

Pandemia por el SARS-CoV-2: aspectos biológicos, epidemiológicos y clínicos

José Ramón Vielma-Guevara

Universidad Nacional Experimental Sur del Lago
"Jesús María Semprúm"
orcid: 0000-0003-1231-6793
joravig2015@gmail.com
Venezuela

Juana del Carmen Villarreal-Andrade
Escuela Técnica Agropecuaria Robinsoniana
Nacional
orcid: 0000-0002-8335-751X
vjuana@yahoo.com
Venezuela

Luis Vicente Gutiérrez-Peña
Universidad Nacional Experimental Sur del
Lago "Jesús María Semprúm"
orcid: 0000-0002-3574-5059
gutierrezluis@ula.ve
Venezuela

Fecha de recepción: 22 - 06 - 2020 Fecha de aceptación: 21- 07- 2020

Resumen

El objetivo principal de este trabajo es describir los principales aspectos biológicos, epidemiológicos y clínicos, con especial énfasis en la fisiopatología, ocasionado por el SARS-CoV-2. El Coronavirus 2 del Síndrome Agudo Respiratorio Severo, es un orthocoronavirinae, del grupo IV, pertenecientes al género betacoronavirus, que causa la actual enfermedad pandémica definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2020), como COVID-19. Esta es considerada por los expertos mundiales como una infección viral

emergente. Su origen es veterinario y su transmisión zoonótica, a partir de virus que tienen como reservorios a murciélagos y como hospedador intermediario al pangolín, desde el cual se infiere que pudo adaptarse al ser humano, para transmitirse de persona a persona, mediante gotitas respiratorias y secreciones nasales contaminadas con partículas altamente infecciosas. No se descarta la transmisión fecal-oral. La enfermedad posee un periodo de incubación de 2 a 14 días (promedio: 5,2 días) y hasta ahora las medidas de prevención y control más eficientes son la cuarentena social obligatoria, el uso de tapabocas, la-

vado de manos con agua y jabón por al menos 20 segundos, o con productos en gel con alcohol al 70%, mantener una distancia mínima entre las personas de 2 metros. Lo aprendido de los otros dos betacoronavirus humanos relacionados, causantes de las epidemias previas: SARS-CoV en 2002-2003 y el MERS en 2012, permiten encarar de mejor forma la actual pandemia.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; pandemia; fisiopatología; infección viral

SARS-CoV-2 Pandemic. Biological, epidemiological, clinical aspects

Abstract

The main objective of this work is to describe the main biological, epidemiological and clinical aspects, with special emphasis on pathophysiology, caused by SARS-CoV-2. Coronavirus 2 of Severe Acute Respiratory Syndrome is a member of group IV orthocoronavirinae, belonging to the betacoronavirus genus, which causes the current pandemic disease defined by the World Health Organization as COVID-19. This is considered by world experts as an emerging viral infection. Its origin is vete-

rinary and its zoonotic transmission, from viruses that have bats as reservoirs to pangolin as an intermediate host, from which it is inferred that it could have adapted to the human being, transmitted from person to person by means of respiratory droplets, and highly infectious contaminated nasal secretions. Fecal-oral transmission is not ruled out. The disease has an incubation period of 2 to 14 days (5.2 days in mean), and until now the most efficient prevention and control measures are the obligatory social quarantine, the use of face masks, hand washing with soap and water for

at least 20 seconds, or with products in gel with 70% alcohol, keeping a minimum distance between people of 2 meters. What has been learned from the other two related human beta-coronaviruses that caused the previous epidemics: SARS-CoV in 2002-2003 and MERS in 2012, allow us to better face the current pandemic.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19; pandemic; pathophysiology; viral infection

Introducción

El objetivo del presente ensayo es describir los principales aspectos de la biología, epidemiología y los aspectos clínicos (con énfasis en la fisiopatología de la enfermedad), producto de la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 y de la enfermedad que produce COVID-19. Se fundamentó en una revisión de artículos publicados en las bases de datos: PubMed, Scielo y Google Académico.

