

COVID-2019: Una revisión de la nueva crisis pandémica *COVID-2019: A review of the new pandemic crisis*

Ricardo R. Contreras 

*Laboratorio de Organometálicos, Departamento de Química, Facultad de Ciencias,
Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, 5101*

* Correspondencia: ricardo@ula.ve

Recibido 09 noviembre 2020; Aceptado 16 noviembre 2020; Publicado 01 diciembre 2020

Resumen: La pandemia del COVID-19, causada por el nuevo coronavirus 2019-nCoV y responsable del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), constituye un punto de inflexión en la historia humana. La patogenicidad del virus y su capacidad para crear rápidamente una infección generalizada con graves consecuencias y alta mortalidad, justifican la adopción de medidas extraordinarias de prevención y control. Las tasas de infección por COVID-19 están en constante evolución, y es muy difícil predecir el comportamiento de la enfermedad, en consecuencia, se requiere el desarrollo urgente de nuevos fármacos o la reutilización de medicamentos conocidos. A pesar de que es un proceso complejo y que las pruebas clínicas tienen graves implicaciones bioéticas, la investigación sigue avanzando, el sector científico está produciendo resultados de calidad, entre ellos el primer antiviral aprobado contra el SARS-CoV-2, el Veklury® o remdesivir. Existen muchos otros agentes terapéuticos en investigación, y se hacen grandes esfuerzos por obtener una posible vacuna. En este artículo se hace una revisión sistemática de (1) las pandemias a lo largo de la historia, (2) la descripción del nuevo coronavirus 2019-nCoV, (3) los mecanismos de transmisión, (4) las pruebas de diagnóstico, (5) algunos de los fármacos que se están probando (cloroquina, lopinavir/ritonavir, ribavirina, favipiravir, oseltamivir), (6) agentes inmunomoduladores (tocilizumab, anakinra interferones, transfusiones de plasma), (7) agentes coadyuvantes (azitromicina, corticosteroides, mesilato de camostat) y, finalmente, (8) la situación en que se encuentra el desarrollo de una posible vacuna.

Palabras clave: Cloroquina, COVID-19, pandemia, remdesivir, SARS-CoV-2.

Abstract: *The COVID-19 pandemic, caused by the new coronavirus 2019-nCoV that is responsible for the severe coronavirus-2 acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), is a turning point in human history. The virus's pathogenicity and its capacity to quickly create a generalized infection with severe consequences and high mortality justify the adoption of extraordinary prevention and control measures. COVID-19 infection rates are continually evolving. It is tough to predict the disease's behavior; therefore, it is imperative to develop new drugs or reuse known drugs. Although it is a complicated process and clinical trials have profound bioethical implications, research continues to advance. The scientific sector produces quality results, including the first antiviral approved against SARS-CoV-2, Veklury®, or remdesivir. Many other therapeutic agents are under investigation, and scientists make great efforts to obtain a possible vaccine. This article provides a systematic review of (1) the pandemics throughout history, (2) the new coronavirus 2019-nCoV description, (3) transmission mechanisms, (4) diagnostic tests, (5) tested drugs (chloroquine, lopinavir/ritonavir, ribavirin, favipiravir, and oseltamivir), (6) immunomodulatory agents (tocilizumab, anakinra interferons, plasma transfusions), (7) adjuvant agents (azithromycin, corticosteroids, camostat mesylate), and (8) the current situation regarding the development of a possible vaccine.*

Keywords: Chloroquine, COVID-19, pandemic, remdesivir, SARS-CoV-2.



1 Introducción

El año 2020 pasará a la historia por diversos aspectos que han afectado el devenir humano, especialmente por la aparición del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 o SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), responsable de la enfermedad infecciosa por coronavirus 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*). Esta enfermedad constituye la quinta pandemia con registro histórico desde la gripe española de 1918, y fue observada por primera vez como una neumonía humana atípica en habitantes de la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (Huang *et al.*, 2020), razón por lo cual esta enfermedad se denominó inicialmente como “neumonía de Wuhan”. Con mucha probabilidad, la fecha más temprana de aparición de los síntomas del COVID-19 fue el 1 diciembre de 2019, en pacientes que presentaron un cuadro clínico inicial que incluía fiebre, malestar general, tos seca y disnea, con diagnóstico de neumonía viral (Zhu *et al.*, 2020). Posteriormente, fueron observados otros síntomas y no fue sino hasta el 11 de enero de 2020 que el gobierno chino confirmó el primer fallecimiento por la enfermedad, un hombre de 61 años, expuesto al virus en el mercado de mariscos de Wuhan, que falleció dos días antes, el 9 de enero de 2020, después de experimentar una insuficiencia respiratoria a raíz una neumonía severa (Chen *et al.*, 2020a).

Los resultados de la secuenciación genética demostraron sin lugar a dudas que se trataba de un nuevo virus, el séptimo miembro de la familia de los coronavirus que ha afectado a la población humana (Wu *et al.*, 2020a) y, por esta razón el 12 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) le confirió el estatus de “nuevo coronavirus 2019” y lo denominó 2019-nCoV (WHO, 2020a). El virus fue también denominado por algunos grupos de investigación simplemente como HCoV-19 (*human coronavirus 2019*) (Jiang *et al.*, 2020), sin embargo, a partir del 12 de febrero de 2020, y con el reporte de situación N° 23, la OMS comenzó a utilizar las siglas COVID-2019 (WHO, 2020b), un acrónimo que entró a formar parte del lenguaje de la población, y muy probablemente del inconsciente colectivo, despertando un sentimiento de incertidumbre y una alerta mundial.

El virus hizo una rápida zoonosis (Zhang *et al.*, 2020a), se volvió altamente contagioso dentro de la población humana (Chan *et al.*, 2020a) y, desde que se reportó el 2019-nCoV en China, ha venido evolucionado y se ha extendido rápidamente por todo

el mundo convirtiéndose en una amenaza global. En tal sentido, el 11 de marzo de 2020 la OMS decidió declarar oficialmente el COVID-19 como una pandemia, la quinta de los últimos cien años, después de la gripe española de 1918 (Belser & Tumpey, 2018; Johnson *et al.*, 2002) causada por el virus H1N1, que se estima produjo entre 20 y 50 millones de muertes; la gripe asiática de 1957 por H2N2 (Viboud *et al.*, 2016), con 1,5 millones de fallecimientos; la gripe de Hong Kong de 1968 por H3N2 (Honigsbaum, 2020), con por lo menos 1 millón de decesos; y la gripe pandémica de 2009 por H1N1 (Jhaveri, 2020), que produjo 300,000 muertes. Ahora bien, la historia de las grandes pandemias que han afectado a la humanidad se extiende mucho más allá de los últimos cien años, empero, como se ha señalado, las últimas cinco son las que se han registrado sistemáticamente siguiendo las herramientas del método científico.

Este artículo responde a la necesidad de presentar a un público amplio los aspectos tecnocientíficos más relevantes del COVID-19, y para ello se ha expuesto de forma concisa pero sistemática una serie de elementos de información sobre el nuevo coronavirus y sus implicaciones en la salud humana. Esto no es tarea fácil, pues la alerta social que se ha producido como consecuencia de la pandemia tiene a la comunidad científica internacional haciendo un gigantesco esfuerzo por desarrollar estudios sobre la patogenicidad, diseño de antivirales y el desarrollo de vacunas contra el 2019-nCoV. En consecuencia, el avance en el estudio de la microbiología del SARS-CoV-2 ha crecido exponencialmente y, mientras se escribe el presente artículo se están produciendo nuevos hallazgos. Sin embargo, se juzga necesario que la comunidad académica y profesional que no es especialista en áreas relacionadas con la biomedicina, tenga suficiente información para crearse un criterio a fin de visualizar que el COVID-19 se quedará perviviendo con la humanidad y es necesario aprender a enfrentar esta microscópica pero poderosa fuerza de la Naturaleza.

2 Metodología

En este artículo desarrolló una investigación cualitativa-documental sobre el COVID-19. Se utilizaron bases de datos reconocidas tales como: *Web of Science* (ISI web), *ScienceDirect*®, *SciFinders*®, *PubMeds*®, y *Google Scholar*™, haciendo énfasis en áreas relacionadas con química, bioquímica o biomédica, y utilizando como entrada o palabras clave: *Coronavirus*, *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *2019-nCoV*, *viral pneumonia*, *pandemic*, y otros

términos análogos. Se empleó como rango el período comprendido entre el 01/01/2020 al 15/10/2020, tomando como referencia inicial los reportes originales del virus de Wuhan.

3 Resultados y Discusión

Pandemias, plagas y pestes a lo largo de la historia

La humanidad, a través de su historia, ha convivido con diversos tipos de epidemias o pandemias a las que entró a dar el apelativo de pestes o plagas según el grado de devastación que provocaban (Kiple, 1993). Desde un punto de vista epidemiológico, se deben entrar a considerar tres categorías: (1) El brote, que se caracteriza por la aparición repentina en un lugar y momento específico de una enfermedad debida a una infección. En este caso se puede tomar como ejemplo una intoxicación alimentaria que aparece en una comunidad y tiene una duración de dos a tres días. También entran en esta categoría los brotes de meningitis o sarampión que pueden tener una duración de dos a tres meses. (2) La epidemia, que corresponde a una enfermedad que se propaga de manera progresiva debido a la aparición de un brote fuera de control, y se mantiene en el tiempo. En una epidemia se observa el aumento progresivo en el número de casos dentro de un área geográfica específica y mucho más extensa. Actualmente existen modelos que permiten entrar a describir la progresividad matemática de una epidemia sobre la base del clásico modelo *SIR* y las modificaciones *MSEIR* y *SEIR* entre otros (Bichara *et al.*, 2015; Hethcote, 2000; Arino *et al.*, 2007; Brauer, 2017). (3) La pandemia, que llega a ser declarada cuando se cumplan dos criterios: (a) Que el brote epidémico aparezca en más de un continente y, (b) Que los casos registrados en una nación específica no tengan una fuente foránea, es decir, que no sean importados, sino que la trasmisión sea de carácter comunitaria (Morens *et al.*, 2009). En el caso d -19, durante las primeras semanas, y mientras que los casos que aparecían principalmente en Europa eran importados y el foco epidémico se encontraba ubicado en Wuhan, China, la situación tenía el estatus de epidemia, pero en la misma medida que el virus 2019-nCoV se extendía y comenzaron a identificarse casos comunitarios en varios continentes, la OMS se vio en la obligación de declarar una situación de pandemia.

Haciendo un poco de historia, se puede mencionar dentro de los primeros episodios epidémicos con registro histórico a la “plaga de Atenas” (Sopios, 2004), que apareció en esta ciudad alrededor del año 430 antes de J.C. Esta plaga, mencionada por Hipócrates (460-377 antes de J.C.) y Tucídides (460-395 antes de J.C.), se desarrolló mientras la ciudad

estaba en estado de sitio por parte del ejército espartano, algo que favoreció su rápida propagación. Se estima que el primer brote comenzó en Etiopía y desde allí se extendió por Egipto, cruzando el mediterráneo hasta llegar a Atenas. Tucídides describió una enfermedad que se caracterizaba por la repentina aparición de fiebre alta, sed intensa (polidipsia), lengua y garganta sangrante, piel enrojecida y amoratada que daba lugar a la aparición de lesiones ulcerosas (Parry, 1969). Por las características clínicas de la enfermedad, se ha especulado sobre la posibilidad de que se trataba de una forma de sarampión o viruela (Cunha, 2004).

El imperio romano también vio aparecer y desaparecer varias epidemias y, a pesar de que las condiciones sanitarias en Roma eran avanzadas para su época, debido a sus acueductos y alcantarillados, desde el siglo III después de J.C., y al mismo tiempo que se producía la decadencia del sistema político y social, surgían brotes de diversas enfermedades (Brothwell & Sandison, 1967).

Los problemas epidemiológicos se agravaron con la llegada de las invasiones bárbaras, pues los pueblos de Asia Central comenzaron a moverse hacia el oeste, desencadenando un fenómeno de migraciones que afectaron a las poblaciones euroasiáticas. Estos pueblos llevaron a Europa enfermedades hasta ese momento desconocidas para el sistema inmunológico de los romanos. Se puede decir que las “calzadas” construidas por los romanos a lo largo y ancho del imperio, sirvieron de camino a virus y bacterias que utilizaron como vehículo a las caravanas comerciales, a los pueblos migrantes, y a las legiones de soldados que debían desplazarse cumpliendo funciones de seguridad y defensa de las fronteras romanas. En este escenario apareció la “peste antonina”, llamada así por el nombre del emperador Marco Aurelio Antonino (Littman & Littman, 1973).

