

## Sección especial: COVID-19

doi: 10.35366/97067

# COVID-19 en ortopedia

*COVID-19 in orthopedics*

Téllez-Duarte A,\* González-Ramírez LV<sup>‡</sup>

Universidad Autónoma de México (UNAM), Universidad del Valle de México (UVM).

**RESUMEN.** **Diseño del estudio:** La presente es una revisión sistemática de la literatura de COVID-19, SARS-CoV-2 con relevancia para la cirugía ortopédica y de columna. **Objetivos:** Determinar en cirugía ortopédica y cirugía de columna y ramificar los nuevos protocolos de seguridad requeridos cuando se atiende a pacientes con riesgo de infección o transmisión de COVID-19 y comorbilidades en el entorno hospitalario y ambulatorio. **Métodos:** Una revisión sistemática de la literatura. **Resultados:** El conocimiento reciente de esta enfermedad ha cambiado el virus que afecta a la proteína ORF-8 de la hemoglobina destruyendo la hemoglobina B y se ha descubierto que la IDC (coagulación diseminada intravascular) ocurre en muchos pacientes. Junto con su capacidad capsular para adherirse al metal y a las superficies plásticas, el patrón neumónico asociado con el uso del ventilador y la recaída en algunos pacientes cambia la visión, las medidas preventivas y el tratamiento de esta enfermedad. La publicación de estadísticas globales muestra que los pacientes con hipertensión tienden a tener mayor tasa de padecer la enfermedad. Se proponen algunas nuevas medidas. **Conclusiones:** Se proponen nuevas pautas de atención para pacientes con COVID-19 con base en la nueva investigación sobre los hallazgos patológicos clínicos de SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, biofilm viral, adherencia viral.

**ABSTRACT.** **Study design:** This is a systematic literature review for COVID-19, SARS-CoV-2 with Orthopedic and Spine Surgery relevance. **Objectives:** It is to determine in Orthopedic surgery and Spine Surgery and its branches the new required safety protocols when attending patients with risk of infection, or transmission for COVID-19 and comorbidities in the outpatient and inpatient hospital setting. **Methods:** A systematic literature review. **Results:** Recent knowledge for this disease has changed the Virus affects ORF-8 protein of the Hemoglobin destroying B-Hemoglobin, and IDC (intravascular disseminated coagulation) is found to happen in many patients, together with its capsular capability to adhere to metallic and plastic surfaces, pneumonic pattern associated with ventilator use, and the relapse in some patients, changes the view, preventative measures and treatment of this disease. Publication of global statistics show that patients with hypertension tend to have a higher rate of suffering the disease. Some new measures are proposed. **Conclusions:** New care guidelines for COVID-19 patients are proposed based on the new research on SARS-CoV-2 clinical pathologic findings are necessary.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, viral biofilm, viral adherence.

## Introducción

COVID-19 también se conoce como SARS-CoV-2 o HCoV-19; todos estos nombres definen al mismo virus que es un virus beta-corona que pertenece a la familia de los virus encapsulados de ARN.<sup>1</sup>

## Nivel de evidencia: IV

La enfermedad de COVID-19 es una enfermedad pandémica que presenta una alta tasa de mortalidad; se ha analizado gran parte de su efecto en los pulmones y el sistema respiratorio superior, pero poco sobre las consecuencias multiorgánicas y su capacidad para sobrevivir en las superficies en el entorno exterior como metal,

\* Ortopedista y Traumatólogo (UNAM), Cirujano de Columna Vertebral (UNAM), Maestría en Educación Basada en Competencias (UVM).

<sup>‡</sup> Medicina Interna (UNAM), Reumatología (UNAM), Maestría en Educación Basada en Competencias (UVM).

### Dirección para correspondencia:

Agustín Téllez Duarte, MD MEBC, Centro Médico Cozumel Costamed, Avenida 1 Sur, Núm. 101,  
Col. Centro, CP. 77600, Cozumel Quintana Roo.

