). También se han propuesto algunos protocolos con el uso de Tocilizumab (anticuerpo monoclonal que se une a receptores de IL6 soluble y de membrana), para inhibir la señalización de IL6 con el fin de revertir el efecto de la tormenta de citosinas y patologías de coagulación asociadas a COVID-19 graves. Aunque todavía la evidencia es limitada, se ha propuesto como una alternativa para controlar la respuesta hiperinflamatoria. Este medicamento está en fase III de prueba en Perú, el Médico Infectólogo Ciro Manguña del Colegio Médico de ese país, señaló que han logrado evitar que algunos pacientes graves de COVID-19 sean conectados a ventiladores mecánicos. No obstante, se requieren mayor número de pacientes analizados y grupos control para mayor control en las condiciones de ingreso y tratamientos y comprobación de la eficacia con este anticuerpo monoclonal tolicizumab (bloquea el receptor tanto soluble como de membrana de IL6), los resultados en muchos de estos estudios se han observado algunos resultados alentadores y un menor riesgo de ventilación mecánica invasiva y muerte en pacientes con neumonía grave (Alattar y col 2020; Guaraldy y col 2020; Luo et al. 2020). Aunque esta terapia con tocilizumab sea una buena opción para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 graves, debe considerarse su alto costo (\$554 dólares por dosis de 200mg, se

recomiendan 600mg), adicional al tratamiento en muchos de los pacientes se debe incluir según su condición otras terapias con antivirales. Aunado a esto, muchas personas con la enfermedad grave presentan factores de riesgo para la coagulación ya que son personas con presión alta, sobrepeso y/o diabetes, lo que pudiera contribuir a desencadenar esta alteración (Willyard C. 2020).

Por último, se ha propuesto una terapia con el uso del plasma de personas que se han recuperado de la enfermedad y que han desarrollado una buena respuesta de anticuerpos. Esta terapia ya ha sido usada anteriormente para tratar pacientes infectados con otros virus que infectan vías respiratorias (Hahn S.M. 2020), por lo que se considera que puede ser eficaz contra el SARS-CoV-2.

4. La carrera de las vacunas

Por otro lado, la aparición de propuestas de vacunas que pudieran ayudar a poner fin a esta pandemia o al menos aminorar fuertemente las afecciones en las personas infectadas por este virus, es vertiginosa. Estas nuevas propuestas de vacunas para proteger contra la infección causada por el SARS-CoV-2 comenzaron la carrera contra el tiempo desde los inicios de la pandemia, una vez que se reportó la primera secuencia del virus, obtenida de un paciente infectado (Corey y col 2020). Las consideraciones importantes para la obtención de vacunas es su eficiencia en proteger contra la infección viral, pero deben probar además contar con inmunógenos seguros, de preferencia inocuos o con mínima toxicidad, es decir, sin efectos adversos e inmunopatologías asociadas. La elaboración de prospectos vacunales, toma en consideración la experiencia de estudios previos tanto con virus de la misma familia (SARS-CoV) como la experiencia en la construcción de vacunas exitosas para proteger contra infecciones causadas otros virus (Deming 2006 y Yasui y col 2008). Esos estudios han generado información sobre el papel que juegan algunas de las proteínas de la familia de los coronavirus, lo cual ha sido tomado en cuenta en las nuevas propuestas y ganar tiempo. En estudios previos con el SARS-CoV, se analizaron construcciones con subunidades proteicas de algunas de las proteínas de la superficie y la nucleocápside del virus. Se consideraron las proteínas virales juntas (N, M, E, S) o separadas. Algunos de los resultados fueron los siguientes. Los ratones inmunizados con la proteína N de la nucleocápside y que