La enfermedad surgió en el año 164 entre las tropas romanas que hicieron campaña en lo que hoy es Irak y se extendió hasta el año 189. La pandemia devastó toda la extensión del imperio romano, desde sus fronteras orientales en Arabia hasta sus fronteras occidentales en el río Rin y la Galia (Alemania y Francia), con una alta tasa de mortalidad que afectó a toda la población, desde los nobles hasta los plebeyos y esclavos (Fears, 2004). El famoso médico romano Galeno (129-199) describió las características de la misma y mencionó que los síntomas iniciales eran fiebre alta, inflamación de boca y garganta, polidipsia o sed intensa, diarrea y, alrededor del noveno día una erupción cutánea, el último signo antes de producirse el fallecimiento del enfermo. La descripción de Galeno lleva a pensar que podía tratarse de una especie de viruela que tuvo como origen Asia central y el norte de China.

Entre los años 249 y 270 se desarrolló otro episodio pandémico de gran impacto, que fue descrito por el obispo Cipriano de Cartago (200-258) (Harper, 2015). La enfermedad comenzaba con una fiebre muy alta y diarrea intensa acompañada de vómitos, polidipsia, garganta ulcerada y la aparición de una gangrena en manos y pies. De manera similar a lo observado en el caso ateniense, el primer brote comenzó en el Cuerno de África, muy probablemente en Etiopía, una región donde un virus pudo pasar con facilidad a los humanos haciendo una zoonosis, y desde allí se desplazó por Egipto y las colonias romanas del norte de África, avanzando con gran rapidez, hasta adquirir la categoría de pandemia, y su contagio ocurría no solo de persona a persona sino a través del contacto con las prendas u objetos de la persona enferma. Según los registros históricos, la patogenicidad fue de una magnitud tal que el número de muertos era mayor que los sobrevivientes responsables darles sepultura (Cartwright, 1993). De acuerdo al obispo Cipriano la primera fase u oleada de esta pandemia duró dieciséis años, tiempo en el cual la humanidad se vio obligada a cambiar su forma de vida. Con altos y bajos, esta enfermedad parece haber persistido en Europa durante los siguientes tres siglos, y sus consecuencias económicas y sociales seguramente fueron uno de los factores que contribuyeron a la caída del sistema imperial romano.

En el año 542 surgió la que se conocerá como tercera gran plaga de la antigüedad clásica, la “plaga de Justiniano” (Allen, 1979) que, por su magnitud será considerada una de las pandemias más letales que conoció la humanidad luego de la plaga de Atenas y la peste antonina. Según el cronista Procopius (500-560) el primer brote ocurrió en la ciudad de *Pelusium*, en el Bajo Egipto, y se extendió por Palestina y el Medio Oriente y, para el año 558 cuando aparecieron los primeros contagios en Bizancio, ya tenía carácter pandémico. Una fiebre alta y durante los primeros días de una severa inflamación de los ganglios linfáticos (lo que se conocerá como bubones), serán los síntomas de la gran “plaga” propiamente dicha, que corresponde a la “peste bubónica” causada por la bacteria *Yersinia pestis*. Esta enfermedad, que provoca la muerte al quinto día de manifestar la sintomatología, fue recurrente hasta el año 590.

La plaga por *Y. pestis* fue una de las enfermedades más importantes, pues muy pocos microorganismos han matado hasta un tercio de la población mundial durante una pandemia, cambiando el curso de la historia (Raoult *et al.*, 2013). Esta enfermedad reapareció en el siglo XIV adquiriendo la denominación de “peste negra”, y fue bien descrita por el cirujano francés Guy de Chauliac (1298-1368), médico de la corte de los papas en Aviñón, quien la

asoció a una adenitis (bubón) con altísima tasa de mortalidad.

El nuevo coronavirus del COVID-2019 y sus características

El SARS-CoV-2 no es más que una envoltura (saco o bolsa) esférica y microscópica de aproximadamente 120 nm de diámetro que contiene una única molécula de ARN en la cual se encuentra codificado todo su genoma (figura 1). El nuevo visitante que irrumpió en la antroposfera pertenece a la subfamilia *Coronavirinae*, familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales* (Perlman & Netland, 2009), y se caracteriza por unas proteínas que brotan como espigas desde su superficie (proteína S), se alargan y terminan en una en una punta trimérica; estas proteínas de manera similar a las astas de una corona, permiten al 2019-nCoV impulsarse e interaccionar, como si fuera una “maquina molecular”, con la célula de quien se convertirá en su hospedero.

El análisis bioinformático del genoma de un virus encontrado en un paciente COVID-19 (Chan *et al.*, 2020b) permitió comparar genéticamente al 2019-nCoV frente a otros genomas de coronavirus. En total el genoma del nuevo coronavirus posee 29.903 nucleótidos (Wu *et al.*, 2020a), de los cuales el 89% tienen similitud con el encontrado en el coronavirus del murciélago (SARS-like-CoVZXC21), asimismo tiene un 82% de semejanza con el coronavirus humano previamente reportado, el SARS-CoV que también surgió en China entre 2002-2003 y causó una epidemia por síndrome respiratorio agudo severo que afectó a unas 8.000 personas, con una tasa de letalidad del 10% (Luk *et al.*, 2019). El estudio detallado del genoma realizado sobre aquellas zonas que almacenan la información de las estructuras más importantes del virus: La proteína S (*spike protein*), la envoltura, la membrana glicoproteica, la nucleoproteína o nucleocápside, y el gen orf1a/b, reiteran la cercanía del 2019-nCoV con diversos coronavirus encontrados en murciélagos, civetas, camellos y finalmente humanos. En general, los coronavirus, que se identificaron por primera vez hace setenta años, pero que no recibieron notoriedad hasta la epidemia del 2002-2003, ocasionan principalmente infecciones respiratorias y del tracto gastrointestinal, y están genéticamente clasificados en cuatro géneros (Li, 2016): Alfacoronavirus (α -CoV), Betacoronavirus (β -CoV), Gammacoronavirus (γ -CoV) y Deltacoronavirus (δ -CoV). Por sus características genéticas el 2019-nCoV es un betacoronavirus.

Es interesante mencionar que la proteína S del nuevo coronavirus 2019-nCoV-2 (humano), es más larga que sus homologas del SARS-CoV (murciélago) y MERS-CoV (camello). El 2019-nCoV penetra en la

célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) y, a pesar de que la estructura de la glicoproteína de la envoltura

es ligeramente diferente, se ha demostrado *in vitro* que el ACE-2 sigue siendo un receptor válido para el SARS-CoV-2 (Zhou *et al.*, 2020a).

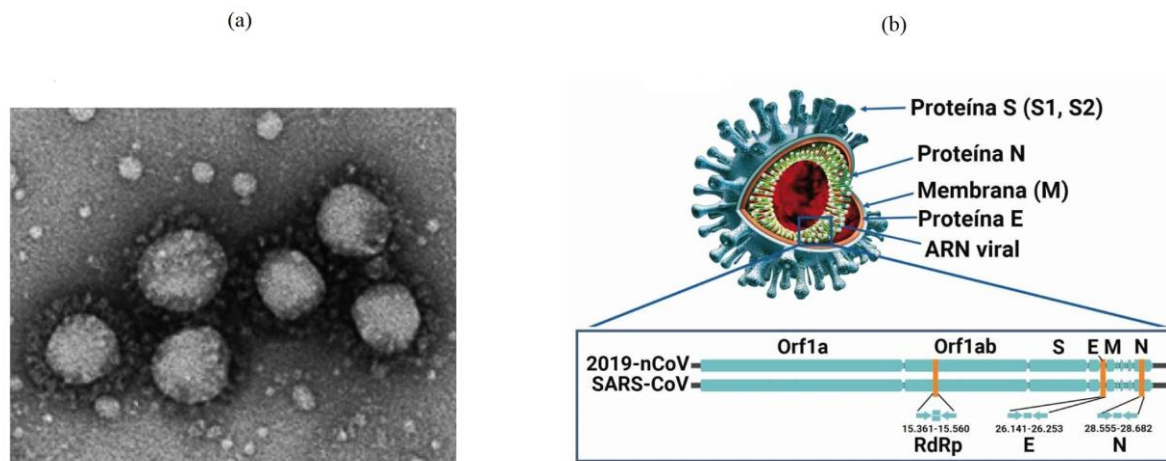


Figura 1: (a) Imagen por microscopía electrónica de barrido del 2019-nCoV aislado de un paciente de la primera oleada de contagios de SARS-CoV-2 en Wuhan, Hubei, China (Jiang, 2020). (b) Representación esquemática de las partes más importantes del nuevo coronavirus: La proteína E (envoltura vírica), la proteína S (la espiga de la corona), la proteína N (nucleoproteína), la membrana glicoproteica (envoltura del virus) y el ARN viral. Adicionalmente, se pueden apreciar en la parte inferior una ampliación de las posiciones relativas de las proteínas S, N y E, de la membrana (M) en el genoma del nuevo coronavirus 2019-nCoV y del SARS-CoV (figura adaptada de Kubina & Dziedzic, 2020 y Corman *et al.*, 2020).

Mecanismo de transmisión y poblaciones susceptibles del COVID-19

El COVID-19 se puede propagar a través de microgotas de origen respiratorio durante el contacto cercano, en virtud de que el virus tiene un predominio en el tracto respiratorio superior. En consecuencia, es posible adquirir COVID-19 cuando una persona sana se encuentra cerca de una persona infectada que tose, estornuda o incluso habla, luego de una exposición inicial sin tomar precauciones, del orden de 15 minutos (este tiempo puede ser continuo o intermitente), a menos de 2 metros de distancia (6 ft), condición que define el “contacto estrecho” según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC). Luego de este primer contacto pueden pasar hasta 14 días antes de que una persona desarrolle los síntomas, sin embargo, existen reportes que indican que la mediana del tiempo desde que ocurre la exposición hasta el inicio de los síntomas puede ser del orden de cuatro a cinco días (CDC, 2020). Quizá uno de los mayores riesgos que se observa en esta pandemia lo constituye el hecho de que más del 80% de las personas infectadas son asintomáticas o tienen síntomas leves (Wu *et al.*, 2020b), y por lo tanto son capaces de propagar el virus sin saberlo, aunque el riesgo de transmisión es mayor en los pacientes que manifiestan los síntomas de la enfermedad. En virtud de que la mayoría de los casos leves o asintomáticos

no se informan, es difícil identificar y establecer medidas para contener las áreas de alto riesgo. Como es bien conocido, las pautas de manejo han recomendado lavarse las manos con frecuencia, evitar el contacto estrecho y hacer uso racional de una mascarilla adecuada (Tso & Cowling, 2020; Feng *et al.*, 2020). En tal sentido, en primer lugar, se tiene la mascarilla N95 que ofrece la posibilidad de filtrar hasta un 95% de las microgotas (<5 μm), es decir, aerosoles; sobre las mascarillas quirúrgicas existe una recomendación similar. Por otro lado, se presentan las mascarillas KN95, que se estiman filtra entre un 53% y 85% (Dugdale & Walensky, 2020). No obstante, la medida más efectiva siempre será quedarse en casa y mantener el distanciamiento físico.

A pesar de todos los mecanismos de contención, en una situación pandémica y frente a un virus como el 2019-nCoV, el riesgo siempre es alto y, aunque todos los seres humanos son capaces de contraer el COVID-19, existen poblaciones que tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad con síntomas más graves debido a condiciones de salud subyacentes. Se estima que 1.700 millones de personas, que comprenden el 22% de la población mundial, tienen al menos una afección subyacente que aumenta la probabilidad de tener síntomas graves por COVID-19 (desde <5% de los menores de 20 años hasta >66% de los mayores de 70 años), así mismo,

aproximadamente 350 millones de personas (4% de la población mundial) tienen un alto riesgo de llegar a un cuadro grave de COVID-19 que va requerir el ingreso a un centro hospitalario (que van desde <1% de los menores de 20 años a aproximadamente el 20% de las personas mayores de 70 años) (Clark *et al.*, 2020). En el caso de los adultos mayores (13,4% de los pacientes mayores de 80 años) el riesgo es mayor debido a un sistema inmunológico debilitado y a las patologías preexistentes que aceleran la infección viral (Verity *et al.*, 2020; Rothan & Byrareddy, 2020). El ejemplo emblemático lo encontramos en Europa y el caso español e italiano donde se observó un alto número de brotes de COVID-19 en centros de atención al adulto mayor con altas tasas de morbilidad y letalidad. Las personas de cualquier edad pero que han desarrollado afecciones médicas subyacentes tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad renal crónica y cáncer, también tienen un mayor riesgo de sufrir desenlaces fatales.