E-mail: drtellezduarte@gmail.com

Citar como: Téllez-Duarte A, González-Ramírez LV. COVID-19 en ortopedia. Acta Ortop Mex. 2020; 34(3): 153-157.

<https://dx.doi.org/10.35366/97067>



[www.medigraphic.com/actaortopedia](http://www.medigraphic.com/actaortopedia)

plástico y cartón.<sup>1</sup> Investigaciones más recientes muestran que COVID-19 se une a la proteína ORF-8 que afecta a la hemoglobina<sup>2</sup> y también puede causar DAI, cuando esto sucede puede presentarse una falla multiorgánica. Esto puede prevenirse mediante tratamiento antitrombótico durante la hospitalización y la etapa prehospitalaria de los pacientes.

Esta cápsula está formada por lipopolisacáridos y una capa lípida que le da al virus la capacidad de adherirse a las células y unirse a ellas transmitiendo su ARN a la célula para la proliferación viral.<sup>1</sup>

La peculiaridad de adherencia de este virus se comparte con su tipo común SARS-CoV-1.

La cápsula viral también es la debilidad del virus debido a su incapacidad para sobrevivir durante largos períodos en el medio ambiente y es la debilidad de todas las sustancias saponificables como el jabón y el alcohol. Se recomienda una estrecha supervisión de los dispositivos prostéticos y su mantenimiento.

**Antecedentes.** El 31 de Diciembre de 2019 se identificó la neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei de China y del 31 de Diciembre de 2019 al 03 de Enero de 2020 se identificaron 44 pacientes con neumonía de etiología desconocida, se identificó la exposición a los alimentos entre el 11 y 12 de Enero en un mercado de pescado; el 07 de Enero las autoridades chinas identificaron el virus y el día 12 la información se compartió con otros países. El día 13 se informó el primer caso desde Tailandia, el día 15 Japón informó el primer caso y el día 20 en Corea.<sup>3</sup>

Este virus es responsable de más de 110,000 infecciones y más de 4,000 muertes en todo el mundo hasta el día de hoy y se ha observado que sólo 1% de los pacientes infectados son niños.<sup>4</sup> El Centro Chino para el Control de Enfermedades estudió una serie de 72,314 que muestran que sólo 1% de niños menores de 10 años está infectado.<sup>2</sup> El diagnóstico se realiza mediante el uso de hisopos nasofaríngeos y detección de ARN para el SARS-CoV-2. 1,391 niños fueron evaluados encontrando sólo 171, es decir, 12.3%.<sup>4</sup>

La fiebre es el síntoma cardinal que se encuentra en más de 41.5% de todos los pacientes, con eritema faríngeo 15.8%, los informes radiológicos muestran imágenes de neumonía y 12 pacientes presentaron imágenes de neumonía radiológica, pero sin síntomas.<sup>4</sup>

Existen otros síntomas en el sistema gastrointestinal como diarrea, vómitos y radiológicamente algunas anomalías intestinales.<sup>4</sup> También se encontró el efecto de otros órganos en el cuerpo como el hígado, los riñones<sup>1</sup> y las células de la línea roja.<sup>2</sup>

## Transmisión

El lavado con aerosol es la principal forma de transmisión contagiosa.<sup>4</sup> El COVID-19 puede adherirse a casi cualquier tipo de superficie con una vida útil de una a 24 horas,<sup>1</sup> por lo tanto, tocar con las manos estas superficies o tener

contacto a través de la cara o cualquier superficie de la mucosa puede permitir una entrada clara del virus en el cuerpo. El contacto de un humano con otro también puede permitir que el virus ingrese al cuerpo.

El virus tiene un período de latencia asintomático en el que puede ser contagioso hasta dos semanas.<sup>3,4</sup> No se ha publicado la inmunoprotección después de la enfermedad.

