

Rosales Reyes, Joyce A.*
 De León Medina, J. de Jesús*
 Macías, Alejandro E.**

Coronavirus humanos causantes de los síndromes graves: SARS, MERS y COVID-19

Human coronaviruses causing serious syndromes: SARS, MERS and COVID-19

Fecha de aceptación: agosto 2020

Resumen

Entre los coronavirus humanos que tienen un grado alto de patogenicidad encontramos al SARS-cov, causante del síndrome respiratorio agudo grave; al MERS-cov, responsable del síndrome respiratorio de Medio Oriente; y al nuevo SARS-cov-2, causante de la neumonía atípica de la covid-19. La presente revisión de los coronavirus de síndromes graves trata aspectos relativos a su patogenia, los síndromes que producen y sus manifestaciones clínicas, su diagnóstico, su manejo y sus complicaciones.

Palabras clave: SARS-COV, MERS-COV, SARS-COV-2.

Abstract

Among the human coronaviruses that have a high degree of pathogenicity we include the SARS-cov, causing the severe acute respiratory syndrome; the MERS-cov, causing the Middle East respiratory syndrome; and the new SARS-cov-2, causing the covid-19. This review of severe coronavirus syndromes deals with aspects related to their pathogenesis, the syndromes they cause and their clinical manifestations, their diagnosis, their management and their complications.

Keywords: sars-cov, mers-cov, sars-cov-2.

Introducción

En la década de 1960 comenzó el descubrimiento de los primeros virus de la familia del coronavirus causantes de infecciones respiratorias, hasta ese entonces ninguno con capacidad de mortalidad significativa y todos con distribución cosmopolita. Esta familia viral es la más grande del orden Nidovirales, donde se integran familias como Coronaviridae, Arteriviridae y Roniviridae. La Coronaviridae se subdivide en dos familias, Torovirinae y Coronaviridae, y esta última se subdivide en cuatro grupos conocidos como alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus; posteriormente se dividen en linajes denominados A, B, C y D. Al principio de la identificación viral, los virus se agrupaban por función serológica, sin embargo, ahora se agrupan más de manera filogenética.^{1,6}

Los virus pertenecientes al orden Nidovirales son no segmentados, envueltos y de ARN en sentido positivo. Los coronavirus se identifican porque contienen los genomas más grandes de todo el orden, con un aproximado de 30

kilobases (kb). Cuando hablamos de patogenicidad de esta gran familia, podemos encontrar que la mayoría causa enfermedades en animales, principalmente murciélagos —que son un reservorio natural— y camellos. Sólo siete virus del grupo de betacoronavirus causan infecciones en humanos (hcov). A su vez, estos siete podemos dividirlos como cov de baja patogenicidad (229E, OC43, NL63 y HKU1), que infectan la vía respiratoria superior y causan infecciones respiratorias leves, con sintomatología similar al resfriado. Por el contrario, en los hcov que tienen un grado alto de patogenicidad encontramos al SARS-cov (linaje B βcov) causante del síndrome respiratorio agudo grave, el MERS-cov (linaje C βcov) responsable del síndrome respiratorio de Medio Oriente, y el nuevo SARS-cov-2 (linaje B βcov) causante de la covid-19. Estos tres virus afectan el sistema respiratorio inferior, lo que ocasiona neumonías y alteraciones renales que con frecuencia culminan en la muerte. La neumonía severa causada por los hcov de alta patogenicidad está asociada con una rápida replicación

* Instituto de Estudios Superiores de Chiapas (IESCH), México

** Universidad de Guanajuato, Departamento de Medicina, México

Correspondencia: Dr. Alejandro E. Macías
 Universidad de Guanajuato. 20 de Enero núm. 929. C.P. 37000, León,

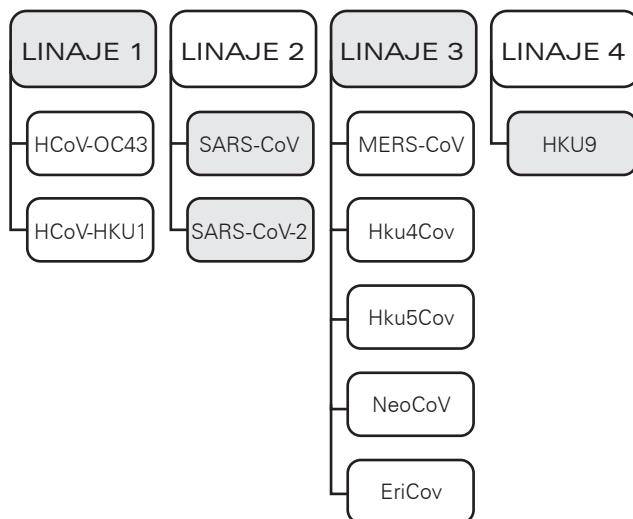
Guanajuato, México

Dirección electrónica: aaeemmh@yahoo.com

Teléfono: +52 47 7267 4900

viral que provoca lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (figura 1).⁷⁻¹²

Figura 1.
Taxonomía de los betacoronavirus



Los hcov se transmiten entre especies por un mecanismo complejo. Estos hcov contienen una proteína de espiga (s) ubicada en la superficie de la membrana viral; es clave para la transmisión entre las especies debido a que es la que regula el reconocimiento del receptor del virus e induce la patogénesis viral. Esta proteína se activa por las proteasas de las células huésped; el dominio de unión al receptor se denomina terminal N, vital para la penetración del virus en las células del huésped (cuadro 1).¹³⁻¹⁶

Cuadro 1.
Otras características típicas del orden Nidovirus

Una organización genómica altamente conservada, con un gran gen replicasa que precede a los genes estructurales y accesorios
Expresión de muchos genes no estructurales por desplazamiento de marco ribosómico
Varias actividades enzimáticas únicas o inusuales codificadas dentro de la poliproteína replicasa-transcriptasa grande
Expresión de genes por síntesis de ARNm subgenómicos anidados en 3'. De hecho, los <i>nidovirales</i>

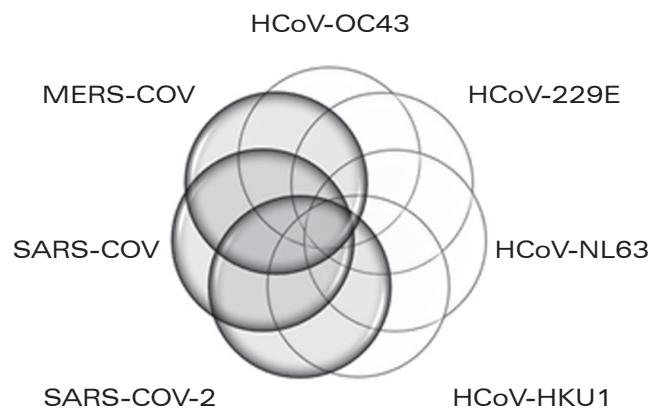
Patogenia viral

Aunque la comprensión de la patogenia del SARS-cov, del MERS-cov y ahora SARS-CoV-2 no está clara, podemos notar lo siguiente: los coronavirus son virus con ARN positivo y monocatenario; el genoma del MERS-cov contiene 30 119 nucleótidos,

el SARS-cov tiene 29 720 nucleótidos, y ahora el SARS-CoV-2 con 29 891 nucleótidos, que comparte con el genoma del SARS-cov en 87-89% de similitud.¹⁷

La organización típica de los coronavirus consiste en un genoma que codifica cuatro proteínas estructurales, la proteína espiga (s), la envoltura (E), la membrana (M) y la nucleocápside (N), así como una región no traducida 5''(5UTR), que incluye un marco de lectura abierto que codifica proteínas no estructurales. La membrana viral contiene las proteínas s, E y M. La proteína s se subdivide en dos subunidades, s1 y s2. Esta proteína s es crucial para el tropismo del huésped, la subunidad s1 es responsable de la unión al receptor, y la subunidad s2 se encarga de la fusión de la membrana. En el caso de SARS-CoV-2 y SARS-cov esta proteína en espiga se une al receptor ACE2; sin embargo, el SARS-cov-2 utiliza la proteasa celular TMPRSS2 para la preparación de la proteína s, y en el MERS-cov se une a DPP4. Las proteínas M y E juegan papeles importantes en el ensamblaje viral y la proteína N es necesaria para la replicación y síntesis del ARN. En el caso del SARS-cov-2 se encontró una nueva proteína corta sin homologías con el virus del SARS-cov, la proteína *orf3b*, que puede inhibir la expresión del *INFbeta* en la síntesis y señalización. La proteína *orf8*, una proteína accesoria de los betacoronavirus, vincula al virus con especies de murciélagos, sin embargo, no posee función o motivo específico en el SARS-cov-2, como en el SARS-cov donde desencadena estrés intracelular y activa los inflamasomas NLRP3 (figura 2).^{7,17-19}