Los pacientes inmunodeprimidos, ya sea por condiciones preexistentes o tratamientos médicos como en el caso de los que están sometidos a quimioterapia (Xia *et al.*, 2020) tienen una capacidad reducida para resolver infecciones virales, lo que hace que estos pacientes sean más vulnerables al 2019-nCoV (Raifman & Raifman, 2020) y tengan peor pronóstico (Miyashita *et al.*, 2020). En el caso de los pacientes que son portadores del VIH, con la enfermedad bien controlada, no tienen riesgo de COVID-19 mayor que la población general, pero lo que no está claro es si aquellos pacientes mal controlados tienen peores resultados (Cooper *et al.*, 2020). Otros estudios introducen nuevos criterios de riesgo como niveles de colesterol elevado, tabaquismo, un anormal índice de masa corporal, inadecuados niveles de vitamina D, mala alimentación, estatus socioeconómico e incluso origen étnico (Raisi-Estabragh *et al.*, 2020).

Es importante señalar que el COVID-19 se puede expresar con sus síntomas más graves en personas sin factores de riesgo conocidos y, no obstante, la existencia de los grupos o poblaciones de riesgo no existe edad o grupo etario que pueda considerarse inmune a la enfermedad y, en consecuencia, todos sin distinción deben tomar las medidas de protección.

El COVID-19, síntomas y patogenicidad

La “patogenicidad” de un virus define la gravedad de los problemas de salud que se producen cuando una persona se convierte en el hospedero, especialmente cuando se compara entre diferentes virus; en tal sentido, el virus del ébola (EVE) es más patógeno que el sarampión. Por otro lado, la “virulencia” hace

referencia a la gravedad de la enfermedad causada por diferentes variaciones de un mismo microorganismo o, en otras palabras, la cantidad (carga viral) de virus que es necesaria para producir un problema grave de salud o incluso la muerte (Collier & Oxford, 2016). Por ejemplo, dos cepas diferentes del virus del herpes simple (HSV) inoculadas en la piel de un ratón pueden causar lesiones cutáneas, sin embargo, 10 viriones o partículas de la cepa A de este virus puede matar al ratón, mientras que para que produzca el efecto fatal se necesitan 10.000 viriones de la cepa B; en consecuencia, la cepa A es mil veces más virulenta que la cepa B.

Ahora bien, lo que debe quedar claro es que, una vez que ocurre el contagio, se desencadenan una serie de eventos bioquímicos, es decir, un conjunto de interacciones entre el virus y las células dentro de las cuales va a ocurrir su replicación, y será esto último lo que tendrá una importancia decisiva a la hora de determinar si va a desarrollar una infección, de que tipo será esta, y cuál será el resultado final para la salud del hospedero. Recordemos que un virus buscará un hospedero con el objetivo de reproducirse, puesto que el camino evolutivo seguido por éstos, les condujo a una extraordinaria pero eficiente simplicidad y los llevó a prescindir de todo los sistemas microbiológicos necesarios para replicarse de manera independiente, algo que si poseen las células (incluyendo bacterias), las cuales pueden replicarse de manera eficiente. Dicho de otra manera, los virus van a parasitar a una célula (Carter & Saunders, 2007) y, puesto que su objetivo es mantenerse en el tiempo, deben valerse de las células de su hospedero.

En el caso de los coronavirus, se ha observado que se replican primero en las células epiteliales de los tractos respiratorio o entérico (envolturas del esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon). Debido a que los coronavirus están envueltos (ver figura 1), los viriones son menos estables en el medioambiente que la mayoría de los virus no envueltos, de allí que sean susceptibles a sustancias tensoactivas como el jabón (surfactante) que desestabilizan su membrana. Aunque la transmisión se encuentra asociada a un contacto cercano entre hospederos, el SARS-CoV-2 es sorprendentemente estable en superficies ambientales (Burrell *et al.*, 2017) razón por la cual higienizar es tan importante. La patogenicidad y la respuesta inmune a los coronavirus se ha estudiado más en las infecciones por coronavirus en animales y, en este orden de ideas, el virus de la hepatitis del ratón (MHV), que es un betacoronavirus similar al 2019-nCoV, abarca un conjunto de cepas que causan infecciones del tracto gastrointestinal, hepáticas, respiratorias o del sistema nervioso central. Debido a que la enfermedad

nerológica causada por el MHV simula la esclerosis múltiple en humanos, se han realizado estudios detallados al respecto (Coleman & Frieman, 2014).

Para causar la enfermedad, el coronavirus, y en general cualquier virus, tiene que superar una serie de obstáculos, que varían según sus características y según su hospedero. En este orden de ideas, los eventos que suceden son: (1) Invasión del hospedero; (2) Establecer una cabeza de puente mediante la replicación en células susceptibles en el sitio de inoculación o de contacto; (3) Superar las defensas locales, por ejemplo, linfocitos, macrófagos e interferón (IFN); (4) Propagarse desde el lugar de la inoculación a otras áreas, normalmente a través del torrente sanguíneo; (5) Incrementar su replicación en su área objetivo, ya sea localizada (como en el caso de la conjuntivitis por adenovirus) o generalizada (como ocurre con el sarampión) y, finalmente, (6) Salir del hospedero en cantidades lo suficientemente grandes como para infectar a otros hospederos susceptibles y así asegurar la pervivencia. Como se puede apreciar, el virus tiene una especie de “plan de ataque” que le permite invadir a un hospedero en particular y luego propagarse indefinidamente hasta que se den las condiciones para que sea contenido y, como puede inferirse, algunas de estas etapas dependen de las características del virus, de la forma en que ocurre la interacción virus/hospedero, tanto dentro de las células individuales como del organismo en general, y toma en cuenta las defensas inmunitarias o la resistencia que le pueda hacer el hospedero.

A partir de la descripción anterior, es importante conocer las vías que el virus utilizará para realizar su plan de ataque, en este caso la piel, las membranas y mucosas, la ruta respiratoria, pero también la gastrointestinal o la vía genital, solo por mencionar algunas.

En consecuencia, el virus puede ingresar a través de una superficie epitelial, donde experimentará una replicación limitada, a partir de allí los viriones migran a los ganglios linfáticos donde algunos son atrapados por los macrófagos que, en una primera instancia, consiguen detenerlos, pero otros muchos ingresan al torrente sanguíneo. Esta etapa constituye una viremia primaria, que a veces da lugar a malestar general y fiebre. Una vez en el torrente sanguíneo, el virus gana acceso a los órganos reticuloendoteliales grandes (bazo, hígado y médula ósea), donde se amplifica la capacidad de replicarse, y por lo tanto se produce una gran cantidad de viriones que nuevamente, pero de forma masiva, van haciendo uso del torrente sanguíneo para diseminarse, causando la viremia secundaria. Desde el torrente sanguíneo, el virus alcanza su meta, algún órgano específico del cuerpo cuya identidad dependerá del propio virus

(tropismo tisular). Esto último va a determinar las características clínicas de la enfermedad. Este conjunto de etapas en las que el virus va invadiendo a su hospedero, justifican que las viremias tomen un tiempo hasta que se manifiesta la enfermedad, lo que explica la necesidad de un período de incubación del orden de 2 semanas.

En el caso específico del 2019-nCoV, se han reportado con detalle los síntomas que se producen con motivo de su contagio, entre los cuales se destacan fiebre, cefalea, dolor de garganta, anosmia (pérdida del sentido del olfato), astenia (debilidad general), síntomas digestivos como dolor abdominal, diarrea, náuseas, estreñimiento, y anorexia, síntomas hepáticos, en este caso la hipertransaminasemia, y finalmente síntomas propiamente respiratorios comenzando por la tos, que puede llegar a una neumonía atípica y severa, que es la principal causa de muerte en los pacientes con COVID-19. Esta neumonía atípica implica una fuerte dificultad respiratoria debido a la inflamación en el revestimiento de los pulmones causada por la “tormenta de citoquinas”, que se observa en la insuficiencia respiratoria y en todos los casos de no supervivencia. La inflamación resultante en los pulmones viene a dar acceso a un numeroso conjunto de infecciones asociadas con insuficiencia de órganos diana de la coagulopatía. De hecho, el COVID-19 coloca de manifiesto infecciones desatendidas o subyacentes que nunca se expresaron con anterioridad, pero que ahora surgen con fuerza en los pacientes, por ejemplo, alteraciones cutáneas tipo psoriasis (Pigliacelli *et al.*, 2020). En tales condiciones sobreviene un choque séptico que genera una falla multiorgánica y finalmente la muerte.

El diagnóstico del COVID-19. La RT-PCR y las pruebas rápidas

Como se ha señalado, el orden en el cual los síntomas del coronavirus aparecen inicialmente sería fiebre, cefalea, dolor de garganta, anosmia, astenia, dolor muscular y luego náuseas y/o vómitos y diarrea. Conocer el orden de aparición de los síntomas es importante especialmente para que los afectados por el COVID-19 puedan tomar la decisión de practicar un autoaislamiento o buscar atención médica rápidamente, lo cual es importante debido a que se ha observado que los pacientes pueden llegar a desarrollar el síndrome respiratorio agudo dentro de los dos días posteriores al ingreso hospitalario, lo que requiere soporte ventilatorio, una fase donde la mortalidad tiende a ser alta (Huang *et al.*, 2020). Identificar el orden de aparición de las características clínicas ayuda también a liberar un poco de presión sobre los centros de salud que obviamente no estaban preparados para atender una pandemia de esta

naturaleza y los problemas éticos que implica la clasificación (*triage*) de los pacientes pues sólo habrá un número limitado de camas, ventiladores, enfermeras y médicos disponibles (White & Lo, 2020; Tabery & Mackett, 2008). Por otro lado, conocer en detalle toda la sintomatología colabora con los profesionales de la salud que pueden descartar otras enfermedades y establecer un plan de acción sobre el tratamiento de cada paciente (Larsen *et al.*, 2020) e intervenir de manera temprana, antes de que aparezca el síndrome respiratorio agudo. El orden de aparición de los síntomas es especialmente importante en momentos en los cuales se observan ciclos superpuestos de enfermedades como la gripe que coinciden con el COVID-19, puesto que la fiebre y la tos se asocian con una variedad de enfermedades respiratorias.

Uno de los principales métodos de diagnóstico del SARS-CoV-2 se basa en la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real, RT-PCR (*real-time reverse-transcriptase-polymerase chain reaction*) y en los estudios por imagenología (radiografía y tomografía computarizada) (Udugama *et al.*, 2020; Long *et al.*, 2020; Xiao *et al.*, 2020; Corman *et al.*, 2020). Adicionalmente, se encuentran desarrolladas las pruebas de inmunodiagnóstico, basadas en la presencia de anticuerpos, las denominadas pruebas rápidas, o kits de pruebas de diagnóstico, POC (*point-of-care*), que están desempeñando un papel importante. En principio, estas pruebas rápidas fueron recomendadas por la OMS solo para fines de investigación, sin embargo, durante el primer semestre de 2020 muchos países adoptaron la decisión de implementar de manera preventiva el uso de estas pruebas rápidas con la esperanza de aumentar el número y la velocidad de las pruebas (Kubina & Dziedzic, 2020). No obstante, muy pronto se comenzaron a observar variaciones entre los resultados, generando un debate sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas de inmunodiagnóstico (Keni *et al.*, 2020). En las pruebas inmunológicas, es mucho más adecuado analizar los anticuerpos producidos como respuesta al virus, en lugar de analizar la presencia de proteínas virales, especialmente si se considera que los anticuerpos pueden estar presentes en mayor cantidad y durante un período más largo. No obstante, una prueba rápida nunca podrá sustituir a la prueba a la RT-PCR o a los estudios por imagenología médica.

Existe una tercera clase prueba de diagnóstico para el SARS-CoV-2, una prueba serológica, la tradicional prueba de sangre. Se trata de ensayos basados en la inmunoglobulina (IgG, IgM o ambos), por medio de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), inmunoensayos de flujo lateral o inmunocromatográficos (LFIA), y los inmunoensayos por tecnología quimioluminiscente

(CLIA). Estas pruebas son una herramienta útil en el diagnóstico, pero su sensibilidad y la especificidad, las plantea como una alternativa complementaria a la prueba RT-PCR (Bastos *et al.*, 2020).

Tratamientos para el COVID-19. Remdesivir o Veklury®

El SARS-CoV-2 no dispone aún de un único tratamiento, se trata más bien de una estrategia o combinación de tratamientos (Pushpakom *et al.*, 2018) que se aplica según aparecen los síntomas. En tal sentido, la Organización Mundial de la Salud y sus aliados institucionales, desde el mes de marzo de 2020, han patrocinado el “ensayo *Solidarity*” (WHO, 2020c), un ensayo clínico internacional dirigido a encontrar un tratamiento eficaz para el COVID-19, y constituye uno de los ensayos aleatorizados internacionales más grandes que involucra a 9.000 pacientes en 500 centros hospitalarios de más de 30 países (WHO, 2020d).