Los centros de rehabilitación y fisioterapia y los entornos ortopédicos para pacientes, las herramientas y los dispositivos protésicos que están en contacto continuo con las manos y los aerosoles del paciente deben limpiarse continuamente y recomendamos que el uso de protectores faciales N-95, guantes, uniformes protectores por parte de los fisioterapeutas que están en contacto con los pacientes sea obligatorio.<sup>5</sup>

## Método

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de los informes de situación más recientes de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y de publicaciones sobre COVID-19.

## Diagnóstico

Signos y síntomas clínicos: fiebre, dolor de garganta, tos, disnea, dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales. La fiebre puede presentarse de dos a cuatro días después de la infección.<sup>6,7</sup>

Laboratorio: frotis nasofaríngeo y rRT-PCR buscando el gen ORF1ab.<sup>6,7</sup>

CPK, ALT, AST están alterados, también se observa leucopenia.<sup>6</sup>

D-Dimer es un valor alterado en pacientes positivos y un factor pronóstico.<sup>6</sup>

Radiografías: se desarrolla una neumonía de patrón lobular después de una semana de aparición de síntomas en algunos pacientes.<sup>6</sup> Incluso algunos permanecen asintomáticos cuando se toma el control radiográfico.<sup>4</sup>

Diagnóstico de prueba de respuesta farmacológica: ritonavir y lopinavir se han estudiado para el tratamiento con COVID-19 sin éxito en comparación con las medidas de protección regulares, por lo que no se tienen en cuenta.<sup>7</sup>

Tomografía computarizada: en un estudio multicéntrico del Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan se estudiaron más de 400 casos y se determinó que la tomografía computarizada tiene una sensibilidad de 98% y una especificidad de 94% para detectar la neumonía por COVID-19 en pacientes con virus del SARS-CoV-2. Las imágenes que se muestran son una imagen pavimentada en la tomografía computarizada pulmonar.

Los valores de laboratorio se han determinado y son aplicables para el diagnóstico correcto del virus SARS-CoV-2. Estos parámetros se cumplen mediante el uso de tecnología de PCR con diferentes valores para cada etapa de la presentación de la enfermedad COVID-19.<sup>8</sup>

## Comorbilidades

Michael Roth y colaboradores publicaron en Alabama una correspondencia donde los polimorfismos ACE2 se expresan por las células epiteliales del pulmón, intestino, riñón y vasos sanguíneos; estos investigadores proponen la probabilidad de aumentar el riesgo de unión del virus a las células en pacientes que usan inhibidores de la ECA,<sup>9</sup> lo mismo que en pacientes hipertensos y ortopédicos con enfermedades crónicas, etcétera.

El diseño computacional de los inhibidores de péptidos basados en ACE2 del estudio SARS-CoV-2 muestra un esquema molecular de los receptores virales.<sup>10</sup>

La alta incidencia de comorbilidades hipertensivas con pacientes que padecen COVID-19, muestra una prueba más del papel de ACE2 en la infección de las células.<sup>11</sup> Un metaanálisis con más de 1,500 pacientes en seis estudios muestra una correlación más profunda entre la hipertensión y la infección por COVID-19, diabetes, enfermedad obstructiva pulmonar crónica (EPOC) y afecciones cardiovasculares que la nefropatía y otras afecciones.<sup>11</sup>

## Tratamiento farmacológico

Bin Cao, M.D. y colaboradores realizaron en Alabama un ensayo que probó medidas de protección regulares frente a lopinavir y ritonavir, sin encontrar mejoría en comparación con el grupo control y algunas molestias gastrointestinales añadidas a los síntomas del grupo<sup>7</sup> de lopinavir y ritonavir. Waldersmith y Fisher<sup>5,12</sup> publicaron una recomendación de medidas de aislamiento para que los gobiernos las impulsen y mejoren las medidas de contención, cerrando las fronteras entre países y declarando que Europa es su epicentro.<sup>5,12,13</sup>

Remdesivir fue propuesto como la primera línea de tratamiento.<sup>14</sup> En Abril de 2020, cuando el nuevo epicentro de la pandemia fue en los Estados Unidos, un equipo de investigadores de todo el mundo realizó un estudio sobre el uso comparativo de remdesivir en pacientes con COVID, encontrando una mejora clínica de 68% con dosis de 200 mg en la primera dosis y nueve días de 100 mg cada 24 horas.<sup>15</sup>