Cuando se refiere al agente etiológico de la actual pandemia, el Coronavirus 2 del Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS-CoV-2) se le designa como “nuevo” coronavirus y se hace referencia particular al aislado de Wuhan, provincia de Hubei, en China continental a finales del año 2019. Sucede que, en un estudio realizado en 2013, se logró precisar al ancestro común más antiguo del betacoronavirus, el cual data de hace 1.000 años antes de Jesucristo, es decir, siempre ha estado con nosotros y seguirá acompañándonos por mucho tiempo más. Posiblemente este “antiguo” ancestro común del SARS-CoV-2 actual, fue originario de murciélagos y aves (Wertheim y col., 2013). Para el año 1937, se detectó coronavirus a partir de pollos, pero no fue hasta 1962, cuando Dorothy Hamre y John J. Procknow de la universidad de Chicago en los Estados Unidos de Norteamérica, lograron aislar coronavirus por error, porque lo que en realidad buscaron, era al más común agente del resfriado común, otro virus designado como rinovirus. Los virus necesitan células vivas para cultivarse y en este caso fueron utilizadas células de riñón humano. Las muestras

tomadas a estudiantes con resfriado en época de invierno, procedieron de las fosas nasales. El objetivo del experimento era observar el patrón inflamatorio característico del rinovirus, pero para sorpresa de los investigadores, el patrón era diferente al esperado. ¿Qué pudieron concluir? que el responsable del resfriado era un agente etiológico distinto, relacionado al tracto respiratorio y con la capacidad de transmitirse de humano a humano (Hamre y Procknow, 1966).

Para el año 1967, se logró otro importante hallazgo sobre los coronavirus, con la publicación del trabajo de Almeida y Tyrrell, en Londres, Inglaterra con las primeras micrografías electrónicas de tres virus no caracterizados hasta ese momento, dos de ellos similares a las partículas virales que causan la bronquitis infecciosa en pollos y el tercero morfológicamente relacionado a los virus de la gripe. La forma de corona de la partícula viral le dio al fin un nombre: coronavirus. En este periodo el grupo más afectado eran los niños (Almeida y Tyrrell, 1967).

Para adentrarnos un poco más en el extraordinario mundo de la virología y del SARS-Cov-2, recordemos algo fundamental: ¿qué es un virus? Un virus está constituido por uno de los dos tipos de ácidos nucleicos que existen: su genoma es ácido desoxirribonucleico (DNA) o ácido ribonucleico (RNA), un centro interno de naturaleza proteica, designado como core, una cubierta externa y en algunos casos, una envoltura, que les permite resistir las condiciones externas del medio ambiente. Otro aspecto interesante de los virus, es que no

están vivos como los seres humanos, plantas, bacterias, hongos, protozoarios o metazoarios. Se dice que no poseen sistemas enzimáticos completos y de allí deriva su estricta necesidad de una célula hospedadora, para poder replicarse y generar una nueva progenie viral, esto los hace intracelulares estrictos, y hasta este punto incipiente del trabajo, nada temibles para la especie dominante del planeta: los seres humanos.

Estos organismos únicos desde el punto de vista biológico, poseen la capacidad de adaptarse y ¿por qué no? de evolucionar, y éstas dos últimas características si son lógicamente inherentes a la vida, ¿cómo puede suceder esto? la respuesta estriba en la compleja interacción del virus con su célula hospedadora. Esta última genera un fenómeno llamado presión selectiva, en términos sencillos, la célula lo ataca con un arsenal de “guerra” único llamado sistema inmunológico, y por su parte, el virus hace lo único aparentemente idóneo, se defiende. Este interjuego, se conoce como interacción patógeno-hospedador, y puede ser visto en este sentido reduccionista, como una batalla. ¿Quién gana? si tenemos suerte nosotros los seres humanos, porque controlaremos la replicación viral tempranamente y sus consecuencias (efectos citopáticos, generados por el virus) y lo que más nos preocupa como sociedad, la enfermedad subyacente. Pero como en todo proceso, el que es atacado puede defenderse y ser eficaz y eficiente y poner el juego a su favor, generando cambios en su información genética (DNA o RNA) y replicarse, infectar más células sanas, dañar órganos y sistemas e incluso generar mortalidad. Bajo este segundo pa-