posteriormente fueron desafiados con el virus SRAS-CoV, presentaron una neumonía tan grave como los controles que solo recibieron el virus. Al analizar los tejidos se observó una severa infiltración de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos en el pulmón y engrosamiento del epitelio alveolar por la respuesta inflamatoria asociada a una tormenta de citosinas (Th1, INF α ; IL2, Th2; IL4 IL5) (Yasui y col 2008). En estos ensayos, la proteína S de las espículas, indujo una respuesta protectora muy específica y no heteróloga, contra el virus en cuestión; sin embargo, la respuesta fue de corta duración y muy heterogénea en poblaciones de ratones de diferente edad (Deming 2006 y Yasui y col 2008). Estas observaciones deberán considerarse en las nuevas propuestas para la elaboración de una vacuna contra el SARS-CoV-2. Diversos grupos de científicos en las universidades y empresas farmacéuticas a nivel mundial están uniendo esfuerzos para obtener una o varias vacunas eficaces y seguras que puedan proteger contra la infección de este virus. Ya se trabaja en más de 100 propuestas diferentes para obtener la mejor opción vacunal y tenerla disponible lo antes posible para detener o controlar esta pandemia (Ewen Callaway & Spencer. 2020). Estas propuestas, abarcan diferentes estrategias probadas con anterioridad para la producción de vacunas: con virus inactivado o virus atenuados, usando vectores que puedan replicarse o no en el sujeto vacunado, usando vacunas DNA o RNAQ y, por último, usando subunidades proteicas y partículas de virus sin genoma viral (Thanh y col., 2020). Para todas estas estrategias, se requieren pruebas de seguridad y baja o nula toxicidad, pero, sobre todo al usar a los virus intactos, tanto inactivados como atenuados. Con estas estrategias se han obtenido vacunas efectivas contra otros virus, como por ejemplo contra el virus causante de la poliomielitis, enfermedad casi erradicada del planeta. De esta forma, los laboratorios Sinovac de China crearon una vacuna de virus inactivado y la probaron en macacos Rhesus; tres semanas después de la administración de la vacuna, los animales fueron retados intrapulmonar con el virus SARS-CoV-2 y ninguno de ellos desarrollo infección. En contraste, los animales que no recibieron vacuna desarrollaron neumonía severa similar a COVID-19 y se detectó el virus en diferentes tejidos del cuerpo. Entre las ventajas de esta vacuna, se pueden mencionar su efectividad, su bajo costo y la factibilidad de ser producida en diferentes partes del mundo incluyendo los países más pobres (Cohen. 2020b). Aunque todavía se requieren más estudios, los resultados son prometedores. Es importante tomar en consideración que el cultivo en células y la producción “in vitro” de los virus, puede atenuar o modificar su virulencia

(generalmente para reducir esta virulencia, sin modificar su inmunogenicidad), por lo que los desafíos con este tipo de virus, no necesariamente refleja lo que ocurre en la naturaleza, lo cual es discutido en el reporte. De igual forma probaron los anticuerpos generados en los animales vacunados contra aislados virales obtenidos en diferentes partes del mundo y los resultados fueron prometedores ya que lograron neutralizar a los virus aun cuando presentaban ligeros cambios en su genoma. Ahora ya están en pruebas de fase I (10 en ensayos para evaluar su seguridad pequeña escala), en fase II (9 en expansión de seguridad) 4 propuestas en fase III en humanos para evaluación de eficacia, donde esperan tener los primeros resultados a más tardar en junio del 2021. Un punto importante de esta revisión es mostrar que se está trabajando para obtener una vacuna que pueda ser efectiva, segura, y si tiene un bajo costo su producción, mejor aún. Además, se tiene que considerar que su producción sea segura accesible y asequible, lo que permitirá una amplia distribución para llegar primeramente a la gente que está más expuesta (personal médico, de seguridad, comerciantes, transportistas, choferes del transporte público, etc.) y a la población más susceptible (personas con enfermedades preexistentes y adultos de la tercera etapa de la vida), antes de implementarse a nivel general. Con tantos esfuerzos multinacionales, probablemente se obtenga una vacuna en tiempo record para controlar esta pandemia, pero de igual forma se requerirá también una eficiente logística para la producción y distribución de la vacuna, pues requeriremos millones de dosis para cubrir a la población mundial. Sin embargo, es importante decir, que seremos afortunados, si se logra obtener una vacuna eficaz para conferir protección a corto, mediano y largo plazo, sin efectos adversos y pronto.