La cloroquina *in vitro* detiene la replicación del COVID-19.<sup>16</sup> Se están realizando ensayos clínicos seguros con cloroquina e hidroxicloroquina.<sup>16,17</sup>

## Medidas preventivas

1. El lavado constante de manos con agua y jabón o gel de alcohol.<sup>3</sup>
2. Una máscara facial de grado quirúrgico o un respirador N-95 o KF-94, un protector facial, guantes, uniforme protector y técnicas de colocación y extracción.<sup>1</sup>
3. Cuidado especial de todas las superficies expuestas, bastones, andadores, muletas y dispositivos protésicos.<sup>5</sup>
4. Si la definición operacional es positiva para un paciente asintomático, debe realizarse una prueba rápida; si es

positiva, se debe realizar una prueba de confirmación de RT-PCR<sup>8</sup> y RdRp de la confirmación del gen ORF1b.<sup>8</sup>

## Terapia inicial

1. La medicación anticoagulante heparina de bajo peso o rivaroxaban ha demostrado tener menos efectos secundarios y efectividad.<sup>10</sup>
2. La autocontención durante 15 días en el hogar esperando a que aparezcan los síntomas, si se presentan, la hospitalización está indicada.<sup>3</sup>
3. Prueba rápida de RT-PCR cuando hayan pasado 15 días.
4. 200 mg de coloroquina cada 24 horas durante 15 días en cuarentena.

## Pronóstico

1. La edad avanzada, la puntuación SOFA más alta y el dímero D elevado al ingreso fueron factores de riesgo de muerte de pacientes adultos con COVID-19.<sup>1</sup>
2. Los pacientes más jóvenes presentan mejor pronóstico<sup>7</sup> que los pacientes mayores.<sup>15</sup>
3. La morbilidad y la mortalidad son peores en pacientes mayores que padecen enfermedades crónicas.<sup>15</sup>
4. Las recaídas de COVID-19. Los pacientes necesitan seguimiento después de la primera exposición y presentación de la enfermedad.

## Discusión

Estos virus encapsulados en ARN afectan a los eritrocitos o proteínas<sup>6</sup> que conducen al daño de la hemoglobina,<sup>2,10</sup> esto también conduce a la coagulación intravascular y enfermedad microvascular,<sup>2,10</sup> daño alveolar de la enfermedad pulmonar y morbilidad multisistémica. Quizás el nombre SARS-CoV-2 debería reemplazarse por un nombre que describa mejor esta enfermedad. La capacidad del virus de adherirse al metal, plástico, madera, tela y diferentes superficies extiende su tasa de supervivencia en el entorno externo,<sup>15</sup> lo que lo hace más peligroso para los humanos y contagioso que muchos otros microbios.

La morbilidad multisistémica del virus conduce a la morbilidad pulmonar, hepática, renal e intestinal, los últimos tres órganos están relacionados con el 1,25-dihidroxcolecalciferol y el metabolismo del calcio, afectando el tejido óseo de formas aún no determinadas.<sup>15</sup>

La proteína de unión del SARS-CoV-2 a la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Los receptores, la mayor tasa de transmisión en pacientes con enfermedad hipertensiva<sup>2</sup> y daño microvascular, pueden ser una prueba de que la enfermedad hipertensiva idiopática afecta a individuos con mayor número de receptores de membrana celular ACE, haciéndolos más susceptibles a las hormonas del sistema renos, angiotensina, aldosterona y, por lo tanto, el origen de esta enfermedad y una de sus posibles etiologías.

Los organismos de membrana única y los microbios de membrana multicapa pueden formar biopelículas.<sup>5</sup> Es posible la unión de espacios de membrana a través de proteínas de membrana. Los organismos de biofilm de membrana mejoran su capacidad de sobrevivir en superficies, organismos y en el aire para una mejor supervivencia y transmisión.