Figura 2.
Siete coronavirus con patogenicidad en humanos



Un artículo que fue retirado recientemente deja entrever la modificación viral del actual SARS-CoV-2, con similitudes al VIH-1. Sin embargo, otro artículo médico publicado posteriormente examinó las inserciones mencionadas (v) (v1, v4 y v5) que están presentes en la proteína en espiga s del SARS-CoV-2 y en la glicoproteína de envoltura o proteína Gap del VIH tipo 1. No sólo están presentes en el SARS-cov-2, también existen en bacterias, otros virus bacteriófagos, hongos, entre otros, e incluso en algunos coronavirus patogénicos en murciélagos.²⁰

La propagación viral del actual SARS-cov-2 es rápida y la transmisión es de contacto cercano, mediante las gotas de las secreciones respiratorias; existe evidencia sugestiva que avala la transferencia por aire a largas distancias. Aunque un artículo indica que puede mantenerse infectante durante

tres horas en el aire, su contagio estaría relacionado con la cantidad por metro cúbico de partículas y aerosoles, que disminuye después de dos metros de distancia, y cuando se está por lo menos durante 10 minutos en contacto cercano con el portador. Sin embargo, el tiempo de vida infectante del virus varía de horas a días dependiendo de la superficie y la temperatura.^{21,22}

En un estudio se encontró que cada mililitro de saliva contiene 10^8 copias virales.²³ Recientemente, mediante hisopos orales, de manera temprana se encontró que 50% de los pacientes presentaban cargas virales para SARS-CoV, y de manera tardía se hallaron cargas virales en hisopos con muestras anales en 26.7% de los casos; en el primer caso, las muestras se tomaron directamente de la glándula salival para evitar contaminación.¹⁹

Por otro lado, en diversos estudios se ha encontrado que la mayoría de los pacientes continúan siendo infectantes desde dos horas hasta nueve días, esto puede variar por las superficies o la temperatura de 30 a 40 °C.²³ Sin embargo, en superficies con temperaturas mayores a 30 °C permanece infeccioso mucho menos tiempo, en el mismo estudio se menciona que la desinfección con hipoclorito de sodio al 0.1% o etanol al 62-71% reduce significativamente o elimina los coronavirus de las superficies al ser expuestos durante un minuto.²⁴ Al final, infectarse parece ser una función del tamaño del inóculo y del tiempo en que se le mantiene (por

ejemplo, mantenerse respirando en un ambiente cerrado por largos períodos).

Enfermedades por coronavirus altamente patógenos

Los coronavirus altamente patógenos aparecieron con el primer SARS-CoV que infectó a 8 098 pacientes y causó 774 muertes confirmadas en 29 países; es decir, un aproximado de 10% de letalidad. Después apareció en Medio Oriente el MERS-CoV, una neumonía que resultó en 35% de letalidad; los pacientes identificados desde 2012 hasta 2020 fueron 2 468 casos y ocasionó 851 muertes. La mayoría se ha presentado en Arabia Saudita y está relacionado con gente que realiza trabajos cerca de camellos.²⁵ Actualmente todos los días continúa el aumento de casos y muertes por COVID-19, con la dispersión del virus de manera cosmopolita, algunas naciones están en distintos escenarios de la epidemia. En algún país se podría llegar a pensar que ya ha salido de la pandemia, pero mientras existan brotes en otros países, el riesgo de nuevas oleadas continuará. Los pacientes presintomáticos y asintomáticos pueden ser los causantes de nuevos brotes debido a que no han sido identificados (cuadro 2).

Cuadro 2.
Características y patogenicidad de los coronavirus altamente patógenos en humanos

	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Género	Betacoronoravirus	Betacoronavirus	Betacoronavirus
Linaje	B	C	B
Origen	China	Medio Oriente	China
Reservorio	Murciélagos	Murciélagos y camello	Murciélagos
Años de aparición	2003	2012	2019
Casos confirmados	8 000	2 220	En proceso
Incubación	2-14 días	2-13 días	3-14 días
Mortalidad	10%	35%	3-4%
Receptor	ACE2	DPPA4	ACE2
Material genético	ARN positivo	ARN positivo	ARN positivo
Genoma	29 720 nucleótidos	30 119 nucleótidos	29 891 nucleótidos
Tropismo	Célula cilida	Célula cilida	Célula cilida
Clínica	Fiebre, tos, malestar general, rinitis, disnea	Fiebre, mialgia, artralgia, disnea, odinofagia, sibilancias y palpitaciones	Fiebre, tos, malestar general, rinitis, disnea, hemoptisis, diarrea, cefalea, mialgia y artralgia
Complicaciones	Lesión pulmonar, lesión renal, rabdomiolisis, trombocitopenia, linfopenia	Lesión pulmonar, insuficiencia renal, shock cardiogénico, trombocitopenia, linfopenia	Lesión renal, lesión pulmonar, lesión neurológica, lesión cardiaca, coagulopatía
Diagnóstico	Cultivo, aislamiento viral, PCR RT	Cultivo, aislamiento viral, PCR RT	Cultivo, aislamiento viral, PCR RT
Vacuna	No	No	No

Síndrome respiratorio agudo grave (SARS)

El SARS fue el causante del brote de neumonía viral durante la epidemia de 2002 y 2003, en el que al menos ocho mil personas se infectaron por el virus, esto resultó en 10% de mortalidad como consecuencia de la infección. Como el actual brote de SARS-CoV-2, este brote también tuvo su origen en China, y la mayoría de los contagios se originaron en el continente asiático, la distribución se dio por medio de viajeros internacionales, llegando a 25 países del mundo.^{3,6,26-28}

El SARS se caracterizó por sintomatología del sistema respiratorio inferior, que se presentaba por el daño alveolar difuso ante la replicación viral. Este virus se contagia de persona a persona mediante secreciones corporales como orina, sudor, heces y principalmente respiratorias, que contienen partículas del virus. Cuando el virus ingresa al nuevo huésped busca receptores en los que se pueda anclar, sobre todo ocupa el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y utiliza la proteasa celular TMPRSS2 para la preparación de las proteínas que se encuentra en bronquios, tráquea, células alveolares, glándulas del tracto respiratorio, monocitos y macrófagos alveolares. Otro receptor que ocupa de forma alternativa con una baja afinidad es el receptor CD209L: el virus entra a la célula huésped, replicándose rápidamente, los virones maduros se liberan de las células infectadas y buscan infectar nuevas células para continuar con la replicación, produciendo una neumonía atípica con deterioro, así como falla respiratoria rápida por el aumento de quimiocinas y citocinas proinflamatorias activadas. Además de las células que mencionamos anteriormente, la ACE2 también tiene receptores en células endoteliales, células de la mucosa gástrica, células renales, células neuronales y del sistema inmunitario, por lo que existe una variedad de células susceptibles al SARS-CoV.^{16,29-31}

Síndrome de enfermedad respiratoria de Medio Oriente (MERS)

En septiembre de 2012 se identificó una nueva cepa de coronavirus en un paciente de Medio Oriente, en la región de Arabia Saudita, quien presentó un cuadro de dificultad respiratoria y lesión renal aguda. Esta enfermedad, que se conoce como síndrome de enfermedad respiratoria de Medio Oriente (MERS), también es causada por un virus zoonótico con orígenes en murciélagos, aunque de forma endémica los camellos sean su reservorio.^{1,6,32,33}

El MERS-CoV es uno de los siete coronavirus que tienen patogenicidad en humanos, y uno de los tres con alta patogenicidad, ya que la enfermedad respiratoria resultante de la infección tiene una tasa de mortalidad de 35%. El MERS-CoV también pertenece al grupo betacoronavirus, al igual que el SARS-CoV, pero tiene el linaje C. Este coronavirus, con un periodo de incubación de dos a 14 días, también puede presentar cuadros que varían de leves a graves, aunque predominan los últimos.^{6,14,32,34-37}

El MERS-CoV, a diferencia del SARS-CoV, utiliza como receptor el DPP4 que tiene una amplia expresión en células humanas, incluidas las del epitelio bronquial, células alveolares, células endoteliales de vasos pulmonares, células renales, intestino delgado, linfocitos T y macrófagos; este receptor es diferente al que utiliza el SARS-CoV-2, que es el ACE2.^{14,32}

SARS-CoV-2, enfermedad COVID-19

Un grupo de pobladores con presencia de una neumonía atípica se presentó en hospitales de Wuhan, China, en diciembre de 2019. Esta enfermedad fue causada por una nueva cepa de betacoronavirus ahora denominada SARS-CoV-2; previamente dicha cepa era desconocida. El aislamiento del virus se hizo mediante células del epitelio respiratorio. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el brote se diseminó principalmente en un mercado de mariscos y animales vivos. Como otro coronavirus, éste también tiene como reservorio en los murciélagos de la región.^{9,14,35,38}