norama menos alentador al de los dos primeros párrafos de la introducción, el SARS-CoV-2 actual ha logrado infectar a más de 10.000.000 personas en todo el mundo, generando una mortalidad de un 2,3%, pérdidas económicas cuantiosas en los cinco continentes, un cambio en nuestro estilo de vida cotidiano, aulas escolares vacías, disminución del tránsito automotor y una cuarentena social obligatoria y voluntaria, con uso estricto de tapabocas, lavado de manos con agua y jabón, distanciamiento entre individuos y otras medidas adicionales, por el peligro que origina un pequeño y ultramicroscópico virus, que ha puesto a todos los países del mundo en jaque: desde las naciones más poderosas como Estados Unidos de Norteamérica y países de la Unión Europea, hasta las naciones en vías de desarrollo como la nuestra. Si algo puede resultar positivo de este panorama, es que le debemos a este coronavirus, las lecciones más básicas y mejor difundidas sobre la epidemiología, salud pública, medidas de contención, medidas de prevención, un nuevo e insospechado panorama de la geopolítica mundial y de la educación a distancia, y sobre todo la gran expectativa que, por “arte de magia”, aparezca una vacuna universal que todo lo resuelva o un medicamento que “cure a todos los enfermos”, para volver a nuestra cotidianidad. Si de algo estamos seguros los autores del presente manuscrito, es que la realidad no es tan simple de resolver.

Aspectos biológicos: El virus y su taxonomía.

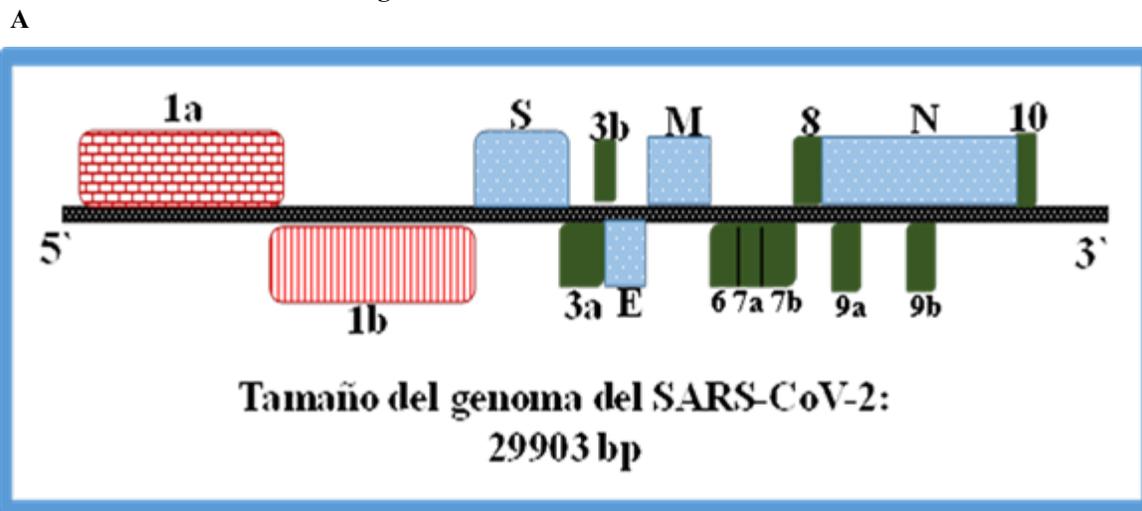
El SARS-CoV-2 posee un diámetro de 60-100 nanómetros (nm), pertene-

ce a una gran familia de virus que son genotípica y fenotípicamente diversos. La designación como SARS-CoV-2, fue asignada por el Comité Internacional sobre Taxonomía de Virus (ICTV) (Gorbalenya y col., 2020). Los coronavirus son virus con envoltura y poseen como material genético RNA de banda simple y polaridad positiva ((+) ssRNA). Esta polaridad es designada en base a los grupos fosfato libre en el sentido de 5' a 3', similar al del RNA mensajero maduro de la célula hospedadora humana, lo cual facilita la traducción de las proteínas virales.