5.- SARS-CoV-2

Es necesario revisar algunos aspectos importantes del protagonista de esta pandemia, el virus SARS-CoV-2. Este virus tiene un genoma de RNA de polaridad positiva muy grandes y a diferencia de otros virus de RNA posee un mecanismo de reparación de errores en la síntesis de su RNA muy particular, probablemente lo que ha contribuido a la conservación de su genoma. Este mecanismo, se da por la presencia de una exoribonucleasa 3' a 5' (ExoN) con dominios de la familia DEDDh. Además de mejorar la fidelidad durante la síntesis del RNA, esta ExoN es una replicasa bifuncional con un dominio en el extremo carboxilo terminal de

N7guanina-metiltransferasa (Cohen. 2020a). Los mecanismos complejos de síntesis y replicación del CoV no serán abordados en esta revisión, pero lo antes mencionado es importante para entender cómo un genoma tan grande de RNA, en estos virus puede además ser tan conservado. Asimismo, el conocimiento del genoma y algunos mecanismos de replicación han ayudado a entender y proponer el diseño o mejora de fármacos que pudieran ser una valiosa herramienta para el tratamiento de las enfermedades causadas por éste (SARS-CoV-2) como lo mencionan Ogando y col (2019), teniendo como objetivo, entre otros, la inactivación de ExoN, que al parecer es indispensable para estos virus y otros miembros del orden Nidovirales, a los que pertenece esta familia de CoV. Además, el que estos virus sean tan conservados ofrece una ventaja en la elaboración de vacunas, ya que se esperaría que no sea necesario estar generando nuevas vacunas constantemente contra las nuevas variantes virales, como ocurre con el virus de la influenza, que cambia constantemente sus antígenos de superficie.

6.- Perspectivas y desafíos para el COVID-19 /SARS-CoV-2

Finalmente, pareciera que este nuevo coronavirus llegó para quedarse con nosotros, al menos una gran temporada, lo que implica modificar nuestro estilo de vida y convivencia (por lo menos hasta que se tenga una vacuna o un fármaco efectivo). Sin embargo, buscando el lado positivo de la situación, si es que lo tiene, será necesario prestar más atención a nuestra salud, como vigilar nuestro peso, nuestro nivel de glucosa en sangre, la presión sanguínea, que son factores que si no están controlados nos hacen más susceptibles a presentar cuadros clínicos de la enfermedad con mayor severidad y posibles consecuencias fatales. Recordemos que una dieta hipocalórica, reduce los procesos inflamatorios (Campisi y col, 2020) y ayuda a tener una mejor salud en etapas avanzadas de la vida, por lo que mejorar nuestro estilo de vida y nuestra alimentación son importante para conservar la salud y nuestro sistema inmune en óptimas condiciones para responder a este virus o cualquier otro microorganismo que pueda amenazar nuestra vida. Por último, toda esta información nos da la oportunidad de informar e inculcar a la población, principalmente de jóvenes y niños, la importancia de mantener su salud.

Otro aspecto por demás importante, responsable de ésta y otras pandemias es la invasión, deforestación y destrucción de ecosistemas, así como y el tráfico y la venta ilegal