El aislamiento viral y la secuenciación determinaron que tiene gran similitud con cepas relacionadas con el virus del SARS-CoV: 89% (SL-CoV ZXC21) y 82% (SARS-CoV BJ01) con otras cepas virales relacionadas con el SARS-CoV. Hasta el 3 de enero de 2020, la mortalidad estimada no era superior al 3%, por lo que éste se determinó como el menos letal de los tres virus de alta patogenicidad. Al igual que el SARS-CoV, ocupa el receptor ACE2 para ingresar a la célula ciliada y replicarse; por lo tanto, este virus también puede infectar una amplia cantidad de células. Esto determinó que el linaje de este coronavirus fuera B, al igual que el del SARS-CoV.^{7,14}

Un estudio de caso donde se analiza la sintomatología y los datos de laboratorio de 40 pacientes contagiados por SARS-CoV-2 en la ciudad de Wuhan arroja que 25% de los pacientes presentaron leucopenia, con 63% de linfopenia. El tiempo de protrombina y dímero D al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) generalmente fueron altos, los niveles de aspartato aminotransferasa se incrementaron en un promedio de 37%; la troponina I hipersensible aumentó sustancialmente en 12.5% de los pacientes, en quienes se diagnosticó lesión cardiaca relacionada con el virus. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre en 40% de los pacientes, mialgia o fatiga en el 44%, producción de esputo en el 28%, cefalea en el 8%, hemoptisis en el 5% y diarrea en el 3%. Desde el inicio de la sintomatología hasta la presencia de disnea fue en una media de ocho días, y la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda fue de nueve días. En promedio, el requerimiento de ventilación mecánica se presentó en el día 10, mismos días que se necesitaron para el ingreso a terapia intensiva.¹⁴

Manifestaciones clínicas de coronavirus

En promedio, el tiempo de incubación hasta el manejo de los síntomas varía en relación con el SARS-CoV en 4.7 días, el MERS-CoV en 5.8 días, y el reciente SARS-CoV-2 con 4.9 días, desde el día de contagio hasta el inicio de los síntomas.¹⁹

La aparición de los síntomas se relaciona con la secreción de una mayor carga viral; sin embargo, esto no quiere decir que las personas asintomáticas no sean contagiosas; todo lo contrario, las personas presintomáticas son contagiosas uno a tres días antes del comienzo de los síntomas. Estos pacientes presintomáticos pueden ser los causantes de 40 a 50% de los contagios en todo el mundo.²¹

Como se mencionó antes de manera breve, los coronavirus altamente patógenos causan una neumonía severa como resultado de la replicación celular, debido a similitudes

de su patogenicidad. En personas infectadas, los coronavirus provocan una variedad de enfermedades respiratorias, desde asintomáticas hasta enfermedades agudas y graves. En el MERS-cov la sintomatología comienza después de un periodo de incubación de dos a 14 días; se han notificado fiebre, escalofríos, tos, disnea, hipoxemia, mialgias y artralgias. Otros síntomas incluyen la presencia de rinorrea, odinofagia, cefalea y dolor abdominal. En los pacientes ingresados a la uci se encuentran síntomas gastrointestinales, vómitos, diarrea y la presencia de lesión renal aguda en la mitad de los pacientes. La aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda se presentó en promedio dos días después de la hospitalización. En algunas presentaciones atípicas de la enfermedad no se detectó fiebre, no hubo escalofríos, sibilancias ni palpitaciones.^{12,14,15,26}

Los análisis tras biopsias de tejido pulmonar en pacientes infectados con MERS-cov mostraron derrames pleurales, pericárdicos y abdominales asociados a congestión generalizada, consolidación pulmonar y edema. La gravedad de las lesiones pulmonares se relaciona con una mayor infiltración de neutrófilos y macrófagos pulmonares, endoteliales, alveolares y un mayor número de células sanguíneas. Además, se encontró necrosis de células epiteliales, desprendimiento de epitelio bronquioalveolar, edema alveolar y engrosamiento de tabiques alveolares.^{4,26}

La infección por SARS-cov en seres humanos resultó en el síndrome respiratorio agudo grave, aunque también se puede presentar como una enfermedad respiratoria leve. El curso clínico de esta enfermedad se desarrolla principalmente en tres fases. La primera fase se caracteriza por una replicación viral fuerte, en tal viremia aparecen fiebre, tos y estornudos, así como síntomas de malestar general, que van disminuyendo en pocos días. Posteriormente, en la segunda fase se identifican fiebre alta, tos, disnea, mialgia, artralgias e hipoxia. En la última fase progresivamente disminuye la cantidad viral, sin embargo, 20% de los pacientes evolucionan a síndrome de dificultad respiratoria aguda, lo cual lleva a la muerte a gran cantidad de pacientes. La disminución visible de la carga viral ha formulado la teoría de que la tercera fase es consecuencia de una descontrolada respuesta inflamatoria del huésped.^{17,26,31,39}

En la infección por SARS-cov radiológicamente se muestra fibrosis pulmonar, opacidad de vidrio esmerilado y engrosamiento de la pleura, aunque las anormalidades también pueden estar presentes en pacientes infectados con MERS-cov. En las autopsias de pacientes que fallecieron por SARS se encontraron hemorragias focales, consolidación, material mucopurulento, membrana hialina, hemorragias alveolares y exudación de fibrina en espacios alveolares con fibrosis septal y alveolar en etapas posteriores. Estos cambios histopatológicos son el resultado de infiltrados celulares en intersticio y alveolares de células neutrofílicas y macrófagos, donde los macrófagos son los predominantes.^{11,26}

En estudios médicos se ha informado la presencia de lesión renal aguda en enfermos infectados con coronavirus; se ha detectado que 6.7% de pacientes con SARS llegan a la insuficiencia renal aguda y 84.6% presenta proteinuria. En el MERS la lesión renal aguda es más frecuente, se presenta en 43% de los pacientes. El mecanismo por el cual surge este daño está relacionado con la presencia de receptores de ACE2 y DPP4 en células renales. En algunos pacientes con SARS la aparición de rabdomiolisis también puede contribuir a

la lesión renal.^{12,16,30} En 81% de los enfermos el MERS presentó choque cardiogénico, que es un factor independiente de letalidad en pacientes en terapia intensiva.^{12,16}

Hematológicamente ambas enfermedades condicionaron trombocitopenia, leucopenia, linfopenia y elevación de createninquininas, lactato deshidrogenasa, alaninatrasnferasa y aspartato aminotransferasa.^{12,16}

Los informes histológicos de los pulmones identificaron daño alveolar difuso bilateral (DAD), edema pulmonar y formación de membrana hialina, los cuales son precursores del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En las necropsias, dentro del parénquima pulmonar se han encontrado líquidos llenos de proteínas, fibrina y restos celulares, entre los cuales se observan macrófagos alveolares, y en menor cantidad neutrófilos y linfocitos. El parénquima también presenta datos de isquemia y necrosis. Asimismo se ha encontrado hiperplasia de neumocitos tipo II. El antígeno para SARS-cov se halló en neumocitos tipo I y II sin que aparentemente estuvieran lesionados.⁴⁰

Las manifestaciones de SARS-cov-2 en niños, a diferencia de los adultos, tienen menores probabilidades de complicaciones asociadas a la enfermedad; en este grupo de edad la mayoría de los síntomas se presentan como caídos asintomáticos, pero el síntoma más común en pacientes pediátricos con neumonía es la fiebre.⁷⁵ Entre los síntomas, la presencia de disnea e hipoxia se ha observado en 5% de los enfermos, y una menor cantidad se complica a SDRA o disfunción multiorgánica;⁴¹ otros síntomas asociados que se han encontrado son tos, eritema faríngeo, diarrea y malestar general. La edad promedio de los pacientes pediátricos que presentaron síntomas en Wuhan fue de 6.7 años; en este grupo etario fue raro ver a algún paciente grave, el estudio indica que todos los enfermos que pasaron a un cuadro crítico tenían una comorbilidad existente. El principal hallazgo en la radiografía es la apariencia de vidrio esmerilado en algunas zonas, predominantemente basales.^{42,43}

En cuanto a la incógnita en busca de la inmunidad de los niños, un estudio menciona que quizás se deba a la inmunidad entrenada, esto por las células de memorias entrenadas tras la exposición de un agente, y se señala como probable agente la vacuna Bacille Calmette-Guerin.⁴⁴

Las manifestaciones leves en niños no son exclusivas del actual SARS-cov-2, en 2003 —durante el SARS— no se detectaron muertes por complicaciones del SARS; durante la epidemia del MERS en 2012, únicamente se identificaron de 0.1 a 4% infectados por el MERS-cov, la proporción de infección fue de 42% de pacientes asintomáticos, 57% presentaron síntomas y en 14% se encontraron datos de complicaciones. Los pacientes pediátricos se recuperaron más rápido que los enfermos de edad adulta. Actualmente, en todos los brotes de coronavirus no hay evidencia científica que avale la transmisión vertical del coronavirus, tampoco de la eliminación mediante la leche materna.^{45,46}

Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad por coronavirus se basa en el historial completo de contactos y viajes, así como el uso de pruebas de laboratorio en el contexto de una situación

epidemiológica. Los métodos diagnósticos incluyen serología, cultivo viral y métodos moleculares. El estudio más utilizado es transcripción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR), en el que se utiliza el material genético extraído de las células de la vía respiratoria mediante aspirado bronquial, lavado broncoalveolar, esputo y secreciones nasofaringeas. De preferencia se utilizan muestras de la vía aérea inferior, ya que estas células contienen más carga viral por el tropismo celular del virus, de acuerdo con la OMS, la RT-PCR se debe dirigir al menos en dos regiones genómicas diferentes para confirmar la infección del virus; la sensibilidad de la prueba se estima entre 70 y 90%, dependiendo del tipo de espécimen, mientras que la especificidad se ha determinado en rangos superiores a 90%.⁴⁷⁻⁴⁹

Las serologías tienen el problema del periodo de ventana, por lo que no suelen ser de utilidad para el diagnóstico agudo, sino para encontrar los anticuerpos de quienes ya puedan ser inmunes. Otros métodos diagnósticos que se llevan a cabo son el cultivo viral, que raramente se usa por su peligrosidad y dificultad. En el caso de las pruebas moleculares pueden identificar ácidos nucleicos derivados de secreciones corporales, sin embargo, las pruebas convencionales basadas en ácidos nucleicos requieren equipamiento especial, lo que dificulta el diagnóstico de manera inmediata, así como el lugar donde se encuentre el paciente debido a que se ha dado una escasez mundial de reactivos y equipos de toma de muestra para prueba. En algunos casos la detección de antígenos virales y anticuerpos del huésped infectado puede ser lo más recomendable.^{12,16}

Podemos decir que, en un contexto epidemiológico, el diagnóstico de los síndromes graves es predominantemente clínico. Debido a que las pruebas no tienen una sensibilidad cercana al 100%, la clínica es la que tiene la última palabra. La pruebas serológicas tienen su momento, pero más bien están orientadas a detectar quién ya sufrió la enfermedad o para estudios seroepidemiológicos de prevalencia o incidencia.

Tratamiento

Actualmente no hay medicación específica ni vacuna para tratar las infecciones de coronavirus altamente patógenas en humanos. Algunos estudios han demostrado que el uso de interferón alfa y ribavirina reducen la replicación en cultivos celulares del virus y en casos de experimentos con animales, pero no hay evidencias en humanos. Es importante recordar que la elevada carga viral y la respuesta descontrolada de quimiocinas y citocinas inflamatorias está altamente relacionada con la mortalidad. El tratamiento hospitalario requiere ventilación asistida y soporte circulatorio, anticoagulación, mantenimiento de hidratación y de la función hepática y renal, así como prevención de coinfecciones por bacterias intrahospitalarias. La aplicación de ribavirina y de interferón alfa2b ayuda a disminuir la replicación viral y, por ende, la carga viral de hcov, pero su uso no se ha validado y se consideran experimentales. La utilización de los interferones ha mostrado resultados mixtos tanto en humanos como en estudios en animales, ya que el interferón también puede exacerbar la enfermedad al aumentar el reclutamiento en células del sistema inmune.^{26,32}

Otros métodos que se encuentran en desarrollo se basan en inhibidores de DPP4 que pueden restringir la replicación viral. También se han encontrado estudios donde se investiga un subdominio de unión al receptor dirigido a la vacunación del coronavirus y una vacuna de ADN candidata desarrollada a partir de la subunidad 1 basada en la proteína espigas del MERS-cov.^{17,50-52}

Durante los primeros brotes el uso de corticoestoides era parte de la terapia antiinflamatoria ante el SARS, esto demostró que al aplicarse de manera temprana reducía la fiebre, disminuía los infiltrados pulmonares y mejoraba la oxigenación. Sin embargo, tiempo después, los estudios mostraron que los corticoestoides aumentaron la replicación viral y la carga viral en el plasma y condujeron a una enfermedad exacerbada; en la actualidad tienden a usarse pero sobre la segunda semana. Recientemente un estudio demostró la caída de la mortalidad en pacientes tratados con dexametasona; el uso del interferón gamma, que no presenta propiedades proinflamatorias medida por macrófagos y monocitos, suprime el reclutamiento de neutrófilos en el sitio de inflamación.^{12,32,53}

La emergencia actual, el alto nivel de propagación viral y la gran cantidad de contagios provoca el aumento en el número de muertes, nadie está exento de complicaciones, pero una gran parte de la población mundial tiene amplios factores de riesgo, lo cual hace urgente encontrar un tratamiento que disminuya la incidencia de complicaciones. Actualmente se realizan muchos estudios para identificar una medida terapéutica, pero son poco alentadores.

La cloroquina y la hidroxicloroquina se han usado ampliamente como profilácticos para la malaria y en la terapéutica de enfermedades reumatólogicas. A nivel celular ambos medicamentos interfieren con la actividad lisosomal y la autofagia, alterando la estabilidad de membrana, esto inhibe la activación inmunitaria, asimismo reducen las señalizaciones inmunitarias del receptor Toll, disminuyen la producción de citoquinas y la expresión de cd154 de las células T.⁵⁴

In vitro, la cloroquina y la hidroxicloroquina tienen actividad al bloquear el transporte endosmótico, esto con o sin el uso conjunto de azitromicina.

En comparación con la cloroquina, la hidroxicloroquina demostró que es mucho menos tóxica. Las complicaciones y efectos adversos pueden llevar a la muerte. Provocan cambios de pH debido a que son bases débiles que elevan los ácidos intracelulares.⁵⁵ Los efectos adversos comúnmente reportados son prurito, náuseas y cefalea. Ambos medicamentos aumentan el riesgo de presentar arritmias potencialmente mortales al interferir en la repolarización ventricular y prolongar el intervalo QT, y en pocos casos hipoglucemias graves, efectos neuropsiquiátricos como psicosis, ideas suicidas, depresión, alucinaciones y manías.⁵⁶ Aún faltan estudios que evalúen la efectividad de la cloroquina y la hidroxicloroquina, pero por lo que se ha dejado ver, los resultados todavía son poco alentadores y no se recomienda su uso.

La azitromicina se ha utilizado con anterioridad para infecciones respiratorias. Un estudio reciente demostró una caída rápida de la carga viral evaluada mediante RT-PCR en nasofaringe en el 93.7% en el día ocho, en los cultivos celulares presentaron mejoría en el día cinco. La duración del estudio fue de 10 días, no hubo efectos adversos.⁵⁷ En la actualidad, la mayoría de los centros ya no utilizan la

azitromicina porque se considera que su riesgo excede al beneficio potencial.

El remdesivir (RDV) es un inhibidor de ARN polimerasa y es uno de los medicamentos recientemente aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), el cual mostró actividad antiviral *in vitro* contra el SARS-CoV-2, sin embargo, un estudio reciente no encontró resultados significativos en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.⁵⁸ Otro estudio reporta que los pacientes que recibieron los medicamentos presentaron una disminución en la necesidad de oxígeno suplementario, pero no hubo grupo de comparación.²¹ El trifosfato de RDV ha demostrado efectividad contra el virus sincicial respiratorio, ébola y otros virus. Este medicamento compite con su contraparte natural de ADN, provocando inhibición en las síntesis de ARN viral y retardando el mecanismo de acción.⁵⁹

En un estudio el remdesivir mostró cierto beneficio profiláctico y terapéutico en un ensayo clínico para MERS-CoV; en dicha publicación se sugiere cierta capacidad del RDV para inhibir la replicación de una amplia gama de coronavirus. Este tratamiento se inició 12 horas después de la inoculación del MERS-CoV en el macaco rhesus.⁶⁰

La terapia de plasma covalente es una inmunoterapia que se ha utilizado con anterioridad en otras enfermedades infecciosas. Tuvo un éxito relativo durante la epidemia del SARS y del MERS, así como en la pandemia del H1N1. Un estudio reciente indica que tras la aplicación de plasma covalente a los pacientes graves, los síntomas importantes—especialmente fiebre, tos, dificultad para respirar y dolor de pecho—desaparecieron en gran medida desde el primero a los tres días después de la trasfusión. Mediante tomografía computarizada los pacientes presentaron grados variables de disminución de las lesiones pulmonares.⁶¹ Una posible explicación a la terapia con plasma es la presencia de anticuerpos que actúan para disminuir la viremia.⁶² Es importante aclarar que este manejo no se considera establecido, sino experimental.