Los coronavirus poseen de 8 a 10 marcos de lectura abiertos o ORFs por sus siglas en inglés (Figura 1), los ORFs 1a y 1b son traducidos hasta la poliproteína 1a (pp1a) y la poliproteína 1ab (pp1ab), las cuales son procesadas por proteasas virales para producir 16 proteínas no estructurales, que contienen una enzima crucial para la partícula viral completa (Figura 1b) la enzima RNA polimerasa RNA dependiente (RdRp). El RNA viral es replicado por esta RdRp generando 6 a 9 RNA mensajeros subgenómicos (sgmRNAs), lo cual permite la traducción de las proteínas estructurales y accesorias, aguas abajo de los ORFs. En términos generales el proceso de transcripción del genoma viral se considera como un proceso continuo y discontinuo al mismo tiempo (Sola y col., 2015). Las proteínas de la espícula, envoltura, membrana viral y proteínas de la nucleocápside son traducidas igualmente a partir de los sgmRNAs (Fehr y Perlman, 2015).

Figura 1 (a y b). Representación esquemática del genotipo y fenotipo del SARS-CoV-2, agente causal de la actual enfermedad COVID-19

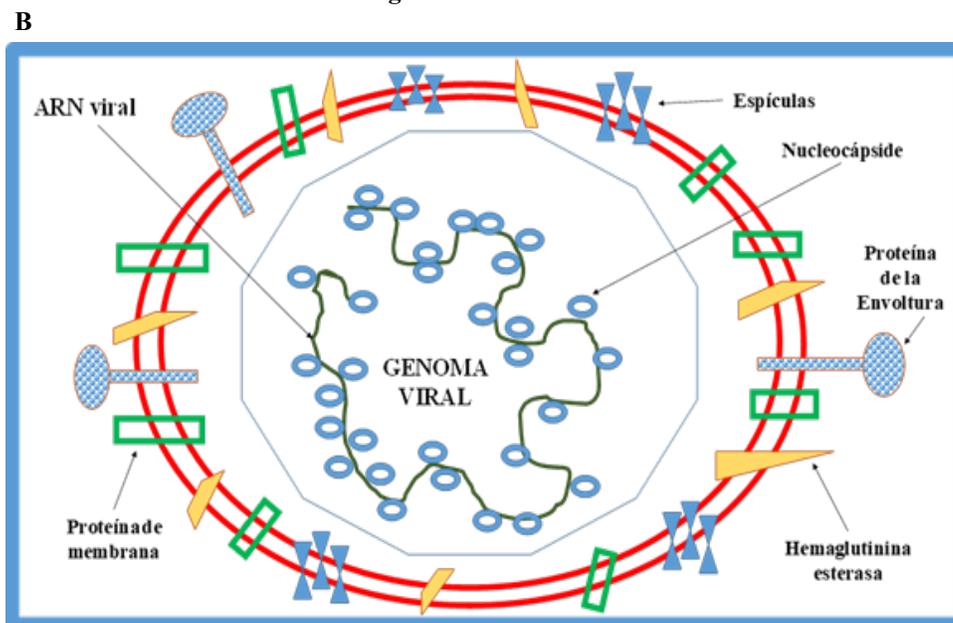
Figura 1a. Genoma del betacoronavirus



Fuente: Tomado y modificado de Jin y col., 2020.

Se sugiere observar en detalle la Figura 1 y que pueda recordar la diferencia entre dos términos básicos importantes: genotipo (Figura 1a) y fenotipo (Figura 1b).

Figura 1b. Partícula viral



Fuente: Tomado y modificado de Jin y col., 2020.

Esta distinción puede parecer trivial e innecesaria para un lector especializado. No obstante, observamos con preocupación el uso del término “genotipos virulentos” para referirnos al aislado o cepa que actualmente causa el brote epidémico más importante del país: el correspondiente al mercado de “Las Pulgas” de la ciudad de Maracaibo, estado Zulia.