El ensayo *Solidarity* está suministrando importante evidencia sobre la actividad de los antivirales, los antimaláricos y el interferón, entre otros fármacos, en un estudio que está diseñado con la finalidad de reducir en más de un 80% el tiempo utilizado en la “prueba controlada aleatorizada” (RTA por sus siglas en inglés). Hasta el momento, existen más de 1.200 estudios registrados en la base de datos de ensayos clínicos administrada por la Biblioteca Nacional de Medicina y los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (*clinicaltrials.gov*). Naturalmente, los estudios se concentran en medicamentos antivirales, pero también en medicamentos antipalúdicos y diferentes formas de oxigenoterapia. La mayoría de los ensayos tratan de analizar la incidencia del medicamento en el estado clínico del paciente, en lo que respecta a la reducción de la carga viral, el tiempo de recuperación y la reducción de las tasas de mortalidad, cubriendo los casos graves y leves. Además del ensayo *Solidarity* existe el “ensayo *Recovery*”, que involucra más de 12.000 pacientes en 176 centros hospitalarios, lo cual significa que entre los ensayos *Solidarity* y *Recovery* se agrupa una población de 20.000 pacientes en casi un millar de instituciones médicas.

A pesar del inmenso esfuerzo científico y tecnológico, hasta el momento de los aproximadamente 2.000 medicamentos probados en estudios contra el COVID-19 (*covid-trials.org*), la mayoría no han dado resultados positivos (Tikkinen *et al.*, 2020), excepto en el caso del antiviral Veklury® (remdesivir, código de desarrollo GS-5734), que comenzó a arrojar algunos resultados preliminares de actividad (Grein *et al.*, 2020). En el “ensayo ACTT-1” llevado a cabo por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de

EE.UU. (NIAID), que involucró a más de 1.000 pacientes, donde Veklury® (figura 2) demostró un promedio de tiempo de recuperación del COVID-19 de 10 días y la mortalidad general a los 29 días fue del 11% (FDA, 2020a). Si bien es cierto que en el ensayo *Solidarity* no se observaron resultados tan alentadores, tampoco llegaron a refutar los hallazgos del ensayo ACTT-1 en cuanto al beneficio para los pacientes, razón por la cual el Veklury® - remdesivir (NDC 61958-2902-2) fue finalmente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA por sus siglas en inglés) como el primer antiviral para el tratamiento del COVID-19 (FDA, 2020b), un medicamento fabricado por *Gilead Sciences*, empresa estadounidense de biotecnología, que ha elaborado otros medicamentos antivirales para el ébola, el VIH, la hepatitis B o la influenza.

Tratamientos para el COVID-19. Cloroquina y la dupla lopinavir/ritonavir

Los ensayos realizados hasta el momento, entre ellos el *Solidarity*, no han arrojado evidencia suficientemente en favor de un tratamiento contra el COVID-19 basado en antimaláricos como la cloroquina (CQ) y la (HCQ) hidroxicloroquina (figura 3), El uso de la CQ y la HCQ se remonta a mediados del siglo XX (Meshnick & Dobson, 2001), pues se trata de dos fármacos indicados en el tratamiento tanto de la malaria como de algunas enfermedades virales, autoinmunes (Savarino *et al.*, 2003) y la artritis reumatoide (Schrezenmeier *et al.*, 2020). La CQ y la HCQ tienen mecanismos de acción similares, pues su actividad farmacológica incluye propiedades lisosomotrópicas, previenen la conversión del grupo hemo tóxico en hemozoína no tóxica, logrando, por tanto, niveles excesivos de toxicidad dentro del parásito *Plasmodium*; adicionalmente, ambos medicamentos tienen efectos inmunorreguladores y regulan negativamente las citoquinas proinflamatorias.

CQ y HCQ mostraron inicialmente efectos antivirales contra SARS-CoV-2 *in vitro* (Liu *et al.*, 2020a), inhibiendo la replicación del virus (Wang *et al.*, 2020), y, por otro lado, se reportó que la administración de antibióticos como azitromicina junto con hidroxicloroquina podría ayudar en el tratamiento de superinfecciones bacterianas observadas en los pacientes hospitalizados (Gautret *et al.* 2020).

No obstante, la evidencia acumulada hasta el momento exige que se sigan realizando estudios, pues lo que se observa es que el uso de CQ y HCQ en COVID-19 ha sido objeto de una controversia a nivel mediático (Cross, 2020) y, por un lado, estos fármacos son promocionados como una especie de panacea, mientras que en el otro extremo son

catalogados como inútiles y hasta peligrosos (Khuroo *et al.*, 2020). En tal sentido, no está clara la dosificación óptima, por ejemplo, en el caso de CQ se indica 500 mg por vía oral una o dos veces al día durante 5 a 10 días (Colson *et al.*, 2020) y, para HCQ, una dosis de 400 mg dos veces al día el día, luego 200 mg dos veces al día en los siguientes 2-5 días (Yao *et al.*, 2020).

Es importante señalar que, el 28 de marzo de 2020, la FDA autorizó el uso CQ y HCQ en las emergencias para pacientes hospitalizados con COVID-19 (Magagnoli *et al.*, 2020), sin embargo, revocó dicha autorización debido a informes de problemas del ritmo cardíaco.

En todo caso, parece no existir evidencia de que el uso de HCQ redujera el riesgo de ventilación mecánica en los pacientes y, por otra parte, los efectos colaterales (oculares y cardiovasculares) de un tratamiento con CQ y HCQ deben ser vistos con cautela (Chatre *et al.*, 2018; Stokkermans *et al.*, 2019; Marmor *et al.*, 2002).

Algo que está claro es la necesidad de investigación al respecto, pues la familia de fármacos antipalúdicos es extensa y, además de CQ y HCQ se deben estudiar los modernos antimaláricos (Ashton *et al.*, 2019), incluyendo compuestos complejos de metales de transición (Navarro *et al.*, 2010) o metaloantimaláricos (Salas *et al.*, 2013) y compuestos organometálicos (Contreras *et al.*, 2018; Contreras *et al.*, 2012; Aranguren & Contreras, 2010).

El medicamento antiviral Kaletra® (Corbett *et al.*, 2002) es una combinación de los fármacos lopinavir (Stone *et al.*, 2000) y ritonavir (Kempf *et al.*, 1998), que se administra por vía oral y se encuentre aprobado por FDA como tratamiento de infecciones por VIH. El lopinavir inhibe las proteasas del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2 (VIH-1 y VIH-2), dando como resultado un virus inmaduro no infeccioso (Croxtall & Perry, 2010). Debido a su baja biodisponibilidad oral y su alto porcentaje de biotransformación, el lopinavir se coadministra con ritonavir para prolongar los niveles dentro del organismo, luego, el ritonavir actúa como un refuerzo farmacocinético del lopinavir (Cvetkovic & Goa, 2003).

En resumen, el efecto antiviral del lopinavir responde a su capacidad de prevenir la infección de células susceptibles. La asociación lopinavir/ritonavir ha sido probado antes de la pandemia sobre los coronavirus SARS-CoV (Barrila *et al.*, 2006) y MERS-CoV (Rabaan *et al.*, 2017), apuntando una posible actividad inhibidora de la proteasa tipo 3-quimi tripsina, que sería un objetivo clave para evitar la replicación de coronavirus humanos. Ya en

el marco de la pandemia del COVID-19, se realizó un ensayo *in vitro* que sugiere una inhibición de la replicación del SARS-CoV-2 (Choy *et al.*, 2020), e incluso se llegó a sugerir su aplicación en las etapas iniciales de la enfermedad para reducir la mortalidad

(Jin *et al.*, 2020). Sin embargo, la evidencia no es suficiente como para indicar que exista un beneficio para los pacientes (Cao *et al.*, 2020a; Vijayvargiya *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020).

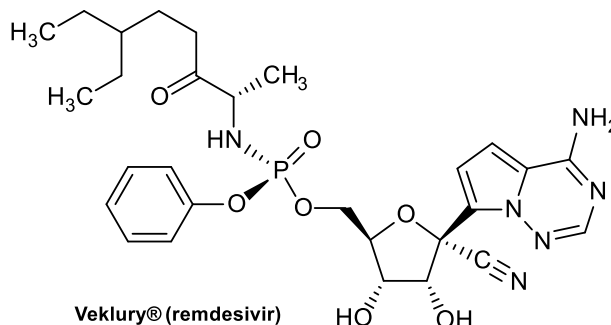


Figura 2: Estructura química del Veklury® (remdesivir, código de desarrollo GS-5734), primer medicamento antiviral aprobado por la FDA como tratamiento para el COVID-19. Se trata de un profármaco monofosforoamidato y nucleosídico análogo de la adenina. Dentro de las células, se convierte en un trifosfato, que es la forma farmacológicamente activa capaz de inhibir la ARN polimerasa viral dependiente de ARN (RdRp) (Eastman *et al.*, 2020).

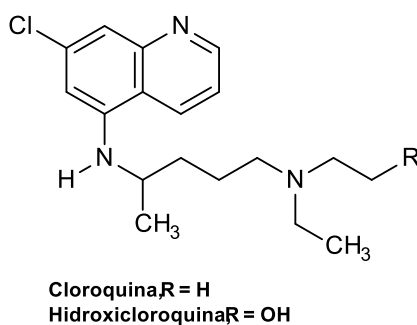


Figura 3: Estructura química de la cloroquina (R = H) y la hidroxicloroquina (R= OH).

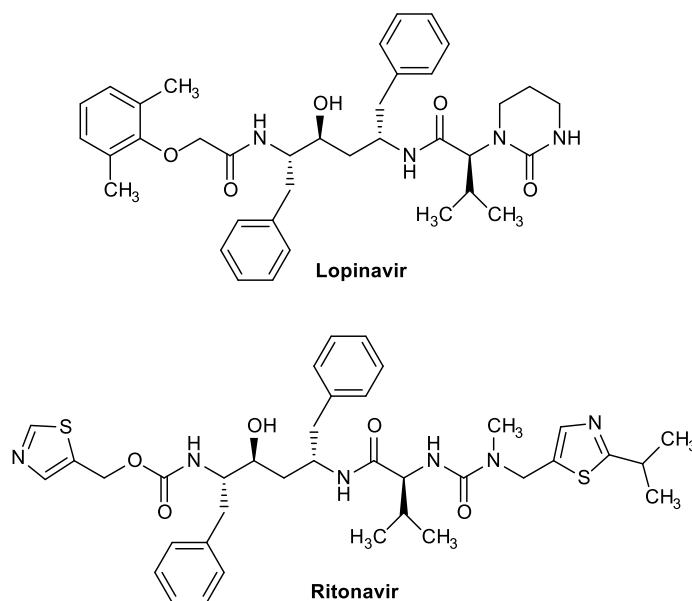


Figura 4: Estructura química de los fármacos lopinavir (ABT-378) (Stone *et al.*, 2000) y ritonavir (ABT-538) (Kempf *et al.*, 1998). La combinación de ambos responde al fármaco Kaletra® (Corbett *et al.*, 2002).

Otros tratamientos farmacológicos propuestos para el COVID-19

Actualmente estamos en presencia de una carrera contra reloj que tiene como protagonistas a científicos de todo el mundo y al nuevo coronavirus del COVID-19, se trata de investigar medicamentos que tienen comprobada actividad farmacológica y por tanto puedan ser candidatos en la lucha contra el 2019-nCoV (De Savi *et al.*, 2020). Esta estrategia es más efectiva que emprender el desarrollo de nuevos fármacos, pues llevaría un tiempo que no está disponible; sin embargo, las herramientas tecnocientíficas con las que se cuenta en el campo de la síntesis química de medicamentos, la química farmacéutica y la química computacional aplicada al diseño de fármacos, permiten visualizar poderosas estrategias en este sentido.

Siguiendo en el campo de los antivirales, se probó Vilona® (ribavirina) (Gebeyehu *et al.*, 1985) (figura 5), un análogo de la guanina que tiene la capacidad de inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN o RdRp, y se usa para el tratamiento de la influenza (Gross & Bryson, 2015) o la hepatitis C (Feld & Hoofnagle 2005). Previamente fue probada en los brotes de SARS-CoV de 2003 (Stockman *et al.*, 2006) y MERS-CoV de 2012 (Mo & Fisher, 2016), pero no se llegó a determinar un beneficio terapéutico significativo. A pesar de ello, se realizaron pruebas frente al SARS-CoV-2, que tampoco fueron concluyentes al respecto (Sanders *et al.*, 2020; Khalili *et al.*, 2020).