de animales silvestres. Cuando el humano invade ecosistemas nuevos para él, entra en contacto con microorganismos con los que anteriormente nunca había estado en contacto, algunos de los cuales pueden ser patógenos para él, como por ejemplo el virus de la fiebre amarilla. Por otro lado, las especies silvestres son portadoras de microorganismos que son benéficos o inocuos para esa especie, pero para el humano o los animales domésticos, algunos de ellos pueden ser patógenos. Y ese es el caso de los virus SARS-Cov-1, MERS y SARS-CoV-2, solo por mencionar algunos. Preservar áreas y ecosistemas naturales es cuidar y mantener la biodiversidad de especies en sus hábitats naturales. El equilibrio de la dinámica poblacional de las diferentes especies que habitan un ecosistema es afectado por la invasión y destrucción de esos ecosistemas por el hombre, lo que origina que otras especies animales ocupen esos espacios, y se ha visto que esas nuevas especies animales albergan mayor número de microorganismos potencialmente dañinos para el hombre (Ostfeld RS y Keesing F, 2020). Zoonosis que han ocasionado pandemias como el SIDA, SARS-CoV, MERS-CoV o SARS-CoV-2/COVID-19, han sido ocasionadas principalmente por la interacción con especies animales de la vida silvestre, invasión de áreas y deforestación de ambientes naturales, perturbando el equilibrio ecológico. Aunque, se ha puesto como prioridad para evitar ciertas enfermedades el uso de fármacos, para el tratamiento de enfermedades, y vacunas, para evitar las infecciones causadas patógenos, debe considerarse también proteger nuestros ecosistemas y evitar la deforestación y el tráfico y venta de especies silvestres, que como se mencionó anteriormente, en ocasiones podrán portar potenciales patógenos para el humano y algunas especies domesticadas. Con estas acciones se contribuye a la preservación de áreas y ecosistemas silvestres saludables, favoreciendo la diversidad de especies, y por ende se reduce el riesgo de futuras pandemias como esta de SARS-CoV-2/COVID-19 que estamos enfrentando, donde un virus salto entre especies silvestres y al hombre (Gibb y col 2020).

Agradecimientos

los autores agradecen el apoyo al Departamento de Microbiología y Parasitología y a la Facultad de Medicina por el apoyo recibido para la realización de esta revisión. Proyecto número: FM/DI/025/2018.

Referencias

- Abbott, T.R., Dhamdhere, G., Liu, Y., Lin, X., Goudy, L., Zeng, L., Chemparathy, A., Chmura, S., Heaton, N.S., Debs, R., Pande, T., Endy, D., La Russa, M., Lewis DB., & Qi. LS. (2020). Desarrollo de CRISPR como estrategia profiláctica para combatir nuevos coronavirus e influenza. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.991307>
- ADVAITA. (28 de Abril, 2020). Next generation bioinformaticas. A Well-Known Drug Helps Prevent Worst COVID-19 Outcomes. Recuperado de: <https://advaitabio.com/news/covid19-analysis/>
- Akbar, A.N. & Gilroy, D.W. (2020). Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science*. 369(7), 256-257. <http://doi.org/10.1126/science.abb0762>.
- Alattar, R., Ibrahim, T.B.H., Shaar, S.H., Abdalla, S., Shukri, U., Dagfar, J.N., Khatib, M.Y., Aboukamar, M., Alsoub, H.A., Almaslamani, M.A., & Omrani, A.S. (2020). Tocilizumab for the treatment of sever coronavirus disease 2019. *Journal Medical Virology* (1-8). First published: 05 May 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25964>
- Arnold, C. (2020). Taking Down COVID-19. *NewScientist* 245(3276), 44-47. [https://doi.org/10.1016/S0262-4079\(20\)30692-8](https://doi.org/10.1016/S0262-4079(20)30692-8)
- Beigel, J.H., Tomashek, KM., Dodd, L.E., Mehta, A.K., Zingman, BS., Hohmann, E., Chu, HY., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, RW., et al, (2020). Remdesivir for the treatment of covid-19 — Preliminary report. *The New England Journal of Medicine*, (383), 992-994. <http://doi.org/10.1056/NEJMc2022236>
- Borrell, B. (26 de abril, 2020). New York clinical trial quietly tests heartburn remedy against coronavirus. *Science*. <http://doi.org/10.1126/science.abc4739>
- Cabrejos, P. (22 de junio, 2020) La hipoxia silenciosa y cómo se relaciona con COVID-19. *Galenored Internacional*. Recuperado de: <https://galenored.com/la-hipoxia-silenciosa-y-como-se-relaciona-con-la-covid-19/>
- Cai, G. (2020). Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.20020107>
- Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G.J., Meklov M., Newman JC. & Verdin, E. (2019). From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature* (571), 183–192. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1365-2>
- CDC Korea. (2020). Findings from investigation and analysis of re-positive cases. may. Recuperado de: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=&bid=0030#>