Al respecto consideramos idóneo referirnos al fenotipo, es decir, a la expresión observable y tangible del genoma, es decir, el RNA genómico es transcrito por la RdRp del virus hasta sgRNAs para la traducción hasta proteínas, como por ejemplo la de la espícula, una estructura trimérica, considerada como factor de virulencia. Es tal la importancia de la proteína de la espícula viral, que se considera el principal inmunógeno, es decir, el blanco favorito de nuestra respuesta inmune. Pero el concepto no queda allí, la compleja

interacción patógeno-hospedador y el cómo el patógeno evade el arsenal inmunológico o logra modular (controlar) dicha respuesta protectora, generando una “tormenta” de unas moléculas únicas llamadas citocinas, lo cual exacerba los signos y síntomas clínicos en algunos pacientes, y pueden en el peor de los escenarios, conducirlos a la muerte.

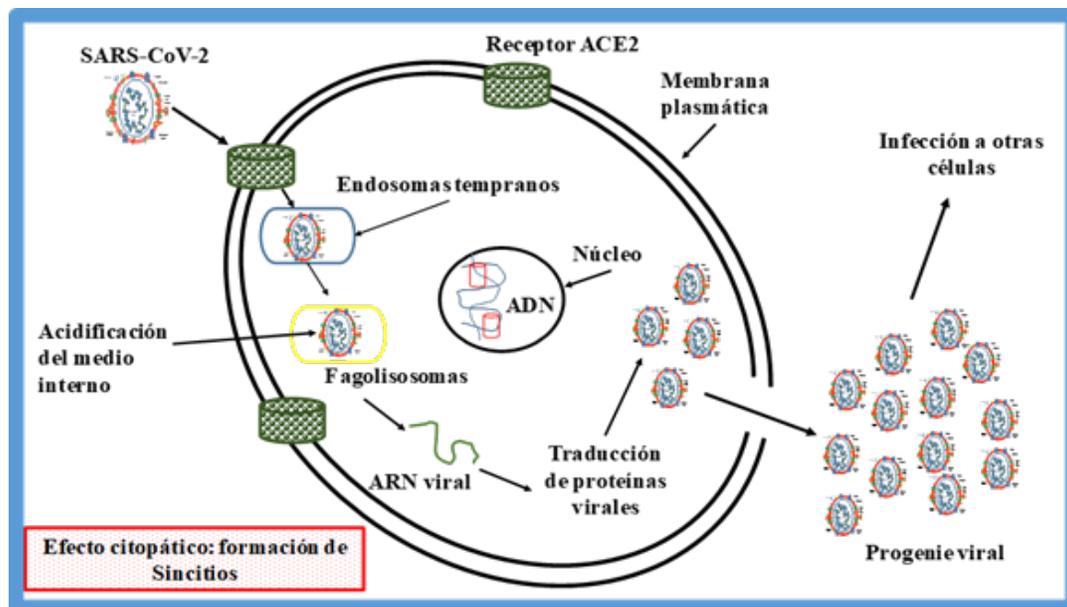
Un excelente ejemplo de lo anteriormente descrito, lo ofrece el trabajo de la Dra. María del Carmen Araque de la Universidad de Los Andes (ULA) de la ciudad de Mérida, con respecto al fenotipo hipermucoviscoso de aislados de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta, claro está, esta no es un virus, es un patógeno bacteriano de importancia nosocomial y Gram negativo, pero sirve para explicitar nuestra observación (Varela y col., 2019).

La clasificación taxonómica actual de los coronavirus es la siguiente: dominio

acytota, grupo IV, reino riboviria, filo y clase incertae sedis, orden nidovirales, suborden cornidovirineae, familia coronaviridae, subfamilia orthocoronavirinae, géneros: α , β , γ y δ -coronavirus. Las tres últimas categorías taxonómicas son las más empleadas en la literatura científica mundial (Shanmugaraj y col., 2020).