Avigan® (favipiravir, T-705) (figura 5), es otro antiviral que actúa vía inhibición de RdRp (Wang *et al.*, 2016), y está probado como tratamiento para la influenza (Shaw 2017), el ébola y el norovirus. Las pruebas realizadas hasta el momento indican que favipiravir tiene un efecto superior que la dupla

lopinavir-ritonavir (Cai *et al.*, 2020), pues se observó una reducción en la fiebre y la tos, pero el efecto no fue significativo entre los pacientes críticos afectados por el COVID-19 (Chen *et al.*, 2020b), no obstante, estos resultados no son suficientemente significativos como para dar continuidad a los ensayos clínicos (McKee *et al.*, 2020).

Tamiflu® (oseltamivir) (Magano, 2009) mostrado en la figura 5, es el antiviral que se popularizó con motivo de la pandemia de gripe A H1N1 de 2009-2010, fue desde el comienzo un candidato natural a investigar frente a el COVID-2019. Se trata de un fármaco inhibidor de la neuraminidasa eficaz para el tratamiento de la influenza A y B (Jefferson *et al.*, 2014), a pesar de ello los resultados no indican que sea eficaz como tratamiento del COVID-19 (Awasthi *et al.*, 2020; Sanders *et al.*, 2020; Yousefi *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020b).

Como se ha reiterado, cuando el COVID-19 infecta el tracto respiratorio (superior e inferior), se produce un síndrome respiratorio leve o muy agudo con la consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias, incluida la interleucina IL-1 e IL-6, esto significa que las estrategias antiinflamatorias constituyen una valiosa herramienta frente a la enfermedad. De hecho, los estudios encuentran en los pacientes afectados por el SARS-CoV altos niveles de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias, que son la principal causa de la “tormenta de citosinas” o síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés), que viene a ser la principal causa de muerte en los pacientes más graves por el COVID-19 (Zhang *et al.*, 2020b). En consecuencia, la supresión de estas citoquinas proinflamatorias resulta en un importante efecto terapéutico (Conti *et al.*, 2020) y esto se puede obtener utilizando agentes antiinflamatorios como el Actemra® (tocilizumab).

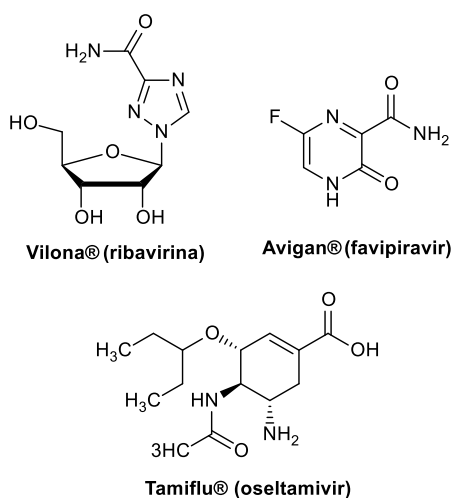


Figura 5: Estructura química de los antivirales: Vilona® (ribavirina) (Gebeyehu *et al.*, 1985); Avigan® (favipiravir, T-705) (Wang *et al.*, 2016) y Tamiflu® (oseltamivir) (Magano, 2009).

Actemra® o RoActemra® (tocilizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6) y está aprobado por la FDA para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SRC) propio de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil. Algunos estudios han reportado resultados positivos en pacientes con un cuadro crítico del COVID-19 que tiene niveles altos de IL-6 (Toniaty *et al.*, 2020; Farooqi *et al.*, 2020; Khiali *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020), pero es necesario continuar con los estudios sistemáticos antes de hacer una recomendación y, en tal sentido ya la FDA aprobó un ensayo clínico de fase III (Salvi & Patankar, 2020), pero es necesario tomar en consideración los costos que involucra un tratamiento con este medicamento.

El Kineret® (anakinra), otro fármaco utilizado como tratamiento para artritis reumatoide, que es inhibidor de la interleucina-1, tiene un estatus similar al tocilizumab, con un ensayo en fase II aprobado (Cavalli *et al.*, 2020).

Los interferones de tipo I y tipo III (IFNs) forman parte de un grupo de biomoléculas que poseen propiedades antivirales e inmunomoduladoras (Stark *et al.*, 1998; Samuel, 2001), y dentro de este grupo los interferones tipo I, interferón- α (IFN α), interferón- β (IFN β), y los tipo III, interferón- λ (IFN- λ), han sido postulados como candidatos en el tratamiento del COVID-19 (Sallard *et al.*, 2020; Mantlo *et al.*, 2020; Portela & Brites, 2020). Los interferones se unen a los receptores de interferón alfa/beta (IFNAR) en la membrana celular, que fosforilan el transductor de señal y activador de la transcripción (STAT1) y otras proteínas de este tipo (STATs). Una vez que la proteína STAT1 alcanza el núcleo celular, activa genes estimulados por interferón (ISG), un proceso cuyo efecto neto es de naturaleza inmunomoduladora y viene a interferir con la replicación viral (Sallard *et al.*, 2020). El tratamiento a base de interferones tipo I se ha investigado utilizándolos en combinación con Vilona® (ribavirina) o con la dupla lopinavir/ritonavir (Hung *et al.*, 2020; Sanders *et al.*, 2020; Sheahan *et al.*, 2020). Estos estudios tratan de precisar si los efectos de este tipo de tratamiento combinado se deben solo al interferón, a la combinación de fármacos o a un efecto sinérgico.

Los interferones tipo I tienen diferentes grados de actividad antiviral, por ejemplo, el IFN β parece tener mayor actividad en contra del coronavirus en comparación con el IFN α (Lam *et al.*, 2020, Dong *et al.*, 2020), que sería el tratamiento adecuado para probar en las etapas iniciales del COVID-19. Como se puede apreciar, los interferones, solos o en combinación con fármacos antivirales, ofrecen una interesante línea de investigación que debe proseguir

ensayos clínicos exhaustivos con la finalidad de determinar la posibilidad de un tratamiento efectivo.

Uso de plasma de pacientes convalecientes de COVID-19

El plasma de pacientes convalecientes se ha utilizado para mejorar la tasa de supervivencia de los afectados durante los brotes del SARS-CoV (Yeh *et al.*, 2005), el MERS-CoV (Arabi *et al.*, 2016) o el virus del ébola (Marano *et al.*, 2016), razón por la cual se ha retomado la idea de un tratamiento a base de plasma de pacientes que se han recuperado del COVID-19, esperando que su plasma contenga anticuerpos que puedan ayudar a enfrentar la enfermedad (Casadevall *et al.*, 2020). Los primeros estudios al respecto tienen algunos resultados positivos (Shen *et al.*, 2020; Cao *et al.*, 2020b) y la FDA ha proporcionado recomendaciones detalladas para el uso de plasma convaleciente COVID-19 en investigación (FDA, 2020c). Este tipo de tratamiento sería beneficioso pensando en una profilaxis posterior a una exposición, especialmente en caso del personal sanitario que está constantemente en alto riesgo (Yeh *et al.*, 2020). En este orden de ideas, se han registrado más de 95 ensayos en el *clinicaltrials.gov* (Keni *et al.*, 2020), siendo elegibles para la donación las personas menores de 67 años, con una prueba de laboratorio positiva confirmada previamente para el COVID-19, estar libres de síntomas y completamente recuperado del virus durante al menos 28 días. Los ensayos clínicos están dirigidos a determinar una reducción consistente de la viremia, con incremento en la respuesta inmunológica y, se presta una especial atención a la reducción de la tormenta de citoquinas (Brown & McCullough, 2020). Los resultados iniciales encontrados en el uso de plasma convaleciente COVID-19 indican una reducción significativa de la carga viral con remisión de los signos y síntomas y disminución de la mortalidad (Rajendran *et al.*, 2020). Por otro lado, el uso de esta metodología podría apuntar hacia la investigación con anticuerpos monoclonales (Marovich *et al.*, 2020) dirigidos a inhibir la unión del virus al receptor ACE-2, una estrategia clave en el tratamiento contra el SARS-CoV-2.

Azitromicina, corticosteroides y otros agentes coadyuvantes en el tratamiento del COVID-19

La azitromicina (AZI) (Firth & Prathapan, 2020) mostrada en la figura 6, es un antibiótico de uso extendido contra bacterias grampositivas y gramnegativas, se ha utilizado en el tratamiento del COVID-19, y se hace asociada a hidroxiclороquina. De hecho, se ha sintetizado una sustancia híbrida entre azitromicina e hidroxiclороquina, un compuesto de la serie de las 4-amino-7-cloroquinolinas, que

tienen una alta selectividad hacia *Plasmodium falciparum*, y su actividad antipalúdica *in vitro* es 1.000 veces mayor que la azitromicina sola (Pešić *et al.*, 2012). Uno de los ensayos clínicos sobre el tratamiento con la mezcla azitromicina/cloroquina, administrada individualmente o en combinación, realizado en 1.438 pacientes COVID-19 (Rosenberg *et al.*, 2020), no mostró diferencias significativas entre el grupo experimental y el control. A partir de la evidencia encontrada se concluye en la necesidad de realizar un mayor número de ensayos clínicos que permitan determinar la relación riesgo/beneficio, especialmente en lo que se refiere a la seguridad y eficacia en la asociación de cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina, para el tratamiento de pacientes afectados por COVID-19.

Medrol® (metilprednisolona) (Furman, 2019) (figura 6) y los corticosteroides en general, se consideran como adyuvantes en el tratamiento del COVID-19, puesto que se han utilizado ampliamente para tratar la neumonía grave y prevenir el daño pulmonar debido a su capacidad para suprimir la inflamación sistémica grave (Meduri *et al.*, 2007). Existen varios estudios y revisiones sistemáticas de neumonías virales, incluidas SARS-CoV y MERS-CoV, donde se han aplicado tratamientos a base de corticosteroides, pero la evidencia clínica no es concluyente (Li *et al.*, 2020b, Liu *et al.*, 2020b; Russell *et al.*, 2020a). Además, la administración temprana de corticosteroides, especialmente en dosis altas, podría llegar a ser perjudicial (Zhou *et al.*, 2020b), pero en dosis bajas pueden ser terapéutico para los pacientes con un cuadro grave de COVID-19 y en general enfermos del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), con sepsis o shock séptico (Zhou *et al.*, 2020c). La falta de resultados concluyentes (Yang *et al.*, 2020) indican que el uso de corticosteroides para el SARS-CoV-2 debe continuar la ruta de los ensayos clínicos exhaustivos (Russell *et al.*, 2020b) pero, en todo caso, un tratamiento de esta naturaleza debe ser evaluado individualmente y considerar la gravedad de los síntomas, el momento de la intervención, la duración del tratamiento y la dosis a ser administrada.

Foipan® (mesilato de camostat) (Hsieh & Hsu, 2007) (figura 6), medicamento desarrollado en la década de 1980 para el tratamiento de la pancreatitis (Yamawaki *et al.*, 2018), dispepsia (Ashizawa *et al.*, 2006) hematuria y/o proteinuria (Asami *et al.*, 2004) y más recientemente utilizado en MERS-CoV (Shirato *et al.*, 2013), ha sido considerado como una posibilidad en los estudios sobre el COVID-19, debido a que se comporta como un eficiente inhibidor de proteasa contra tripsina, plasmina, calicreína, trombina, serina y de la TMPRSS2, esta última de gran importancia para la investigación en el

2019-nCoV (Saul & Einav, 2020; Luan *et al.*, 2020; Gil *et al.*, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020).

Sobre la base del conocimiento del mecanismo de infección de SARS-CoV-2, se sabe que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es un receptor celular expresado en arterias, corazón, riñones y pulmones, que se une a la proteína S, la espiga viral (figura 1), y constituye el receptor de entrada celular para el nuevo coronavirus. La proteína S se divide en dos subunidades, S1 y S2, la primera se une a ACE2, y la segunda, se divide y se activa a través de la proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del hospedero, denominada TMPRSS2. Estas dos acciones generan como resultado una fusión de la membrana viral con la del hospedero, momento en el cual ARN viral se libera en el citoplasma de la célula y comienza la replicación del 2019-nCoV. En consecuencia, el mesilato de camostat es un agente farmacológico potencial para inhibir la entrada del SARS-CoV-2 en las células, previniendo la infección inicial (Uno, 2020). Sobre la base de esta información se han realizado varios ensayos, pero es necesario continuar la investigación a fin de establecer un posible tratamiento no solo en la vía de inhibición de la proteasa TMPRSS2 (Singh *et al.*, 2020; Huggins, 2020; Kumar *et al.*, 2020; Bittmann *et al.*, 2020, Shrimp *et al.*, 2020), sino en el área de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (Ragia & Manolopoulos, 2020; Albin *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020c; Cannalire *et al.*, 2020; Teng & Tang, 2020).