- Cohen, J. (23 de abril, 2020a). COVID-19 vaccine protects monkeys from new coronavirus, Chinese biotech reports. *Science*. <http://doi.org/10.1126/science.abc4050>
- Cohen, J. (29 de abril, 2020b). Large trial yields strongest evidence yet that antiviral drug can help COVID-19 patients. *Science*. <http://doi.org/10.1126/science.abc5422>
- Corey, L., Mascola, J.R., Fauci, A.S. & Collins, F.S. (11 de mayo, 2020). A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*, 368(6494), 948-950. <http://doi.org/10.1126/science.abc5312>
- Coronavirus Resource Center. John Hopkins University of Medicine. (29 de Abril, 2020). COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). <https://coronavirus.jhu.edu/>
- De Wit, E., Feldmann, F., Cronin, J., Jordan, R., Okumura, A., Thomas, T., Scott, D., Cihlar, T. & Feldmann, H. (2020). Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS*, 117(12): 6771-6776. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>.
- Deming, D., Sheahan, T., Heise, M., Yount, B., Davis, N., Sims, A., Suthar, M., Harkema, J., Whitmore, A., Pickles, R., West, A., Donaldson, E., Curtis, K., Johnston, R. & Baric, R. (2006). Vaccine Efficacy in Senescent Mice Challenged With Recombinant SARS-CoV Bearing Epidemic and Zoonotic Spike Variants. *PLoS Med*, 3(12):e525. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030525>
- Ding, X., Yin, K., Li, Z. & Liu, C. (2020). All-in-One Dual CRISPR-Cas12a (AIOD-CRISPR) Assay: A Case for Rapid, Ultrasensitive and Visual Detection of Novel Coronavirus SARS-CoV-2 and HIV virus. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.998724>
- Draulans, D. (8 de mayo, 2020). Finally, a virus got me. Scientist who fought Ebola and HIV reflects on facing death from COVID-19. *Science*. <http://doi.org/10.1126/science.abc7042>
- Ewen-Callaway, E. & Spencer, N. (2020). The race for coronavirus vaccine. *Nature* 580, 576-577. <http://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>
- Galiatsatos (13 de abril, 2020). What Coronavirus Does to the Lungs? Recuperado de: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/what-coronavirus-does-to-the-lungs>
- García-Cordero, L. (1 de abril, 2020). Cinvestav diseña microchip para dispositivo de prueba rápida de COVID-19. *Conexión CINVESTAV*. Recuperado de:

<https://conexion.cinvestav.mx/Publicaciones/cinvestav-dise241a-microchip-para-dispositivo-de-prueba-r225pida-de160covid-19>