El tamaño del genoma viral es de 27-32 Kb (kilobases), el cual posee los genes codificantes para proteínas tanto estructurales como no estructurales. Las proteínas estructurales juegan un papel muy importante en el ingreso del virus a la célula y en todo lo relacionado al ciclo de replicación viral dentro del hospedador (Figura 2). Estas incluyen: proteínas de membrana (M), de la envoltura o cubierta más externa (E), proteínas de la nucleocápside (N) de simetría helicoidal y las proteínas de la espícula (S), por las siglas en idioma inglés (Masters, 2006; Li, 2016).

Figura 2. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2



Fuente: Tomado y modificado de Jin y col., 2020.

Los análisis filogenéticos demuestran que el SARS-CoV-2 es un nuevo miembro de la familia coronaviridae, pero distinto del SARS-CoV (aproximadamente un 79% de identidad) y del MERS-CoV (aproximadamente un 50% de identidad) (Lu y col., 2020 a; Zhai y col., 2020; Zhu y col., 2020). Un aspecto notoriamente interesante del SARS-CoV-2, es que comparte la mayor similitud genética del 96,3% con el coronavirus de murciélago designado RaTG13, el virus fue obtenido a partir de un murciélago de Yunnan durante el año 2013; no obstante, estos animales no son la fuente inmediata del SARS-CoV-2 (Paraskevis y col., 2020). Estos aspectos de los reservorios naturales y de los hospedadores intermediarios permanecen por ser elucidados. Pensamos en los murciélagos como reservorios y en el pangolín como hospedador intermediario, a falta de la información científica definitiva.

Ciclo de replicación viral

La infección por los betacoronavirus se inicia con la interacción del dominio de unión al receptor (RBD), localizado en la proteína S del virus y el reconocimiento del receptor ubicado en la membrana de la célula hospedadora, como lo es el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) para el SARS-CoV y la peptidasa 4 dipeptidilo (DPP4) para el MERS-CoV. El SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor del SARS-CoV, es decir, su ingreso se produce por la interacción de la estructura trimérica de la proteína de la espícula con el receptor ACE2, el cual es expresado en un amplio rango de células en órganos como el pulmón, hígado, riñón,

tracto gastrointestinal, corazón, entre otros (Raj y col., 2013).

En la Figura 2 se ilustran los diferentes pasos del ciclo de replicación del SARS-CoV-2, para generar una nueva progenie viral idéntica a las partículas que le dieron origen. Como la puerta de entrada del virus es el tracto respiratorio superior e inferior, son las células que expresan el receptor ACE2 en esta área del cuerpo humano, las primeras donde ocurren ciclos de replicación viral activos al inicio de la infección. La proteína S presente sobre la membrana viral, juega no solo un papel fundamental para el ingreso del virus a las células hospedadoras, sino también, son el principal componente antigénico responsable de la inducción de una respuesta inmune por parte del ser humano (Du y col., 2017).

El motivo de unión a receptor, localizado en el dominio RBD, de la subunidad S1 de la proteína de la espícula, interactúa con el receptor celular y media el anclaje del virus a las células hospedadoras (Song, 2019). Una vez que ocurre este reconocimiento virus-receptor, la membrana plasmática de la célula hospedadora se pliega y engloba la partícula viral, seguidamente en otra estructura rodeada por un doble juego de membranas lipídicas, conocida como endosomas tempranos, el virus es transportado para su posterior fusión con otra estructura celular, rodeada también por dobles membranas, llamada lisosomas, permiten la formación de los fagolisosomas, con importantes cambios bioquímicos, que incluyen una disminución del pH acidificando este medio interno y la incorporación de

glucosa. La idea de formar endosomas tardíos, es la de destruir las partículas virales, no obstante, esto no ocurre, y el material genético viral, el RNA de banda sencilla y polaridad positiva 5' - 3', es liberado hasta el citosol celular, un amplio espacio con un pH más cercano a la neutralidad, no tan agresivo como el pH ácido dentro de los fagolisosomas (Murray y col., 2012).