La vacuna contra el COVID-19

La pandemia del nuevo coronavirus atrajo la mirada de opinión pública sobre la comunidad científica internacional que recibió una tarea tripartita, por una parte, estudiar en detalle el virus 2019-nCoV y su patogenicidad; en segundo lugar, encontrar tratamientos eficientes para tratar el COVID-2019 y, finalmente, encontrar una vacuna eficaz y segura que permita controlar el SARS-CoV-2, que ofrezca a la humanidad una oportunidad para enfrentar este desafío biológico (Kaur & Gupta, 2020). Muchos laboratorios y empresas se dieron a la tarea de desarrollar rápidamente posibles vacunas (Graham, 2020) y, en tal sentido, existen registrados 160 ensayos de los cuales muy pocos han entrado en fase I, II y III en los últimos 6 meses (Jeyanathan *et al.*, 2020; Mahase, 2020).

No obstante, la imperiosa necesidad de la vacuna para el COVID-19, es necesario tomar en cuenta todas las consideraciones éticas o, mejor, bioéticas (Contreras, 2005), que giran alrededor de semejante esfuerzo científico mundial, pues se trata no solo de la necesidad de alcanzar a desarrollar la vacuna en un

tiempo muy corto (Schaefer *et al.*, 2020), sino que se está haciendo un ensayo clínico en seres humanos, tanto sanos como enfermos (Eyal, 2020).

Está claro que el objetivo de obtener una vacuna contra el COVID-19 es proteger a las personas antes de que se expongan al virus y, en la búsqueda de alcanzar la eliminación viral, induciendo en la persona vacunada una respuesta inmune, se está produciendo un cambio en el equilibrio inmunológico de su organismo y, una vez superado este proceso, debe alcanzar de nuevo el equilibrio sin producir ningún daño. En este sentido, se han establecido una serie de principios que se deben cumplir para obtener una vacuna segura y efectiva contra el COVID-19 (Thames *et al.*, 2020), los cuales toman en cuenta la importancia de la especificidad de los anticuerpos humorales y la respuesta de las células T (Chen & Wherry, 2020). Hasta el momento, las investigaciones publicadas sobre el MERS y SARS aportan información valiosa (Al-Kassmy *et al.*, 2020), entre otras que el receptor clave es la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2). Adicionalmente, se conoce que están disponibles varias estrategias para el desarrollo de vacunas (Caddy, 2020), que toman en cuenta, entre otros aspectos, los vectores del virus, subunidades de proteínas, vacunas genéticas, anticuerpos monoclonales para inmunización, pero cada una de estas estrategias tiene su propio balance riesgo/beneficio (Hotez *et al.*, 2020).

Parece estar claro que la carrera por la vacuna está comenzando (Lurie *et al.*, 2020), pues no solo se trata de superar las tres etapas del ensayo clínico, sino que una vez alcanzada una vacuna viable y segura, comienza un complicado proceso de vacunación que debe ser equitativo, tomando en cuenta que se deben producir millones de dosis que deben estar disponibles para todos los países sin que se imponga condiciones (Bollyky *et al.*, 2020). El desarrollo de una vacuna contra el COVID-19, dadas las circunstancias, impone un reto no solo técnico y operativo (Corey *et al.*, 2020), sino desde el punto de vista ético (Meagher *et al.*, 2020; Matsui *et al.*, 2020), tomando en cuenta no solo la naturaleza misma de la investigación sino las decisiones que se deben tomar respecto de quienes serán los segmentos de la población que tendrán prioridad en el proceso de vacunación. Por ejemplo, los criterios de vacunación deben entrar a considerar los individuos de alto riesgo mayores de 60 años, particularmente aquellos con patologías previas, también se deben tomar en cuenta los trabajadores de la salud, especialmente los que brindan atención médica de primera línea (Chou *et al.*, 2020) y, así mismo, todo el personal involucrado en industrias esenciales. Por otra parte, es menester tomar en cuenta aquellas personas que se han recuperado del COVID-19, pero que han desarrollado una inmunidad deficiente y por lo tanto pueden volver a contagiarse. Al final, cualquiera que sea el criterio seleccionado, siempre existirán motivos para objetarlos o discutirlos.

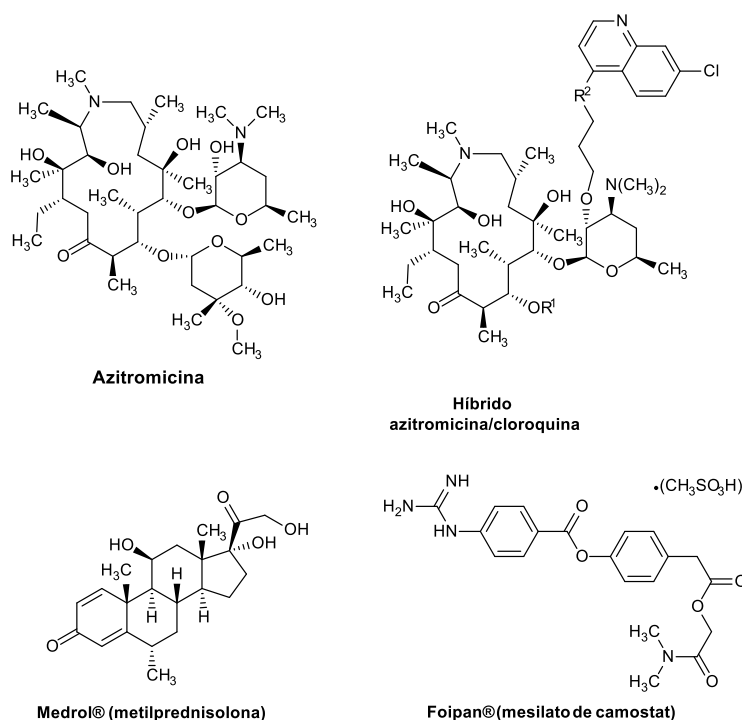


Figura 6: Estructura química de los fármacos: Azitromicina (AZI) (Firth & Prathapan, 2020); el híbrido azitromicina/cloroquina (Pešić *et al.*, 2012); Medrol® (metilprednisolona) y Foipan® (mesilato de camostat) (Hsieh & Hsu, 2007).

4 Conclusiones

La pandemia del COVID-19 representa un desafío global que requiere una respuesta rápida, pero a la vez eficiente y eficaz en varios aspectos, entre ellos el desarrollo de nuevos tratamientos, y los correspondientes ensayos clínicos estandarizados con altos criterios bioéticos. Las tasas de infección por COVID-19 están en constante evolución, y es difícil predecir el comportamiento de una enfermedad frente a una sociedad donde los cambios económicos, políticos y socioculturales se producen a una velocidad sin precedentes. Sin embargo, el sector científico está respondiendo en esta carrera contra reloj frente al nuevo coronavirus 2019-nCoV, y se están produciendo importantes avances en la investigación sobre la producción de agentes farmacológicos de diverso tipo, incluyendo antivirales, agentes inmunomoduladores, fármacos coadyuvantes y, así mismo, se están dando avances importantes en el desarrollo de posibles vacunas. En la actualidad, los esfuerzos también van en la dirección de producir un diagnóstico rápido y confiable, y en hacer un seguimiento y acompañamiento de los pacientes COVID-19 con estrategias dirigidas a tratar los síntomas y prevenir el desarrollo de infecciones graves. Se dispone del antiviral Veklury® o remdesivir, aprobado para tratar el SARS-CoV-2, pero existen muchos otros fármacos que tienen ensayos clínicos avanzados. En todo caso, la prevención sigue siendo el método de lucha contra el COVID-19, una enfermedad que la humanidad debe aprender a enfrentar pues se trata de una microscópica pero poderosa fuerza de la Naturaleza.

Conflicto de Interés

Los autores deben declarar que no existen conflictos de interés de naturaleza alguna o en su defecto declarar el tipo de conflicto de interés que el autor (o autores) mantenga con la presente investigación.

Referencias

Albini, A., Di Guardo, G., Noonan, D. M., & Lombardo, M. (2020). The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies. *Internal and Emergency Medicine*, 15(5), 759-766.

Al-Kassmy, J., Pedersen, J., & Kobinger, G. (2020). Vaccine candidates against Coronavirus infections. Where Does COVID-19 stand?. *Viruses*, 12(8), 861.

Allen, P. (1979). The "Justinianic" plague. *Byzantion*, 49 (1979), 5-20.

Aranguren, J.N., Contreras, R.R. (2010). Química Bioorganometálica en perspectiva. *Revista de la Facultad de Farmacia*, 52(2), 22-33.

Arabi, Y. M., Hajeer, A. H., Luke, T., Raviprakash, K., Balkhy, H., Johani, S., & Hayden, F. G. (2016). Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*, 22(9), 1554-1561

Arino, J., Jordan, R., & van den Driessche, P. (2007). Quarantine in a multi-species epidemic model with spatial dynamics. *Mathematical Biosciences*, 206(1), 46-60.

Asami, T., Tomisawa, S., & Uchiyama, M. (2004). Effect of oral camostat mesilate on hematuria and/or proteinuria in children. *Pediatric Nephrology*, 19(3), 313-316.

Ashizawa, N., Hashimoto, T., Miyake, T., Shizuku, T., Imaoka, T., & Kinoshita, Y. (2006). Efficacy of camostat mesilate compared with famotidine for treatment of functional dyspepsia: is camostat mesilate effective?. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 21(4), 767-771.

Ashton, T. D., Devine, S. M., Möhrle, J. J., Laleu, B., Burrows, J. N., Charman, S. A., & Sleebs, B. E. (2019). The development process for discovery and clinical advancement of modern antimalarials. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(23), 10526-10562.

Awasthi, A., Vishwas, S., Corrie, L., Kumar, R., Khursheed, R., Kaur, J., Kumar, A. (2020). Outbreak of novel corona virus disease (COVID-19): Antecedence and aftermath. *European Journal of Pharmacology*, 884, 173381.

Barrila, J., Bacha, U., & Freire, E. (2006). Long-range cooperative interactions modulate dimerization in SARS 3CLpro. *Biochemistry*, 45(50), 14908-14916.

Bastos, M. L., Tavaziva, G., Abidi, S. K., Campbell, J. R., Haraoui, L. P., Johnston, J. C., ... & Menzies, D. (2020). Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 370.

Bittmann, S., Luchter, E., Moschüring-Alieva, E., Villalon, G., & Weissenstein, A. C. (2020). 19: Camostat and the role of serine protease entry inhibitor TMPRSS2. *Journal Regenerative Biology and Medicine*, 2(2), 1-2.

- Bollyky, T. J., Gostin, L. O., Hamburg, M. A. (2020). The Equitable Distribution of COVID-19 Therapeutics and Vaccines. *JAMA*, 323(24), 2462–2463.
- Brauer, F. (2017). Mathematical epidemiology: Past, present, and future. *Infectious Disease Modelling*, 2(2), 113–127.
- Brothwell, D., Sandison, A.T. (1967). *Diseases in antiquity*. Springfield: Charles C. Thomas Press.
- Brown, B. L., & McCullough, J. (2020). Treatment for emerging viruses: convalescent plasma and COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*, 102790.
- Burrell, C. J., Howard, C. R., & Murphy, F. A. (2017). Chapter 31 - Coronaviruses. *Fenner and White's Medical Virology* (pp. 437–446). London: Academic Press.
- Caddy, S. (2020). Developing a vaccine for COVID-19. *BMJ*, 369, m1790
- Cannalire, R., Stefanelli, I., Cerchia, C., Beccari, A. R., Pelliccia, S., & Summa, V. (2020). SARS-CoV-2 Entry Inhibitors: Small Molecules and Peptides Targeting Virus or Host Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5707.
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., ... & Li, X. (2020a). A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382, 1787-1799.
- Cao, W., Liu, X., Bai, T., Fan, H., Hong, K., Song, H., ... & Li, T. (2020b). High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*. 7(3), 1–6.
- Cartwright, F. F. (1991). *Disease and history*. New York: Dorset Press.
- Carter, John B & Saunders, Venetia A. (2007). *Virology: principles and applications*. Chichester, England: John Wiley & Sons.
- Casadevall, A., & Pirofski, L. A. (2020). The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of clinical investigation*, 130(4), 1545-1548.
- Cavalli, G., De Luca, G., Campochiaro, C., Della-Torre, E., Ripa, M., Canetti, D., Dagna, L. (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 2(6), e325-e331.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention, & Centers for Disease Control and Prevention). (2020). Management of patients with confirmed 2019-nCoV. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients>.
- Chatre, C., Roubille, F., Vernhet, H., Jorgensen, C., & Pers, Y. M. (2018). Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug safety*, 41(10), 919-931.
- Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., ... & Tsoi, H. W. (2020b). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223), 514-523.
- Chan, J. F. W., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K. W., Yuan, S., & Yuen, K. Y. (2020b). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 221–236.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Yu, T. (2020a). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513.
- Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., ... & Yin, P. (2020). Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*, 19,1-27.
- Chen, Z., & Wherry, E. J. (2020). T cell responses in patients with COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20, 529–536.
- Chou, R., Dana, T., Buckley, D. I., Selph, S., Fu, R., & Totten, A. M. (2020). Epidemiology of and risk factors for coronavirus infection in health care workers: a living rapid review. *Annals of Internal Medicine*, 173, 120-136.
- Choy, K. T., Wong, A. Y. L., Kaewpreedee, P., Sia, S. F., Chen, D., Hui, K. P. Y., & Peiris, M. (2020). Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research*, 178, 104786.
- Clark, A., Jit, M., Warren-Gash, C., Guthrie, B., Wang, H. H., Mercer, S. W., y Checchi, F.