- Gibb, R., Redding, D.W., Chin, K.Q., Donnelly, C.A., Blackburn, T.M., Newbold, T. & Jones, K.E. (6 de agosto, 2020). Zoonotic host diversity increases in human-dominated ecosystems. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2562-8>
- Gootenberg, J.S., Abudayyeh, O.O., Lee, J.W., Essletzbichler, P., Dy, A.J., Joung, J., Verdine, V., Donghia, N., Daringer, N.M., Freije, C.A., Myhrvold, C., Bhattacharyya, R.P., Livny, J., Regev, A., Koonin, E.V., Hung, D.T., Sabeti, P.C., Collins, J.J. & Zhang, F. (2017). Detección de ácido nucleico con CRISPR-Cas13a / C2c2. *Science* 356, 438-442. <http://doi.org/10.1126/science.aam9321>
- Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., Franceschini, E., Cuomo, G., Orlando, G., Borghi, V., Santoro, A., Di Gaetano, M., Puzzolante, C., Carli, F., Bedini, A., Corradi, L., Fantini, R., Castaniere, I., Tabbi, L., Girardis, M., Tedeschi, S., Giannella, M., Bartoletti, M., Pascale, R., Dolci, G., Brugioni, L., Pietrangelo, A., Cossarizza, A., Pea, F., Clini, E., Salvarani, C., Massari, M., Viale, P.L. & Mussini, C. (24 de Junio, 2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology published*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
- Guglirlmi, G. (11 de Mayo. 2020). First CRISPR test for the coronavirus approved in the United States. *Nature*. <http://doi.org/10.1038/d41586-020-01402-9>
- Gunesch, J.T., Dixon, A.L., Ebrahim, T.A.M., Berrein-Elliott, M.M., Tatineni, S., Kumar, T., Hegewissh-Solla E., Fehniger TA. N& Mace EM. (2020). CD56 regulates human NK cell cytotoxicity through Pyk2. *eLife* 2020, 9, e57346. <http://doi.org/10.7554/eLife.57346>
- Hahn, S.M. (16 de Abril, 2020). Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA alienta a los pacientes recuperados a donar plasma para el desarrollo de terapias de productos sanguíneos. US Food & Drug Administration. *FDA News Release*. Recuperado de: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-alienta-los-pacientes-recuperados-donar-plasma>
- Horby, P., Mafham, M., Linsell, L., Bell, L.J., Staplin, N., Emberson, J.R., Wiselka, M., Ustianowski, A., Elmahi E., Prudon, B., Whitehouse, A., Felton, T., Williams, J., Faccenda, J., Underwood, J., Baillie, J.K., Chappell, Faust, S.N., Jaki, T., Jeffery, K., Lim, W.S., Montgomery, A., Rowan, K., Tarning, J., Watson, J.A., White, N.J.,

- Juszczak, E., Haynes, R. & Landray, M.J. (15 de Julio, 2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *MedRxIV*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>
- Luo, P., Liu, Y., Qiu L, Liu, X., Liu, D. & Li, J. (6 de Abril, 2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. 2020. <http://doi.org/10.1002/jmv.25801>
- Broad Communications (15 de Marzo, 2020). Enabling coronavirus detection using CRISPR-Cas13: Open-access SHERLOCK research protocols and design resources. *Broad Institute*. Recuperado de: <https://www.broadinstitute.org/news/enabling-coronavirus-detection-using-crispr-cas13-open-access-sherlock-research-protocols-and>
- National Institute on Drug Abuse/National Institute of Health (23 de marzo, 2020). COVID-19: Las posibles implicaciones para personas con trastornos por consume de Drogas. Recuperado de: <https://www.drugabuse.gov/es/covid-19-las-posibles-implicaciones-para-las-personas-con-trastornos-por-consumo-de-drogas>
- Nguyen, T.M., Zhang, Y. & Pandolfi, P.P. (2020). Virus against virus: a potential treatment for 2019-nCov (SARS-CoV-2) and other RNA viruses. *Cell Res* 30, 189–190. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0290-0>
- Ogando, N.S., Ferron, F., Decroly E., Canard, B., Posthuma, C.C. & Snijder, E.J. (07 de Agosto, 2019). The Curious Case of the Nidovirus Exoribonuclease: Its Role in RNA Synthesis and Replication Fidelity. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1813. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01813>
- Osterfeld, R.S. y Keesing, F. Species that can make us ill thrive in human habitats. *Nature*, 2020. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02189>
- Ottestad, W., Seim, M. & Mæhlen, J.O. COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 140(7). <http://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0299>
- Oudit, G.Y., Kassiri, Z., Jiang, C., Liu, P.P., Poutanen, S.M., Penninger, J.M., & Butany, J. (2009). SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation* 39(7), 618-625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
- Pereira, B.I., Devine, O.P., Vukmanovic-Stejic., Chambers, E.S., Subramanian, P., Patel, A., Virasami, A., Sebire, N.J., Kinsler, V., Valdovinos, A., LeSaux, C.J., Passos, J.F.,