El genoma del coronavirus posee una estructura contentiva de grupos metilo ubicada en el extremo 5' fosfato, y hacia el otro extremo de la estructura nucleotídica, consta de una cola poliadenilada (poly A) en el extremo 3' fosfato, lo cual es sorprendente, porque desde el punto de vista biológico, emularía al RNA mensajero del hospedador. Este interesante aspecto, y la presencia y acción de la RdRp, le permite al genoma viral transcribirse y posteriormente adherirse a los ribosomas eucariotas 80S del hospedador, para su propia traducción. La replicasa es la primera proteína viral que es sintetizada, puesto que una vez que el gen que codifica la replicasa es traducido, el proceso se detiene por un codón de parada. Dicho proceso corresponde a una transcripción anidada. Una proteína del SARS-CoV-2 no estructural, proporciona una fidelidad extra para la replicación viral, ya que confiere una función de corrección/edición de pruebas. El genoma de RNA se replica y se forma una larga poliproteína, donde todos los productos están unidos. Los betacoronavirus tienen otra proteína no estructural (con actividad proteasa) que es capaz de separar las proteínas de la cadena.

Esta es una forma de economía para

el virus (y de ahorro energético), lo que le permite codificar el mayor número de genes con un número pequeño de nucleótidos. Cuando la cantidad de viriones formados es alta, ocurre la lisis celular, por ruptura de la membrana plasmática de la célula hospedadora, lo cual libera la nueva progenie viral, presta a infectar nuevas células vecinas. Como consecuencia de la replicación viral se produce el denominado efecto citopático, característico de cada grupo de virus, es decir, un sello o una huella del paso de los virus por la célula hospedadora, donde al interferir y secuestrar la maquinaria celular, genera un impacto, dañando las macromoléculas de las células. En el caso del SARS-CoV-2, se produce la formación de Sincitios celulares, acúmulos de células dañadas y de células vecinas en un área particular de los órganos blancos o dianas, con replicación viral activa.

Aspecto Epidemiológico

Existen tres términos importantes que debemos definir antes de esbozar de forma sucinta la epidemiología: epidemia, endemia y pandemia. Iniciemos por epidemia, epi, significa lo que cae sobre una población; es decir, cuando una enfermedad infecciosa se presenta en un área geográfica limitada (un pueblo, una ciudad), en un número de casos mayor al esperado, estamos frente a una epidemia. Esta puede tener una modalidad más limitada en términos de extensión, denominada brote epidémico, esto ocurre cuando por ejemplo en una guardería, se registran un número superior o inusitado de casos de infección por *Giardia duodenalis*, agente etiológico de giardiosis, en los niños. Algunos de

los cuales presentaran síntomas, otros no, pero al realizar diagnóstico, podemos referirlo como infección por este patógeno. En segundo lugar, cuando una enfermedad se mantiene constante en el tiempo, en un área geográfica definida y con un número de casos igualmente constantes, estaríamos frente a una endemia. Por ejemplo, en poblaciones rurales del estado Barinas, pudimos determinar un 4,09% de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en muestras de suero de 2259 habitantes de más de 16 comunidades rurales, mediante ELISA, Western blot y MABA, en el año 2005, es decir, la enfermedad de Chagas es endémica en el estado Barinas (Vielma y Concepción, 2005).

Finalmente, cuando la enfermedad infecciosa se expande por un gran número de países (extensa área geográfica), con un número de casos elevados, estaríamos frente a una pandemia, como la actual COVID-19. Existen controversias, por la necesidad de incluir los aspectos de severidad de la enfermedad, dentro del concepto de pandemia. Sin embargo, SARS-CoV y MERS-CoV presentaron una mayor tasa de mortalidad que SARS-CoV-2 y fueron catalogadas como epidemias; el criterio crucial entonces fue la expansión a prácticamente todos los países del mundo del SARS-CoV-2, lo que dictó la pauta para que la WHO declarara pandemia por la COVID-19, donde el número actual de contagiados ya supera los 10.000.000 de individuos.