- (2020). Estimaciones mundiales, regionales y nacionales de la población con mayor riesgo de COVID-19 grave debido a condiciones de salud subyacentes en 2020: un estudio de modelado. *The Lancet Global Health*, 8(8), e1003-e1017.
- Collier, L. H. & Oxford, J. S. (2006). *Human virology: A text for students of medicine, dentistry, and microbiology (3rd ed)*. Oxford, NJ: Oxford University Press.
- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A. L., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, 34(2), 1.
- Contreras, R. R., Urbina-Gutiérrez, J., & Aranguren, J. N. (2018). Compuestos Organometálicos y su potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer. Una breve revisión. *NOVASINERGIA*, 1(1), 14-22.
- Contreras, R.R., Aranguren, J.N., Bellandi, F., Gutiérrez, A. (2012). Una nueva generación de fármacos a base de compuestos organometálicos. *CIENCIA*, 20, 15-24.
- Contreras, R. R. (2005). *Bioética: Reto de la postmodernidad*. Mérida: Universidad de Los Andes.
- Corbett, A. H., Lim, M. L., & Kashuba, A. D. (2002). Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Annals of Pharmacotherapy*, 36(7-8), 1193-1203.
- Corey, L., Mascola, J. R., Fauci, A. S., & Collins, F. S. (2020). A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*, 368(6494), 948-950.
- Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., ... & Mulders, D. G. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3), 2000045.
- Cooper, T. J., Woodward, B. L., Alom, S., & Harky, A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV medicine*, 21(9), 567-577.
- Cross, R. (2020). Coronavirus puts spotlight on chloroquine. *Chemical & Engineering News*, 98(12), 15-15
- Cunha, B. A. (2004). The cause of the plague of Athens: plague, typhoid, typhus, smallpox, or measles?. *Infectious Disease Clinics of North America*, 18(1), 29-43.
- Croxtall J. D., Perry C. M. (2010). Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*, 70(14), 1885-915.
- Cvetkovic R. S., Goa K. L. (2003). Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, 63(8):769-802.
- De Savi, C., Hughes, D. L., & Kvaerno, L. (2020). Quest for a COVID-19 Cure by Repurposing Small Molecule Drugs: Mechanism of Action, Clinical Development, Synthesis at Scale, and Outlook for Supply. *Organic Process Research & Development*, 24(6), 940-976.
- Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics*, 14(1), 58-60.
- Dugdale C. M., Walensky R. P. (2020). Filtration Efficiency, Effectiveness, and Availability of N95 Face Masks for COVID-19 Prevention. *JAMA International Medicine*, 10.1001/jamainternmed.2020.4218. Advance online publication.
- Eastman, R. T., Roth, J. S., Brimacombe, K. R., Simeonov, A., Shen, M., Patnaik, S., & Hall, M. D. (2020). Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Central Science*, 6(5), 672-683.
- Eyal, N. (2020). Why Challenge Trials of SARS-CoV-2 Vaccines Could Be Ethical Despite Risk of Severe Adverse Events. *Ethics & Human Research*, 42(4), 24-34.
- Farooqi, F., Dhawan, N., Morgan, R., Dinh, J., Nedd, K., & Yatzkan, G. (2020). Treatment of Severe COVID-19 with Tocilizumab Mitigates Cytokine Storm and Averts Mechanical Ventilation during Acute Respiratory Distress: A Case Report and Literature Review. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 5(3), 112.
- FDA. (October 23, 2020a). Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup October 23, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-october-23-2020>
- FDA. (October 22, 2020b). FDA Approves First Treatment for COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>

- FDA. (September 2, 2020c) Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma-FDA. Available online at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
- Fears, J. R. (2004). The plague under Marcus Aurelius and the decline and fall of the Roman Empire. *Infectious. Disease Clinics of North America*, 18(1), 65–77.
- Feld, J. J., & Hoofnagle, J. H. (2005). Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*, 436(7053), 967-972.
- Feng, S., Shen, C., Xia, N., Song, W., Fan, M., & Cowling, B. J. (2020). Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 434-436.
- Firth, A., & Prathapan, P. (2020). Azithromycin: the first broad-spectrum Therapeutic. *European journal of medicinal chemistry*, 207, 112739.
- Furman, B. L. (2019). Methylprednisolone. Reference Module in Biomedical Sciences, 2019, 1-5
- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., & Nicastri, E. (2020). Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2327-2336.
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., ... & Honoré, S. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 105949.
- Gebeyehu, G., Marquez, V. E., Van Cott, A., Cooney, D. A., Kelley, J. A., Jayaram, H. N., & Johns, D. G. (1985). Ribavirin, tiazofurin, and selenazofurin: mononucleotides and nicotinamide adenine dinucleotide analogs. Synthesis, structure, and interactions with IMP dehydrogenase. *Journal of medicinal chemistry*, 28(1), 99-105.
- Gil, C., Ginex, T., Maestro, I., Nozal, V., Barrado-Gil, L., Cuesta-Gejjo, M. A., ... & Martínez, A. (2020). COVID-19: Drug targets and potential treatments. *Journal of Medicinal Chemistry*, In press.
- Graham, B. S. (2020). Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*, 368(6494), 945-946.
- Gross, A. E., & Bryson, M. L. (2015). Oral ribavirin for the treatment of noninfluenza respiratory viral infections: a systematic review. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(10), 1125-1135.
- Harper, K. (2015). Pandemics and passages to late antiquity: rethinking the plague of c.249–270 described by Cyprian. *Journal of Roman Archaeology*, 28, 223–260. Hethcote, H. W. (2000). The Mathematics of Infectious Diseases. *SIAM Review*, 42(4), 599–653.
- Honigsbaum, M. (2020). Revisiting the 1957 and 1968 influenza pandemics. *The Lancet* 395(10240): 1824-1826.
- Hotez, P. J., Corry, D. B., & Bottazzi, M. E. (2020). COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 347-348.
- Hsieh, H. P., & Hsu, J. (2007). Strategies of Development of Antiviral Agents Directed Against Influenza Virus Replication. *Current Pharmaceutical Design*, 13(34), 3531–3542.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., & Müller, M. A. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181, 271-280.
- Hung, I. F. N., Lung, K. C., Tso, E. Y. K., Liu, R., Chung, T. W. H., Chu, M. Y., & Shum, H. P. (2020). Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*, 395(10238), 1695-1704.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10240), 497-506.
- Huggins, D. J. (2020). Structural analysis of experimental drugs binding to the SARS-CoV-2 target TMPRSS2. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 100, 107710.
- Jefferson, T., Jones, M., Doshi, P., Spencer, E. A., Onakpoya, I., & Heneghan, C. J. (2014). Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*, 348, g2545–g2545.
- Jeyanathan, M., Afkhami, S., Smaill, F., Miller, M. S., Lichty, B. D., & Xing, Z. (2020). Immunological considerations for COVID-19

- vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*, 20, 615–632.
- Jhaveri, R. (2020). Echoes of 2009 Pandemic H1N1 Influenza with the COVID Pandemic. *Clinical Therapeutics* 42(5), 736- 740
- Jiang, S., Shi, Z., Shu, Y., Song, J., Gao, G. F., Tan, W., & Guo, D. (2020). A distinct name is needed for the new coronavirus. *The Lancet* 395(10240), 949.
- Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., ... & Han, Y. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*, 7(1), 4
- Johnson, N. P. A. S., & Mueller, J. (2002). Updating the Accounts: Global Mortality of the 1918-1920 “Spanish” Influenza Pandemic. *Bulletin of the History of Medicine*, 76(1), 105-115.
- Kaur, S. P., & Gupta, V. (2020). COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Research*, 288, 198114.
- Kempf, D. J., Sham, H. L., Marsh, K. C., Flentge, C. A., Betebenner, D., Green, B. E., ... & Kati, W. M. (1998). Discovery of ritonavir, a potent inhibitor of HIV protease with high oral bioavailability and clinical efficacy. *Journal of medicinal chemistry*, 41(4), 602-617.
- Keni, R., Alexander, A., Nayak, P. G., Mudgal, J., & Nandakumar, K. (2020). COVID-19: Emergence, spread, possible treatments, and global burden. *Frontiers in Public Health*, 8, 216.
- Khalili, J. S., Zhu, H., Mak, N. S. A., Yan, Y., & Zhu, Y. (2020). Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92, 740-746.
- Khiali, S., Khani, E., & Entezari-Maleki, T. (2020). A Comprehensive Review of Tocilizumab in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 60(9), 1131-1146.
- Kiple, K. F. (1993). *The Cambridge world history of human diseases*. New York: Cambridge University Press.
- Khuroo, M. S., Sofi, A. A., & Khuroo, M. (2020). Chloroquine and Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Facts, Fiction & the Hype. A Critical Appraisal. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 106101.
- Kubina, R., & Dziedzic, A. (2020). Molecular and Serological Tests for COVID-19. A Comparative Review of SARS-CoV-2 Coronavirus Laboratory and Point-of-Care Diagnostics. *Diagnostics*, 10(6), 434.
- Kumar, B. K., Sekhar, K. V. G. C., Kunjiappan, S., Jamalis, J., Balaña-Fouce, R., Tekwani, B. L., & Sankaranarayanan, M. (2020). Druggable targets of SARS-CoV-2 and treatment opportunities for COVID-19. *Bioorganic chemistry*, 104, 104269.
- Lam, S., Lombardi, A., & Ouanounou, A. (2020). COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. *European Journal of Pharmacology*, 886, 173451.
- Larsen, J. R., Martin, M. R., Martin, J. D., Kuhn, P. & Hicks, J. B. (2020) Modeling the Onset of Symptoms of COVID-19. *Frontiers in Public Health*, 8, 473.
- Li, F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*, 3(1), 237–261.
- Li, Y., Xie, Z., Lin, W., Cai, W., Wen, C., Guan, Y., Mo, X., Wang, J., Wang, Y., Peng, P., Chen, X., Hong, W., Xiao, G., Liu, J., Zhang, L., Hu, F., Li, F., Zhang, F., Deng, X., & Li, L. (2020). Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med* (New York, N.Y.), 10.1016/j.medj.2020.04.001. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>.
- Li, H., Chen, C., Hu, F., Wang, J., Zhao, Q., Gale, R. P., & Liang, Y. (2020b). Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*, 34, 1503–1511.
- Littman, R. J., & Littman, M. L. (1973). Galen and the Antonine Plague. *The American Journal of Philology*, 94(3), 243-255.
- Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., & Wang, M. (2020a). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, 6(1), 1-4.
- Liu, J., Zheng, X., Huang, Y., Shan, H., & Huang, J. (2020b). Successful use of methylprednisolone for treating severe

- COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(2), 325-327.
- Long, C., Xu, H., Shen, Q., Zhang, X., Fan, B., Wang, C., ... & Li, H. (2020). Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology*, 126, 108961.
- Luan, B., Huynh, T., Cheng, X., Lan, G., & Wang, H. R. (2020). Targeting Proteases for Treating COVID-19. *Journal of proteome research*, In press.
- Luk, H., Li, X., Fung, J., Lau, S., & Woo, P. (2019). Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infection, genetics and evolution: Journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 71, 21–30.
- Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R., & Halton, J. (2020). Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 1969-1973.
- Magagnoli, J., Narendran, S., Pereira, F., Cummings, T. H., Hardin, J. W., Sutton, S. S., & Ambati, J. (2020). Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med*. In Press.
- Magano, J. (2009). Synthetic approaches to the neuraminidase inhibitors zanamivir (Relenza) and oseltamivir phosphate (Tamiflu) for the treatment of influenza. *Chemical reviews*, 109(9), 4398-4438.
- Mahase, E. (2020). Covid-19: Oxford team begins vaccine trials in Brazil and South Africa to determine efficacy. *BMJ*, 369, m2612.
- Mantlo, E., Bukreyeva, N., Maruyama, J., Paessler, S., & Huang, C. (2020). Antiviral Activities of Type I Interferons to SARS-CoV-2 Infection. *Antiviral Research*, 104811.
- Marano, G., Vaglio, S., Pupella, S., Facco, G., Catalano, L., Liumbruno, G. M., & Grazzini, G. (2016). Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool?. *Blood Transfusion*, 14(2), 152-157.
- Marmor, M. F., Carr, R. E., Easterbrook, M., Farjo, A. A., & Mieler, W. F. (2002). Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 109(7), 1377-1382.
- Marovich, M., Mascola, J. R., & Cohen, M. S. (2020). Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *Jama*, 324(2), 131-132.
- Matsui, K., Yamamoto, K., & Inoue, Y. (2020). Professional Commitment to Ethical Discussions Needed From Epidemiologists in the COVID-19 Pandemic. *Journal of Epidemiology*, 30(9), 375-376.
- McKee, D. L., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S., & Naujokat, C. (2020). Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacological Research*, 104859.
- Meagher, K. M., Cummins, N. W., Bharucha, A. E., Badley, A. D., Chlan, L. L., & Wright, R. S. (2020). COVID-19 Ethics and Research. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(6), 1119-1123.
- Meduri, G. U., Golden, E., Freire, A. X., Taylor, E., Zaman, M., Carson, S. J., ... & Umberger, R. (2007). Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*, 131(4), 954-963.
- Meshnick, S. R., & Dobson, M. J. (2001). *The history of antimalarial drugs*. In Antimalarial chemotherapy (pp. 15-25). Totowa, NJ: Humana Press.
- Miyashita, H., Mikami, T., Chopra, N., Yamada, T., Chernyavsky, S., Rizk, D., & Cruz, C. (2020). Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(8), 1088–1089. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.006>.
- Morens, D. M., Folkers, G. K., & Fauci, A. S. (2009). What Is a Pandemic?. *The Journal of Infectious Diseases*, 200(7), 1018–1021.
- Navarro, M., Gabbiani, C., Messori, L., & Gambino, D. (2010). Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives. *Drug discovery today*, 15(23-24), 1070-1078.
- Parry, A. (1969). The language of Thucydides description of the plague. *Bulletin of the Institute of Classical Studies*, (16), 106-118.
- Perlman, S., & Netland, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 7(6), 439–450.
- Pešić, D., Starčević, K., Toplak, A., Herreros, E., Vidal, J., Almela, M. J., Perić, M. (2012). Design, Synthesis, and in Vitro Activity of Novel 2'-O-Substituted 15-Membered

- Azalides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(7), 3216–3227.
- Pigliacelli, F., Donà, M. G., Giglio, A., Cameli, N., Morrone, A., Zaccarelli, M., & Latini, A. (2020). Did the coronavirus pandemic reveal old neglected infections? *International Journal of Dermatology*, 59, 1391-1392.
- Portela, C., & Brites, C. (2020). Immune response in SARS-CoV-2 infection: the role of interferons type I and type III. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 24(5), 428-433.
- Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A., & Norris, A. (2019). Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature reviews Drug discovery*, 18(1), 41-58.
- Rabaan, A. A., Alahmed, S. H., Bazzi, A. M., & Alhani, H. M. (2017). A review of candidate therapies for Middle East respiratory syndrome from a molecular perspective. *Journal of Medical Microbiology*, 66(9), 1261-1274.
- Ragia, G., & Manolopoulos, V. G. (2020). Inhibition of SARS-CoV-2 entry through the ACE2/TMPRSS2 pathway: a promising approach for uncovering early COVID-19 drug therapies. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 1-8.
- Raifman, M. A., & Raifman, J. R. (2020). Disparities in the Population at Risk of Severe Illness From COVID-19 by Race/Ethnicity and Income. *American Journal of Preventive Medicine*, 59(1): 137-139.
- Raisi-Estabragh, Z., McCracken, C., Bethell, M. S., Cooper, J., Cooper, C., Caulfield, M. J., ... Petersen, S. E. (2020). Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. *Journal of Public Health*, 42(3), 451–460.
- Rajendran, K., Narayanasamy, K., Rangarajan, J., Rathinam, J., Natarajan, M., & Ramachandran, A. (2020). Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *Journal of Medical Virology*, 92, 1475-1483.
- Raoult, D., Mouffok, N., Bitam, I., Piarroux, R., & Drancourt, M. (2013). Plague: History and contemporary analysis. *Journal of Infection*, 66(1), 18–26.
- Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., ... & Blog, D. S. (2020). Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA*, 323(24), 2493-2502.
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 102433.
- Russell, C. D., Millar, J. E., & Baillie, J. K. (2020a). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*, 395(10223), 473-475.
- Russell, B., Moss, C., Rigg, A., Van Hemelrijck, M. (2020b) COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting?. *Ecancer*, 14, 1023
- Salas, P. F., Herrmann, C., & Orvig, C. (2013). Metalloantimalarials. *Chemical reviews*, 113(5), 3450-3492.
- Salvi, R., & Patankar, P. (2020). Emerging pharmacotherapies for COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128, 110267.
- Sallard, E., Lescure, F. X., Yazdanpanah, Y., Mentre, F., Peiffer-Smadja, N., Ader, F., Semaille, C. (2020). Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research*, 104791.
- Samuel, C. E. (2001). Antiviral actions of interferons. *Clinical microbiology reviews*, 14(4), 778-809.
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 323(18), 1824-1836.
- Saul, S., & Einav, S. (2020). Old drugs for a new virus: repurposed approaches for combating COVID-19. *ACS infectious diseases*, 6(9), 2304-2318.
- Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G., & Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(11), 722–727.
- Schrezenmeier, E., & Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and

- chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*, 1-12.
- Schaefer, G. O., Tam, C.C., Savulescu, J., Voo, T. C. (2020). COVID-19 vaccine development: Time to consider SARS-CoV-2 challenge studies?. *Vaccine*, 38(33), 5085-5088.
- Shaw, M. L. (2017). The Next Wave of Influenza Drugs. *ACS Infectious Diseases*, 3(10), 691–694.
- Sheahan, T. P., Sims, A. C., Leist, S. R., Schäfer, A., Won, J., Brown, A. J., ... & Spahn, J. E. (2020). Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications*, 11(1), 1-14.
- Shirato, K., Kawase, M., & Matsuyama, S. (2013). Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *Journal of virology*, 87(23), 12552-12561.
- Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., ... & Wei, J. (2020). Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *Jama*, 323(16), 1582-1589.
- Shrimp, J. H., Kales, S. C., Sanderson, P. E., Simeonov, A., Shen, M., & Hall, M. D. (2020). An Enzymatic TMPRSS2 Assay for Assessment of Clinical Candidates and Discovery of Inhibitors as Potential Treatment of COVID-19. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 3(5), 997-1007.
- Singh, N., Decroly, E., Khatib, A.-M., & Villoutreix, B. O. (2020). Structure-based drug repositioning over the human TMPRSS2 protease domain: search for chemical probes able to repress SARS-CoV-2 Spike protein cleavages. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 153, 105495.
- Soupios, M. A. (2004). Impact of the plague in Ancient Greece. *Infectious Disease Clinics of North America*, 18(1), 45–51.
- Stark, G. R., Kerr, I. M., Williams, B. R. G., Silverman, R. H., & Schreiber, R. D. (1998). *Annual Review of Biochemistry*, 67(1), 227-264.
- Stockman, L. J., Bellamy, R., & Garner, P. (2006). SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*, 3(9), e343.
- Stokkermans, T. J., Goyal, A., Bansal, P., Trichonas, G. (2020). Chloroquine And Hydroxychloroquine Toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Stoner, E. J., Cooper, A. J., Dickman, D. A., Kolaczowski, L., Lallaman, J. E., Liu, J.-H., ... Tien, J. H. J. (2000). Synthesis of HIV Protease Inhibitor ABT-378 (Lopinavir). *Organic Process Research & Development*, 4(4), 264–269.
- Tabery, J., & Mackett, C. W. (2008). Ethics of Triage in the Event of an Influenza Pandemic. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 2(02), 114–118.
- Teng, S., & Tang, Q. (2020). ACE2 enhance viral infection or viral infection aggravate the underlying diseases. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 2100–2106.
- Thames, A. H., Wolniak, K. L., Stupp, S. I., Jewett, M. C. (2020). Principles Learned from the International Race to Develop a Safe and Effective COVID-19 Vaccine. *ACS Central Science*, 6(8), 1341–1347.
- Tikkinen, K. A., Malekzadeh, R., Schlegel, M., Rutanen, J., & Glasziou, P. (2020). COVID-19 clinical trials: learning from exceptions in the research chaos. *Nature Medicine*, 1-2.
- Toniati, P., Piva, S., Cattalini, M., Garrafa, E., Regola, F., Castelli, F., ... & Research, B. I. (2020). Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity Reviews*, 19, 102568.
- Tso, R. V., & Cowling, B. J. (2020). Importance of face masks for COVID-19—a call for effective public education. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa593.
- Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y., ... & Chan, W. C. (2020). Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS nano*, 14(4), 3822-3835.
- Uno, Y. (2020). Camostat mesilate therapy for COVID-19. *Internal and Emergency Medicine*, 2020, 1-2.
- Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., ... Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 669-677.

- Viboud, C., Simonsen, L., Fuentes, R., Flores, J., Miller, M. A., & Chowell, G. (2016). Global mortality impact of the 1957-1959 influenza pandemic. *Journal of Infectious Diseases*, 213(5), 738-745.
- Vijayvargiya, P., Garrigos, Z. E., Castillo Almeida, N. E., Gurram, P. R., Stevens, R. W., & Razonable, R. R. (2020). Treatment Considerations for COVID-19: A Critical Review of the Evidence (or Lack Thereof). *Mayo Clinic Proceedings*, 5(7), 1454-1466.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269-271.
- Wang, G., Wan, J., Hu, Y., Wu, X., Prhac, M., Dyatkina, N., ... Beigelman, L. (2016). Synthesis and Anti-Influenza Activity of Pyridine, Pyridazine, and Pyrimidine C-Nucleosides as Favipiravir (T-705) Analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(10), 4611-4624.
- White, D. B., Lo, B. (2020). A Framework for Rationing Ventilators and Critical Care Beds During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*, 323(18), 1773-1774.
- WHO. (12 January 2020a). Novel Coronavirus - China. Disease Outbreak News (DONs).
- WHO. (12 February 2020b). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 23.
- WHO. (18 March 2020c). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19.
- WHO. (2020d). "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatment>).
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., ... & Zhang, Y.-Z. (2020a). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579, 265- 269.
- Wu, R., Wang, L., Kuo, H. C. D., Shannar, A., Peter, R., Chou, P. J., ... Kong, A.-N. (2020b). An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Current Pharmacology Reports*, 6(3), 56-70.
- Wu, C. Y., Lin, Y. S., Yang, Y. H., Shu, L. H., Cheng, Y. C., & Te Liu, H. (2020c). GB-2 inhibits ACE2 and TMPRSS2 expression: In vivo and in vitro studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 132, 110816.
- Yamawaki, H., Futagami, S., Kaneko, K., Agawa, S., Higuchi, K., Murakami, M., ... & Gudis, K. (2019). Camostat mesilate, pancrelipase, and rabeprazole combination therapy improves epigastric pain in early chronic pancreatitis and functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities. *Digestion*, 99(4), 283-292.
- Yang, J. W., Yang, L., Luo, R. G., & Xu, J. F. (2020). Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(9), 1171-1177.
- Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., ... & Zhan, S. (2020). In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 732-739.
- Yeh, K. M., Chiueh, T. S., Siu, L. K., Lin, J. C., Chan, P. K., Peng, M. Y., ... & Lu, J. J. (2005). Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(5), 919-922.
- Yousefi, B., Valizadeh, S., Ghaffari, H., Vahedi, A., Karbalaei, M., & Eslami, M. (2020). A global treatments for coronaviruses including COVID-19. *Journal of Cellular Physiology*, 235(12), 9133-9142.
- Xia, Y., Jin, R., Zhao, J., Li, W., & Shen, H. (2020). Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol*, 21(4).
- Xiao, A. T., Tong, Y. X., & Zhang, S. (2020). Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa460.
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., ... & Zhang, X. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(20), 10970-10975.
- Zhang, C., Zheng, W., Huang, X., Bell, E. W., Zhou, X., & Zhang, Y. (2020a). Protein structure and sequence re-analysis of 2019-nCoV genome refutes snakes as its intermediate host or the unique similarity between its spike

- protein insertions and HIV-1. *Journal of Proteome Research*, 19(4), 1351-1360.
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H., & Wang, G. Q. (2020b). The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55, 105954.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song J, ... & Tan, W. (2020) A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382, 727-733.
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Chen, H. D. (2020a). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Guan, L. (2020b). Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395, 1054-1062
- Zhou, W., Liu, Y., Tian, D., Wang, C., Wang, S., Cheng, J., ... & Gao, Y. (2020). Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 1-3.