- Antoniou, A., Rustin, M.H.A., Campisi, J. & Akbar, A.N. (2019). Senescent cells evade immune clearance via HLA-E-mediated NK and CD8⁺T cell inhibition. *Nature Communications* 10(2387). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10335-5>.
- Pérez-Martínez, P., Carrasco, F.J., Carretero, J.Y Gómez-Huelga, R. (2020) Resolviendo una de las piezas del puzle: COVID-19 y diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. <https://doi.org.10.1016/j.rce.2020.05.003>
- Pickup, J.C. (2004). Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(3), 813-823. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.813>
- Recovery Randomised evaluation of COVID-19 Therapy .This national clinical trial aims to identify treatments that may be beneficial for people hospitalised with suspected or confirmed COVID-19 <https://www.recoverytrial.net/>.
- Rubino, F., Amiel, S.A., Zimmet, P., Alberti, G., Bornstein, S., Eckel, R.H., Mingrone, G., Boehm, B., Cooper, M.E., Del Prato, S., Ji, L., Hopkins, D., Herman, W., Khunti, K., Mbanya, J-C. & Renard, E. (2020). New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*, 383, 789-790. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>.
- Schraufnagel, D.E., Balmes, J.R., Cowl, C.T., De Matteis, S., Jung, S.H, Mortimer, K., Perez-Padilla, R., Rice, M.B., Riojas-Rodriguez, H., Sood, A., Thurston, G.D, To, T., Vanker, A. & Wuebbles, D.J. (2019). Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest*. 155(2): 417–426. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.041>
- Scolari, M.J. (2020). COVID-19: el turno de los anticoagulantes. *Rev. OFIL ILAPHAR, Carta al editor*. 30(3), 260-261. Recuperado de: <https://www.revistadelaofil.org/covid-19-el-turno-de-los-anticoagulantes/>
- Service, R.F. (29 de Abril, 2020). NIH launches competition to speed COVID-19 diagnostics. *Science*. <http://doi.org/10.1126/science.abc5415>
- Shio-Shin, J., Ping-Ing, L. & Po-Ren, H. (2020). Treatment options for COVID-19: the reality and Challenges. *J. Microbiology, Immunology and infection* 53(3): 436-443. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>
- Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L., MacAry, P.A. & Ng, L.F.P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 20, 363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

- Testa, S., Paoletti, O., Giorgi-Pierfranceschi, M. & Pan, A. (2020) Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med.*, 15, 751-753. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02331-1>
- Thanh Le, T., Andreadakis, Z., Kumar, A., Gómez Román, R., Tollefsen, S., Saville, M. & Mayhew S. (2020). The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery* 19, 305-306. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
- Tobin, M.J., Laghi, & Jubran, A. (2020). Why COVID-19 Silent Hypoxia is Baffling to Physicians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>.
- Vakharia, J.D. (7 de Mayo, 2020). Link between diabetes and COVID-19 is credible, but clinical implications are unclear. *Massachusetts General Hospital*. Recuperado de: <https://advances.massgeneral.org/research-and-innovation/article.aspx?id=1192>.
- Vardavas, C.I. & Nikitara, K. (2020). COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.*, 18, 20. <http://doi.org/10.18332/tid/119324>
- Vukmanovic-Stejic, M., Chambers, E.S., Suárez-Fariñas, M., Sandhu, D., Fuentes-Duculan, J., Patel, N., Agius, E., Lacy, K.E., Turner, C.T., Larbi, A., Birault, V., Noursadeghi, M., Mabbot, N.A., Rustin, M.H.A., Krueger, J.G. & Akbar, A.N. (2018). Enhancement of cutaneous immunity during aging by blocking p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase-induced inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 142(3), 844-856. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.032>
- Yasui, F., Kai, Ch., Kitabatake, M., Inoue, S., Yoneda, M., Yokochi, S., Kase, R., Sekiguchi, S., Morita, K., Hishima, T., Suzuki, H., Karamatsu, K., Yasutomi, Y., Shida, H., Kidokoro, M., Mizuno, K., Matsushima, K. & Kohara, M. (2008). Prior Immunization With Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected With SARS-CoV. *J Immunol*, 181(9): 6337-6348. <http://doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6337>
- Willyard, C. (2020). Coronavirus blood-clot mystery intensifies. *Nature* 581, 250. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01403-8>