El coronavirus humano HCOV-OC43 asociado a encefalitis

El HCOV-OC43 también pertenece al género betacoronavirus, que incluye los virus del SARS-CoV, del MERS-CoV y el reciente SARS-CoV-2, pero con la diferencia de que el OC43 pertenece al linaje A. Este coronavirus se mencionó como parte de los coronavirus "menores" debido a que produce infecciones respiratorias superiores; sin embargo, tiene afinidad por el receptor ACE2 neuronal. Parece que es por eso que este virus tiene las puertas abiertas al cerebro humano para diseminarse e inducir enfermedades neurológicas en casos de inmunodeficiencia; el transporte axonal le permite la diseminación de neurona a neurona. Este virus se aisló en un paciente de 11 meses con encefalitis viral, quien sufría inmunodeficiencia combinada severa.^{50,63,64}

Elevación del riesgo de muerte y coinfecciones

Se han encontrado pacientes con coronavirus con coinfecciones relacionadas con el virus de la influenza A y B, rinovirus,

adenovirus y parainfluenza. También con las presencia de infecciones bacterianas de forma ocasional pero común en el entorno interhospitalario, con bacterias que en ciertos casos presentan resistencia bacteriana (estafilococos, neumococo, *Acinetobacter*, *Candida*, *Pseudomonas*, entre otras), algunas de estas coinfecciones se atribuyen a medidas terapéuticas dentro de la terapia intensiva. Gran parte de los coronavirus endémicos con distribución cosmopolita se han encontrado en pacientes hospitalizados con coronavirus altamente patógenos, esto podría desencadenar una coinfección por otros coronavirus que, en el caso del HCOV-OC43, podría empeorar el pronóstico del paciente. También es posible que el deterioro siguiera al uso demasiado temprano de algunas medidas terapéuticas como la de los glucocorticoides.^{12,65,66}

La mortalidad de la población no sólo se debe al proceso de coinfecciones de los pacientes, también las comorbilidades juegan un papel importante. La gravedad de los casos de SARS-CoV, MERS-CoV y ahora SARS-CoV-2 está relacionada con condiciones del huésped, como la edad, sexo biológico y salud en general; los informes de COVID-19 encuentran tendencias similares con las epidemias pasadas de coronavirus, donde la edad mayor de 60 años, la hipertensión arterial descontrolada, la diabetes mellitus, los problemas cardíacos o renales y el tabaquismo podrían hacer susceptibles a los pacientes a mayor letalidad.^{19,21,35}

Complicaciones

Con la propagación viral por todos los países del mundo aumenta la cantidad de pacientes y permite conocer cada día las complicaciones derivadas de las infecciones por el SARS-CoV-2. Hasta el momento de la elaboración del presente manuscrito, se han presentado complicaciones asociadas a la coagulación, hemorragias cerebrales, alteraciones renales y cardíacas.

Los riñones también presentan receptores ACE2, principalmente en bordes de las células tubulares proximales y en menor cantidad en los podocitos. En estudios postmortem se descubrieron antígenos de SARS-CoV-2 que produjeron lesión renal aguda y contribuyeron a la replicación viral.⁶⁷

Ya se conocían las capacidades neuroinvasivas de los HCOV, anteriormente analizamos el HCOV-OC43 que presentó encefalitis viral del paciente inmunocomprometido. El cerebro también tiene receptores ACE2, lo que teóricamente permite cierta replicación viral, aunque aún no se ha aislado al SARS-CoV-2 del encéfalo. Tras la presencia de la huella genómica encontrada en líquido cefalorraquídeo, se puede inferir la capacidad del virus para atravesar la barrera hematoencefálica. Al igual que otros virus respiratorios cuando llegan a las neuronas olfativas y el bulbo respiratorio, puede causar hiposmia y otros síntomas respiratorios.⁶⁸

Al alcanzar la barrera hematoencefálica, algunos estudios mencionan no sólo la diseminación hematológica, también se han propuesto las rutas conocidas anteriormente en los casos de SARS-CoV, de manera que el virus puede alcanzar un potencial neuroinvasor mediante transporte neuronal retrógrado, y las conexiones sinápticas especialmente por el nervio vago agregan la posibilidad que fuese desde la vía gastrointestinal.⁶⁹

Las complicaciones que llevan a los pacientes a ser críticamente enfermos se han relacionado con el aumento de las concentraciones de citoquinas encontradas en el plasma. El perfil de gravedad se encontró asociado a la interleu- cina IL-2, IL6, IL-7, IL10, el factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón gamma, proteína quimioatravente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos y el factor de necrosis tumoral.^{70,71}

El síndrome hiperinflamatorio se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante con insuficiencia multiorgánica; este síndrome se desencadena en infecciones virales y sepsis. Las características importantes consisten en fiebre, citopenia e hiperferrinemia. La afección principal que se presenta en 50% de las ocasiones es la lesión pulmonar.⁷¹

Esta tormenta de citoquinas también podría influir en la ruptura de la barrera hematoencefálica provocando una encefalopatía necrosante aguda, que se ha relacionado con la tormenta de citoquinas intracerebral. Las características de imagen encontradas en una paciente con dicho diagnóstico incluyen lesiones multifocales con compromiso del tálamo; otras zonas podrían incluir el tronco encefálico, la sustancia blanca y el cerebelo, detectadas por lesiones hipoecocicas mediante TAC y RM.⁷²

Las interacciones de citoquinas se han relacionado con algunos trastornos de la coagulación. Se ha encontrado que las lesiones directas sobre las células endoteliales producen de manera descontrolada trombina y fibrosis como precursores de la hipercoagulabilidad. En pacientes graves con enfermedad covid-19, la neumonía y la insuficiencia respiratoria crean un estado de hipoxia, que fisiopatológicamente estimula la trombosis.⁷³

Por lo anterior, no es extraño que la enfermedad covid-19 se complique con coagulopatía y coagulación intravascular diseminada. Los días de estancia intrahospitalaria y los días de reposo en cama aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso. Por ello, se recomienda el uso de anticoagulantes en etapas tempranas y el uso de heparinas de bajo peso molecular en pacientes que tengan un puntaje mayor a cuatro, donde se evalúa el tiempo de protrombina, recuento de plaquetas y la evaluación SOFA (cuadro 3).⁷⁴

Cuadro 3.
Puntuación para coagulación inducida por sepsis⁷⁴

Reactivos	1 punto	2 puntos
Plaquetas	100-150	<100
INR	1.2-1.4	>1.4
SOFA	1	>2

Ensayos clínicos

Seis meses después del primer brote del SARS-cov-2 en la región de Wuhan, China, no se tenía clara una medida terapéutica ni una vacuna que pudiera evitar tajantemente el aumento del número de pérdidas humanas, aunque la información ha ido cambiando día con día. La industria farmacéutica está trabajando para desarrollar nuevos tratamientos dirigidos al

virus, mientras que la comunidad médica internacional trabaja en estudios médicos científicos con fármacos utilizados con anterioridad considerados seguros para otras enfermedades. Obtener información sobre la virupatogenicidad, la farmacocinética y la farmacodinamia podría ser de utilidad para encontrar las estrategias terapéuticas contra la propia enfermedad o las complicaciones resultantes que terminan en el fallecimiento de pacientes críticamente enfermos.⁷⁵

Los ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad covid-19 causada por la nueva cepa del coronavirus SARS-cov-2 han provocado controversias dentro de la comunidad científica; en un estudio publicado en mayo de 2020⁷⁶ no se encontró beneficio en el uso de la hidroxicloroquina, sola o acompañada de macrólido, sin embargo, se observó aumento de la mortalidad. Lo anterior llevó a suspender el ensayo Solidaridad de la Organización Mundial de la Salud con este medicamento, y levantó inquietud sobre la veracidad de los datos y análisis de los resultados. Finalmente, la revista *The Lancet* se retractó de lo publicado, ya que no pudo acceder mediante auditoría a los datos del estudio y, por tanto, no podían garantizar la veracidad de los datos primarios.⁷⁹ La hidroxicloroquina es la base de diversos estudios, sin embargo, muchos de ellos han demostrado la poca efectividad o resultados contradictorios como terapéutica o profilaxis después de la exposición. Recientemente se publicó un estudio aleatorio donde se utilizó hidroxicloroquina cuatro días después de la exposición al SARS cov-2, no se encontró beneficio significativo.⁸⁰

Las características de algunos ensayos clínicos se pueden revisar en la cuadro 4. Actualmente el incierto tratamiento en el que se enfoca la comunidad científica es diverso, esta nueva cepa del nuevo coronavirus ahora llamado SARS cov-2 se propagó rápidamente en todo el mundo. Al momento de terminar la redacción de este escrito, el sitio wordometers.info registra 9 555 762 casos confirmados de SARS cov-2, y 485 573 vidas humanas perdidas (24 de junio de 2020).

En México la magnitud de la pandemia es incierta, lo reportado por la Secretaría de Salud corresponde en su mayoría a casos graves, pero en datos oficiales se informan 196 847 casos confirmados y 24 324 muertes en nuestro país al 24 de junio de 2020. Seguramente las cifras nacionales e internacionales seguirán creciendo a ritmo acelerado y, cuando conozcamos los números definitivos con el paso del tiempo, veremos que ésta será la mayor tragedia que haya vivido la humanidad, posiblemente a excepción sólo de las guerras mundiales.