Las biopelículas se estudian en gran medida en bacterias,<sup>8</sup> pero en virus no se han estudiado.<sup>6</sup> Las biopelículas pueden aparecer como reserva biológica de microorganismos en prótesis en pacientes con cirugía articular arthroplástica entre los insertos de metal y polietileno<sup>1,18</sup> en cirugía de columna, en el mecanismo de bloqueo de tornillos transpediculares y en los tornillos transpediculares<sup>1,18</sup> hay espacios muertos que pueden ser un entorno adecuado para el reservorio de biopelículas virales.<sup>5</sup> Se deben crear nuevas técnicas y técnicas de colocación quirúrgica para prevenir estos reservorios virales.

Hasta el día de hoy no hay pruebas de inmunoprotección residual para esta enfermedad y se ha descubierto que es posible una recaída, pero algunos pacientes recaen después de 15-44 días con COVID-19, SARS-CoV-2 presente en sus secreciones respiratorias, orina y heces.<sup>19</sup>

El enfoque de esta enfermedad debe tomarse como para cualquier enfermedad viral; COVID-19 es una enfermedad viral y, como tal, debe tratarse y estudiarse haciendo un recuento regular de células sanguíneas y el recuento de carga viral, por ejemplo, en pacientes con VIH esta medida se aplica y para los pacientes con COVID-19 también debería aplicarse.

El tratamiento debe diversificarse en diferentes fases para obtener mejores resultados clínicos, ya que la enfermedad parece tener sus fases clínicas y presentaciones.<sup>20</sup> En Septiembre de 2016, varios autores presentaron en sus conferencias de retrovirología el hallazgo de hebras de ARN, polimerasas y sus diferentes formas de establecerse. La infectividad, los peligros y el recuento viral para distintos pacientes pueden tener lugar con SARS-CoV-2.<sup>20</sup>

También existe la posibilidad de que estos virus puedan ser una quimera como resultado del uso de la tecnología espaciadora de ARN con la tecnología CRISPR-CAS que ha estado en investigación y uso en laboratorio desde Febrero de 2019,<sup>21</sup> la tecnología existe, pero no hay información sobre cómo y cuándo se aplicó esto; es posible formar ARN y manipulación genética utilizando esta tecnología en la biogénesis e interferencia de ARN, dentro de las bacterias, Cas9 puede realizar ingeniería genética.<sup>21</sup>

En lugar del origen zoonótico propuesto de los murciélagos y la afinidad ACE-ACE2, los receptores encontrados en hurones y gatos dejan la posibilidad de que los virus saltan entre especies, pero aún no hay pruebas absolutas de este fenómeno, sólo posibles antepasados virales.<sup>22</sup> Ambas teorías tienen literatura que respalda estas posibilidades.<sup>21,22</sup>

Se está evaluando la misma tecnología para el control de la cascada de citoquinas y la enfermedad mediante el uso de la terapia de células T del receptor de antígeno químérico<sup>23</sup> y tocilizumab, junto con la terapia de anticoagulación rem-

desvir, cloroquina<sup>23</sup> para el tratamiento intrahospitalario de esta enfermedad, pero la verdadera preocupación radica en la tan ansiada vacuna.<sup>24</sup>

Se ha sugerido el uso de anticuerpos monoclonales aprovechando la investigación realizada para el virus SARS-CoV-1 y aplicarlo al SARS-CoV-2, pero se necesita más investigación en el futuro para obtener un tratamiento específico para esta enfermedad y distribuirlo por todo el mundo.<sup>25</sup> La cura pronto estará disponible en un futuro cercano, ya que las noticias de Israel notifican que adquirieron un antígeno SARS-CoV-2 mediante su departamento de defensa.

## Conclusión

Además de las medidas ya populares del uso de cubrebocas, respirador N95 o de mayor índice de protección en todo momento, se recomienda vestimenta de protección, escafandras en quirófano así como el uso de doble par de guantes en actos quirúrgicos.