Conclusión

Este nuevo coronavirus (SARS-cov-2) tomó por sorpresa a todos los países del mundo, por tercera década consecutiva un virus respiratorio de la misma familia enciende las alarmas de la población. Desafortunadamente, con una velocidad de propagación más rápida que los anteriores en una sociedad más conectada entre los países. Un año después de los primeros casos fuera de la región de Wuhan se continúa aprendiendo más sobre la enfermedad covid-19, pero las complicaciones que se conocen hasta ahora están provocando un desenlace letal de muchos pacientes infectados, poniendo además en

peligro a la comunidad médica que no cuenta con el equipo de protección personal adecuado.

Los virus siempre han provocado epidemias, éstas siempre existirán y debemos tomar la actual como un llamado

de atención para estar atentos a nuevos brotes. Aún estamos lejos del final y debemos ir adecuando nuestras decisiones a los cambios que vaya dictando la evidencia.

Cuadro 4.
Medicamentos en ensayos clínicos actuales

Medicamento	Dosis	Farmacología	Efectos adversos	Precauciones
Hidroxicloroquina ^{21,77,81-83}	Dosis inicial: 400 mg v.o. dos veces/día Dosis de mantenimiento: 200 mg v.o. dos veces/día durante cuatro días	Interfieren con la actividad lisosómica y la autofagia, alteran la estabilidad de la membrana y alteran las vías de señalización y la actividad transcripcional. A nivel celular, los mecanismos directos e indirectos de estos medicamentos inhiben la activación inmunitaria al reducir la señalización del receptor Toll-like y la producción de citocinas y, en las células T, reducen la expresión de CD154.	La cloroquina y la hidroxicloroquina pueden tener una toxicidad aguda por sobredosis o por disminución de la eliminación, manifestándose como miocardiopatía, neuropatía, miopatía, retinopatía y cambios en la fisiología de conducción cardiaca con alteración del QT (sobre todo en torsades de pointes). En manifestaciones leves podemos encontrar síntomas gastrointestinales.	No se debe administrar de manera simultánea con cloroquina.
Cloroquina ^{77,81-83}	500 mg v.o. dos veces/día durante 10 días			La dosis se debe ajustar al 50% sólo en pacientes con hemodialisis intermitente. No se debe administrar de manera simultánea con hidroxicloroquina.
Lopinavir/ritonavir ^{77,81-83}	400/100 mg dos veces/día durante 14 días con mayor evidencia	Efecto antiviral de inhibidores de proteasas que previenen la replicación viral en células huéspedes. El lopinavir inhibe la proteasa de ácido aspártico y se administra con ritonavir para aumentar la actividad farmacocinética y vida media.	Se ha encontrado presencia de síntomas gastrointestinales. En pacientes críticamente enfermos se ha desarrollado pancreatitis, hepatitis, descompensación hepática e intervalos PR aumentados. En SARS-CoV se encontró aumento de amilasa sérica y enzimas hepáticas.	En pacientes con VIH se recomienda precaución en el caso de hemodiálisis intermitente. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática avanzada. Al inhibir el CYP3A4 se recomienda precaución ante la polifarmacia. Se recomienda monitorear constantemente la función hepática.
Remdesivir ^{77,81-83}	<i>Adultos</i> Dosis inicial: 200 mg i.v./día durante un día Dosis de mantenimiento: 100 mg i.v. /día durante 5-10 días <i>Pediátrico <40 kg:</i> Dosis inicial: 5 mg/kg una vez al día, durante un día Dosis de mantenimiento: 2.5 mg/kg/día	Profármaco análogo del nucleótido de adenosina sustituido con 1 ciano. Inhibe ARN polimerasa dependientes de ARN virales temprano en el ciclo infeccioso.	Durante el tratamiento del ébola los síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, sangrado rectal o gastroparesia. Elevación de aminotransferasa, disfunción hepática. Los datos de los ensayos con RDV en el COVID-19 son escasos.	No se ha informado de alguna interacción medicamentosa o consideraciones especiales.

Ribavirina ⁷⁷	400 mg v.o. dos veces/día durante 14 días.	Profármaco, análogo de nucleósido de purina, inhibidor de la síntesis de ARN viral.	En estudios previos del SARS se encontró anemia hemolítica, hipocalcemia e hipomagnesemia. Mayores eventos adversos en pacientes con alteraciones renales, alteraciones cardíacas y edad avanzada.	No se debe administrar en pacientes con falla renal. Toxicidad en el embarazo. Considerar anticonceptivos en hombres y mujeres en edad fértil.
Tocilizumab ⁷⁷	Dosis única: 400 mg Dosis máxima: 800 mg	Anticuerpo monoclonal utilizado en el síndrome de liberación de citocinas inducida por células T del receptor antígenos químérico (CAR)-C. Este anticuerpo se une a los receptores de IL-6 disminuyendo la señalización celular y regula la respuesta inflamatoria.	Desarrolla infecciones bacterianas, virales y micóticas. Cefalea, hipertensión y reacciones cutáneas. Otros efectos reportados son perforación gastrointestinal en diverticulitis o administrado con corticoesteroides en dosis altas.	Administrar durante el intervalo de una hora. Pueden ocurrir interacciones medicamentosas con el aumento de la actividad de la enzima CYP450.
Oseltamivir ^{84,85}	Dosis: 75 mg dos veces/día por 5-10 días.	Inhibidor de la neuramidasa.	Aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, eventos neuropsiquiátricos, arritmia cardíaca, hipersensibilidad en la piel.	No se ha encontrado utilidad para SARS-CoV-2.
Azitromicina ^{82,86}	Dosis inicial: 500 mg/día durante un día. Dosis de mantenimiento: 250 mg/día durante nueve días.	Evita que las bacterias crezcan al interferir con su síntesis de proteínas. Se une a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano, inhibiendo así la traducción del ARNm	Se debe considerar la toxicidad cardíaca aditiva de la hidroxicloroquina y la azitromicina. Ambas llevan a lesiones cardíacas.	Se usa en conjunto con hidroxicloroquina.

Cuadro 5.
Estudios en clinicaltrials.gov relacionados con la covid-19

Medicamento	Número de estudio	Intervención o tratamiento
Hidroxicloroquina	NCT04261517	Los sujetos toman hidroxicloroquina 400 mg por día durante cinco días, también toman tratamientos convencionales.
Cloroquina	NCT04303507	Se tomará una dosis de carga de 10 mg base/kg seguida de 155 mg diarios (250 mg de sal de fosfato de cloroquina o 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina) durante tres meses.
Inmunoglobulina humana	NCT04261426	Inmunoglobulina intravenosa IVIG 0.5g/kg/d por cinco días
Remdesivir	NCT04257656	Se administra una dosis de carga de RDV de 200 mg el día uno, seguida de dosis de mantenimiento de 100 mg iv una vez al día durante nueve días.
	NCT04252664	
Arbidol	NCT04260594	Tomar dos comprimidos/hora, tres veces/día durante 14-20 días.
Talidomida	NCT04273581	100 mg/d, QN, durante 14 días.
Metilprednisolona	NCT042444591	Metilprednisolona 40 mg cada 12 h durante cinco días.
Plasma covalente	NCT04346446	El plasma de donante aleatorio se transfundirá de 200 a 600 ml de acuerdo con los requisitos del paciente.

Referencias

1. Al-Omari, A., Raban, A.A., Salih, S., Al-Tawfiq J.A., y Memish, Z.A., "MERS coronavirus outbreak: implications for emerging viral infections", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 93 (3): 265-285. doi: org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.011.
2. De Wilde, A.H., Snijder, E.J., Kikkert, M. y Van Hemert M.J. "Host factors in coronavirus replication", en *Roles of host gene and non-coding RNA expression in virus infection*, vol 416, pp. 1-42. doi: org/10.1007/82_2017_25.
3. Cui, J., Fang, L. y Zheng-Li, S., "Origin and evolution of pathogenic coronaviruses", *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17: 181-192. doi: org/10.1038/s41579-018-0118-9.
4. Fehr, A.R. y Perlman, S. "Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis", *Coronaviruses Methods Mol Biol*, 2015, 1282: 1-23. doi: doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
5. Lau, S.K.P., Fan, R.Y.Y., Luk, H.K.H. et al., "Replication of MERS and SARS coronaviruses in bat cells offers insights to their ancestral origins", *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7 (1): 1-11. doi:10.1038/s41426-018-0208-9.
6. Corman, V.M., Lienau, J. y Witzenrath, M., "Coronaviren als ursache respiratorischer infektionen, *Internist* (Berlín), 2019, 60: 1136-1145. doi: org/10.1007/s00108-019-00671-5.
7. Chan, J.F.W., Kok, K.H., Zhu, Z., Chu, H., Kai-Wang, K. et al., "Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan", *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1): 221-236. doi: org/10.1080/22221751.2020.1719902.
8. Neelamans, T. y Kikkert, M., "Viral innate immune evasion and the pathogenesis of emerging RNA virus infections", *Viruses*, 2019, 11 (10): 961. doi: 10.3390/v11100961.
9. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Bo Yang, M.S., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P. y Faxian Zhan, P., "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China", 2019, *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
10. Peng, W., Xinxin, H., Lau, Y.E., Wong, Y.J., Leung, K.S., Wu T.J. y Cowling, B.J., "Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020", *Eur J Infect Dis surveillance, Epidemiol Prev Control*, 2020, 25 (3). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.
11. Channappanavar, R. y Perlman, S., "Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology", *Semin Immunopathol*, 2017, 39: 529-539. doi: doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x.
12. Corman, V.M., Lienau, J. y Witzenrath, M., "Coronaviren als ursache respiratorischer infektionen, *Internist* (Berlín), 2019, 60: 1136-1145. doi: org/10.1007/s00108-019-00671-5.
13. Guangwen, L., Wang, Q. y Gao, G.F., "Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond", *Trends Microbiol*, 2015, 23 (8): 468-478. doi: doi.org/10.1016/j.tim.2015.06.003.
14. Chaolin, M.H., Yeming M.W., Xingwang M.L., Lili, P.R., Jianping, M.Z. y Hu, M.Y., "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China", *The Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-456. doi: doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
15. Nour, R. y Houssam, S., "Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a review", *Germs*, 2019, 9 (1): 35-42. doi: 10.18683/germs.2019.1155.
16. Yin, Y., Wunderink, R.G., "MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia", *Off J Asian Pacific Soc Respirol*, 2017, 23 (2): 130-137. doi: org/10.1111/resp.13196.
17. Zhiqi, S., Yanfeng, X., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y., Zhu, H., Zhao, W., Han, Y. y Qib, Ch., "From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight", *Viruses*, 2019, 11 (1): 59. doi: org/10.3390/v11010059.
18. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y. et al., "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding", *The Lancet*, 2020, doi: org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
19. Jiang, X., Rayner, S. y Luo, M., "Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS?", *Journal of Medical Virology*, 2020, 92 (5): 476-478. doi: org/10.1002/jmv.25708.
20. Xiao, C., Li, X., Liu, S., Sang, Y., Gao, S.J. y Gao, F., "HIV-1 did not contribute to the 2019-ncov genome", *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1): 378-381. doi: org/10.101080/22221751.2020.1727299.
21. Gandhi, R.T., Lynch, J.B. y Del Río, C. "Mild or moderate covid-19", *New England Journal of Medicine*, 2020, 383: 1757-1766. doi: 10.1056/NEJMcp2009249.
22. Siordia, J.A., "Epidemiology and clinical features of covid-19: a review of current literature", *Journal of Clinical Virology*, 2020, 127: 104357. doi: org/10.1016/j.jcv.2020.104357.
23. Kampf, G., "Potential role of inanimate surfaces for the spread of coronaviruses and their inactivation with disinfectant agents", *Infection Prevention in Practice*, 2020, 2 (2): 100044. doi: org/10.1016/j.infpip.2020.100044.
24. Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S. y Steinmann, E., "Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents", *Journal of Hospital Infection*, 2020, 104 (3): 246-251. doi: org/10.1016/j.jhin.2020.01.022.
25. Khan, S., Siddique, R., Shereen, M.A., Ali, A., Liu, J., Bai, Q., Bashir, N. y Xue, M., "Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: biology and therapeutic options", *Journal of Clinical Microbiology*, 2020, 58 (5). doi: org/10.1128/JCM.00187-20.
26. Channappanavar, R. y Perlman, S., "Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology", *Semin Immunopathol*, 2017, 39: 529-539. doi: org/10.1007/s00281-017-0629-x.
27. Corman, V.M., Muth, D. y Niemeyer, D., "Hosts and sources of endemic human coronaviruses", *Adv Virus Res*, 2018, 100:163-188.
28. Cockrell, S.A., Leist, R. y Sarah, G., "Modeling pathogenesis of emergent and pre-emergent human coronaviruses in mice", *Mamm Genome*, 2018, 29 (7): 367-383. doi: 10.1007/s00335-018-9760-9.
29. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C. y Pöhlmann, S., "SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2

- and is blocked by a clinically proven protease inhibitor", *Cell*, 2020, 181 (2): 271-280.e8. doi: org/10.1016/j.cell.2020.02.052.
30. Hui, D.S., "Epidemic and emerging coronaviruses (severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome)", *Clin Chest Med*, 2017, 38 (1): 71-86. doi: org/10.1016/j.ccm.2016.11.007.
31. Zeng, Z.-Q., Chen, D.-E., Tan, W.-P., Qiu, S.-Y., Xu, D., Liang, H.-X., Chen, M.-X., Li, X., Lin, Z.-S., Liu, W.-K. y Zhou, R., "Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses oc43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37: 363-369. doi: org/10.1007/s10096-017-3144-z.
32. Willman, M. y Kobasa, D., "A comparative analysis of factors influencing two outbreaks of Middle Eastern respiratory syndrome (mers) in Saudi Arabia and South Korea", *Viruses*, 2017, 11 (12). doi: org/10.3390/v11121119.
33. Hui, D.S., Azhar, E.I., Kim, Y.-J., Memish, Z.A., Oh, M.D. y Zumla, A., "Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission", *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (8): 217-227. doi: org/10.1016/S1473-3099(18)30127-0.
34. Chafekar, A. y Fielding, B.C., "MERS-CoV: understanding the latest human coronavirus threat", *Viruses*, 2018, 10 (2): 93. doi: 10.3390/v10020093.
35. Gralinski, L.E. y Menacheri, V.D., "Return of the coronavirus: 2019-ncov", *Viruses*, 2020, 12 (2): 135. doi: org/10.3390/v12020135.
36. De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D. y Munster, V.J., "SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses", *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14: 523-534. doi: org/10.1038/nrmicro.2016.81.
37. Wernery, W., Lau, S.K.P. y Woo, P.C.Y., "Genomics and zoonotic infections: Middle East respiratory syndrome", *Sci Tech Rev*, 2016, 35 (1): 191-202. doi: 10.20506/rst.35.1.2427.
38. Wan, Y., Shang, J., Graham, R. y Rachel, Baric, R.S. y Li, F., "Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS", *Am Soc Biol J Virol*, 2020. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
39. Liu, L., Wei, Q., Lin, Q., Fang, J., Wang, H. y Kwok, H., "Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection", *JCI Insight Am Soc Clin Investig*, 2019, 4 (4). doi: 10.1172/jci.insight.123158.
40. Rock, B., Kuiken, T., Herfst, S., Bestebroer, T., Lamers, M.M., Oude Munnink, B.B., De Meulder, D., Van Amerongen, G., Van den Brand, J., Okba, N.M.A., Schipper, D., Van Run, P., Leijten, L., Sikkema, R., Verschoor, E., Verschuren, B., Bogers, W., Langermans, J., Drosten, C., y Haagmans, B.L., "Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model", *Science*, 2020, eabb7314. doi: org/10.1126/science.abb7314.
41. Cruz, A.T. y Zeichner, S.L., "COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease", *Pediatrics*, 2020, e20200834. doi.org/10.1542/peds.2020-0834.
42. Lu, Q. y Shi, Y., "Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what neonatologist need to know", *Journal of Medical Virology*, 2020, 92 (6): 564-567. doi: org/10.1002/jmv.25740.
43. Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y.Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., Wong y G.W.K., "SARS-CoV-2 infection in children", *New England Journal of Medicine*, 2020, 382 (17): 1663-1665. doi: org/10.1056/NEJMCo2005073.
44. Cristiani, L., Mancino, E., Matera, L., Nenna, R., Pierangeli, A., Scagnolari, C. y Midulla, F., "Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma", *European Respiratory Journal*, 2020, 55 (4): 2000749. doi: org/10.1183/13993003.00749-2020.
45. Zimmermann, P. y Curtis, N., "Coronavirus infections in children including COVID-19", *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2020, 39 (5): 355-368. doi: org/10.1097/INF.0000000000002660.
46. Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., Vecchiet, J., Nappi, L., Scambia, G., Bergrella, V. y D'Antonio, F., "Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis", *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2020, 100107. doi: org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
47. Chan, J.F.W., Sridhar, S., Yip, C.C.Y., Lau, S.K.P. y Woo, P.C.Y., "The role of laboratory diagnostics in emerging viral infections: the example of the Middle East respiratory syndrome epidemic", *J Microbiol*, 2017, 55: 172-182. doi: 10.1007/s12275-017-7026-y.
48. Woo, P.C.Y., Lau, S.K.P., Chen, Y., Wong, E.Y.M., Chan, K.-H. y Chen, H., "Rapid detection of MERS coronavirus-like viruses in bats: potential for tracking MERS coronavirus transmission and animal origin", *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7 (1). doi: 10.1038/s41426-017-0016-7.
49. Jonsdottir, H.R. y Dikjman, R., "Coronaviruses and the human airway: a universal system for virus-host interaction studies", *Virology Journal*, 2016, 13. doi: 10.1186/s12985-016-0479-5.
50. Agostini, M.L., Andres, E.L., Sims, A.C., Graham, R.L., Sheahan, T.P., Lu, X., Smith, E.C., Case, J.B., Feng, J.Y. y Jordan, S.R., "Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease", *Bio Am Soc Microbiol*, 2018, e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18.
51. Yanqun, W., Jing, S., Airu, Z. y Jingxian Z., "Current understanding of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in human and animal models", *J Thorac Dis*, 2018, 10: 2260-2271. doi: 10.21037/jtd.2018.03.80.
52. Al-Amri, S.S., Abbas, A.T., Siddiq, L.A. et al., "Immunogenicity of candidate MERS-CoV DNA vaccines based on the spike protein", *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 44875. doi: 10.1038/srep44875.
53. Zhang, S.-F., Tuo, J.-L., Huang, X.-B., Zhu, X., Zhang, D.-X., Zhou, K., y Yuan, H., "Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou", *PLOS One*, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0191789.
54. Schrezenmeier, E. y Dörner, T., "Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology", *Nature Reviews Rheumatology*, 2020, 16 (3): 155-166. doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x.
55. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W. y Wang, M., "Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro", *Cell Discovery*, 2020, 6 (1): 16. doi: org/10.1038/s41421-020-0156-0.
56. Juurlink, D.N., "Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management