El SARS-CoV-2 es un virus infeccioso multisistémico, un virus de quimera de ARN con diferentes objetivos de órganos. Las medidas antisépticas para la autoprotección son fundamentales para prevenir la infección y la transmisión en un entorno público y hospitalario. Es necesario realizar pruebas en todos los casos. Para los pacientes hospitalizados, una tomografía computarizada es obligatoria agregando una prueba de PCR para la estadificación correcta de la enfermedad COVID-19. Al determinar la etapa de esta enfermedad, se decide si continúa o no la cirugía ortopédica y la cirugía de columna. La coagulopatía puede prevenirse utilizando la terapia de anticoagulación previa a cualquier cirugía, la compresión pulmonar en una posición ventral puede infligir más complicaciones al paciente de cirugía de columna vertebral, la supresión inmune puede no ser recomendable en todos los casos y un equipo multiespecializado debe cuidar al paciente durante su recuperación postoperatoria. En cuanto a la protección de múltiples sistemas y órganos hay nuevas terapias, pero se necesitan más estudios.

## Bibliografía

- Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1564-7. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- Han Y, Král P. Computational design of ACE2-Based peptide inhibitors of SARS-CoV-2. *ACS Nano.* 2020; 14(4): 5143-7. doi: 10.1021/acsnano.0c02857.
- World Health Organization; Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation. Report-1 21 January 2020; Available in: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4)
- Xiaoxia Lu, Liqiong Zhang, Hui Du, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Téllez DA, Gonzalez RL. COVID 19 in orthopedics; RG; Project: COVID-19. Research March 2020; doi: 10.13140/RG.2.2.24079.53925.

6. Holshue ML. First Case of 2019 Novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382: 929-36. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
7. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
8. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, et al. Guidelines for laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med.* 2020; 40(5): 351-60. doi: 10.3343/alm.2020.40.5.351.
9. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): E21. doi: <https://doi.org/10.1016/PII>.
10. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; doi: 10.1111/jth.14872.
11. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(7): 6049-57. doi: 10.1863/aging.103000.
12. Fisher D, Wilder-Smith A. The global community needs to swiftly ramp up the response to contain COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020, Available in: [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30679-6](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30679-6).
13. World Health Organization; Coronavirus disease 2019 (COVID-19); Situation Report 58; March 18, 2020; doi: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200318-sitrep-58-covid-19.pdf?sfvrsn=20876712\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200318-sitrep-58-covid-19.pdf?sfvrsn=20876712_2).
14. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020; 395(10229): P1054-62. Available in: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
15. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: e101. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
16. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020; 57: 279-83. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
17. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
18. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS.* 2017; 125(4): 353-64. doi: 10.1111/apm.12687.
19. Li Y, Hu Y, Yu Y, Zhang X, Li B, Wu J, et al. Positive result of Sars-CoV-2 in faeces and sputum from discharged patient with COVID-19 in Yiwu, China. *J Med Virol.* 2020; doi: 10.1002/jmv.25905.
20. Proceedings of the Frontiers of Retrovirology Conference 2016; Retrovirology. 2016; 13(Suppl 1): 68. Published online 2016; doi: 10.1186/s12977-016-0294-5.
21. Loureiro A, da Silva GJ; CRISPR-Cas: converting a bacterial defence mechanism into a state-of-the-art genetic manipulation tool; antibiotics (Basel). 2019; 8(1): 18. Published online 2019 Feb 28. doi: 10.3390/antibiotics8010018.
22. Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol.* 2020; 244: 108693. Published online 2020 Apr 14. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108693.
23. Bachanova V, Bishop MR. Chimeric antigen receptor T cell therapy during the COVID-19 Pandemic. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(7): 1239-46. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.04.008.
24. Dhama K, Sharun K. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* 2020; 1-7. Published online 2020 Mar 18. doi: 10.1080/21645515.2020.1735227.
25. Shamugaraj B, Siri Wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020; 38(1): 10-8. doi: 10.12932/AP-200220-0773.