- of SARS-CoV-2 infection", *Canadian Medical Association Journal*, 2020, 192 (17): e450–e453. doi: org/10.1503/cmaj.200528.
57. Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Sevestre, J., Mailhe, M., Doudier, B., Aubry, C., Amrane, S., Seng, P., Hocquart, M., Eldin, C., Finance, J., Vieira, V.E., Tissot-Dupont, H.T., Honoré, S., Stein, A., Million, M. y Raoult, D., "Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 covid-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study", *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020, 101663. doi: org/10.1016/j.tmaid.2020.101663.
58. Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C. y Wang, C., "Remdesivir in adults with severe covid-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial", *The Lancet*, 2020. doi: org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
59. Gordon, C.J., Tchesnokov, E.P., Feng, J.Y., Porter, D.P. y Götte, M., "The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus", *Journal of Biological Chemistry*, 2020, 295 (15): 4773-4779. doi: org/10.1074/jbc.AC120.013056.
60. De Wit, E., Feldmann, F., Cronin, J., Jordan, R., Okumura, A., Thomas, T., Scott, D., Cihlar, T. y Feldmann, H., "Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117 (12): 6771-6776. doi: org/10.1073/pnas.1922083117.
61. Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., Zhou, M., Chen, L., Meng, S., Hu, Y., Peng, C., Yuan, M., Huang, J., Wang, Z., Yu, J., Gao, X., Wang, D., Yu, X., Li, L. y Yang, X., "Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117 (17), 9490-9496. doi: org/10.1073/pnas.2004168117.
62. Chen, L., Xiong, J., Bao, L. y Shi, Y., "Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19", *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20 (4), 398-400. doi: org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9.
63. Dubé, M., Le Coupanec, A., Wong, A.H.M., Rini, J.M., Desforges, M. y Talbot, P.J., "Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43", *J Virol*, 2018, 92 (17). doi: 10.1128/JVI.00404-18.
64. Morfopoulou, S., Brown, J.R., Davies, E.G. et al., "Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis", *N Engl J Med*, 2016, 375 (5): 497-498. doi: 10.1056/NEJM1509458.
65. Morfopoulou, S., Brown, J.R., Davies, E.G. et al., "Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis", *N Engl J Med*, 2016, 375 (5): 497-498. doi: 10.1056/NEJM1509458.
66. Lee, J.Y., Kim, Y.-J., Chung, E.H. et al., "The clinical and virological features of the first imported case causing MERS-CoV outbreak in South Korea, 2015", *BMC Infect Dis*, 2017, 17 (1): 498. doi: 10.1186/s12879-017-2576-5.
67. Ye, R. y Liu, Z., "ACE2 exhibits protective effects against LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting the LPS-TLR4 pathway", *Experimental and Molecular Pathology*, 2020, 113, 104350. doi: org/10.1016/j.yexmp.2019.104350.
68. Das, G., Mukherjee, N. y Ghosh, S., "Neurological insights of COVID-19 pandemic", *ACS Chemical Neuroscience*, 2020, acschemneuro.0c00201. doi: org/10.1021/acschemneuro.0c00201.
69. Toljan, K., "Letter to the editor regarding the viewpoint Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanism", *ACS Chemical Neuroscience*, 2020, 11 (8): 1192-1194. doi: org/10.1021/acschemneuro.0c00174.
70. Zhao, M., "Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, 105982. doi: org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105982.
71. Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sánchez, E., Tattersall, R.S. y Manson, J.J., "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression", *The Lancet*, 2020, 395 (10229): 1033-1034. doi: org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
72. Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S. y Griffith, B., "COVID-19 associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features", *Radiotherapy*, 2020, 201187. doi: org/10.1148/radiol.2020201187.
73. Yin, S., Huang, M., Li, D. y Tang, N., "Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV-2", *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2020. doi: org/10.1007/s11239-020-02105-8.
74. Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D. y Sun, Z., "Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy", *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 18 (5), 1094-1099. doi: org/10.1111/jth.14817.
75. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S. y Shang, Y., "Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study", *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8 (5), 475-481. doi: org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
76. Xu, R., Cui, B., Duan, X., Zhang, P., Zhou, X. y Yuan, Q., "Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-ncov", *International Journal of Oral Science*, 2020, 12 (1): 11. doi: org/10.1038/s41368-020-0080-z.
77. Barlow, A., Landolf, K.M., Barlow, B., Yeung, S.Y.A., Heavner, J.J., Claassen, C.W. y Heavner, M.S., "Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019", *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2020, 40 (5), 416-437. doi: org/10.1002/phar.2398.
78. Mehra, M.R., Desai, S.S., Ruschitzka, F. y Patel, A.N., "RETRACTED: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis", *The Lancet*, 2020. doi: org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
79. Mehra, M.R., Ruschitzka, F. y Patel, A.N., "Retraction: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis", *The Lancet*, 2020. doi: org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
80. Boulware, D.R., Pullen, M.F., Bangdiwala, A.S., Pastick, K.A., Lofgren, S.M., Okafor, E.C., Skipper, C.P., Nascene, A.A., Nicol, M.R., Abassi, M., Engen, N.W., Cheng, M.P., LaBar, D., Lother, S.A., MacKenzie, L.J., Drobot, G., Marten, N., Zarychanski, R., Kelly, L.E. y Hullsiek, K.H., "A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19", *New England Journal of Medicine*, 2020, 383 (24): 2329-2338. doi: org/10.1056/NEJMoa2031324.

- Medicine*, 2020, NEJMo2016638. doi: org/10.1056/NEJ-Moa2016638.
81. McKee, D.L., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S. y Naujokat, C., "Candidate drugs against SARS-cov-2 and covid-19", *Pharmacological Research*, 2020, 157: 104859. doi: org/10.1016/j.phrs.2020.104859.
82. Wu, R., Wang, L., Kuo, H.-C. D., Shannar, A., Peter, R., Chou, P.J., Li, S., Hudlikar, R., Liu, X., Liu, Z., Poiani, G.J., Amorosa, L., Brunetti, L. y Kong, A.-N., "An update on current therapeutic drugs treating covid-19", *Current Pharmacology Reports*, 2020. doi: org/10.1007/s40495-020-00216-7.
83. Şimşek Yavuz, S. y Ünal, S., "Antiviral treatment of covid-19", *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020, 50 (SI-1): 611-619. doi: org/10.3906/sag-2004-145.
84. Yousefi, B., Valizadeh, S., Ghaffari, H., Vahedi, A., Karbalaei, M. y Eslami, M., "A global treatments for coronaviruses including covid-19", *Journal of Cellular Physiology*, 2020, jcp.29785. doi: org/10.1002/jcp.29785.
85. Wu, R., Wang, L., Kuo, H.-C.D., Shannar, A., Peter, R., Chou, P.J., Li, S., Hudlikar, R., Liu, X., Liu, Z., Poiani, G.J., Amorosa, L., Brunetti, L. y Kong, A.-N., "An update on current therapeutic drugs treating covid-19", *Current Pharmacology Reports*, 2020. doi: org/10.1007/s40495-020-00216-7.
86. Gupta, Y., Meenu, M. y Mohan, P. "The tamiflu fiasco and lessons learnt", *Indian Journal of Pharmacology*, 2015, 47 (1): 11. doi: org/10.4103/0253-7613.150308.