Definición de casos

Las autoridades internacionales recomiendan investigar la infección por SARS-CoV-2, en aquellos casos que cumplan al menos un criterio clínico y un criterio epidemiológico, que se mencionan a continuación:

- Criterios epidemiológicos. Para finales de diciembre de 2019 y el inicio del año 2020, cualquier persona con historia de viajes a la provincia de Hubei, China, en los 14 días previos a la aparición de síntomas sugestivos de la enfermedad (WHO, 2020). Hoy día, al 25 de junio de 2020, la situación ha cambiado drásticamente. Por ejemplo, en el estado Zulia, República Bolivariana de Venezuela, cualquier persona que haya entrado en contacto estrecho (menos de 2 metros) de un caso confirmado o un caso probable, cercano o relacionado al mercado de “Las Pulgas”, debe ser evaluado con prueba rápida serológica, ya que este se considera el epicentro de la pandemia nacional, por ser el foco, a partir del cual se han producido la mayor cantidad de casos de transmisión comunitaria en el país.

- Cualquier persona que, en los 14 días previos a la aparición de sus síntomas, haya estado en contacto estrecho con un caso probable o confirmado, sin importar procedencia (WHO, 2020).

- Criterios clínicos. Cualquier persona con síntomas clínicos compatibles con una infección respiratoria aguda, de cualquier gravedad, que presente fiebre, y alguno de los siguientes síntomas: disnea, tos o malestar general (WHO, 2020).

• Criterios de laboratorio. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) de barrido (screening), con resultado positivo y PCR de confirmación, en un gen alternativo al de barrido, también positivo (WHO, 2020 a; WHO b).

La situación de la COVID-19 en Colombia y su impacto sobre Venezuela

González-Jaramillo y col., (2020) indicó sobre proyecciones del impacto de la pandemia COVID-19 en la población colombiana, basándose en los 93 casos reportados al 18 de marzo, y aplicando programas de predicción epidemiológicos, sostienen que: “si no se aplicase ninguna medida de mitigación, para el 18 de abril de 2020, el país hubiese tenido un total de **613.037 casos**”. Medidas de mitigación que reduzcan el número de reproducción básico o R_0 en un 10%, generan una reducción del 50% del número de casos. Sin embargo, a pesar de reducirse los casos a la mitad, todavía habría un déficit en el número de camas requeridas y sólo uno de cada dos pacientes tendría acceso a dicho curso.

La cifra de infectados hoy día en la hermana república de Colombia es dramática, y lleva a este país a ocupar el lugar 21 del mundo, por el total de infectados. Pero existe un problema latente para Venezuela, a la luz de esta realidad. Debido a la diáspora de los últimos años, los venezolanos que emigraron hasta Colombia, en busca de trabajo y mejores condiciones de vida, han conseguido en la pandemia COVID-19 y lo difícil del acceso a los servicios de atención a la salud en la hermana

república, la decisión de retornar a Venezuela. Pero este regreso no ocurre de manera legal u organizada, bandas criminales sacan provecho de la necesidad de estos seres humanos, para pasarlos por trochas, sin respetar las medidas que ha implementado el gobierno de la República Bolivariana de Venezuela, a través del presidente Nicolás Maduro Moros, de estricta vigilancia a nuestros connacionales, que ahora inmigran a su propio país (una paradoja más de la COVID-19).

En Venezuela el reporte diario de la transmisión comunitaria, casos de defunciones, casos importados de Brasil, Colombia, Perú, Chile, Ecuador, entre otros, es dado a diario por cadena nacional de radio y televisión, a través de la Vicepresidenta Ejecutiva Delcy Rodríguez, el ministro Jorge Rodríguez, Vicepresidente de Comunicación, Cultura y Turismo, como voceros principales de una comisión de trabajo permanente, donde se ha reportado un total 4.779 personas infectadas por SARS-CoV-2, hasta el día 26 de junio de 2020. De igual manera, se ha destacado, que nuestro país registra el mayor número de pruebas de diagnóstico realizadas por millón de habitantes.

Aspectos Clínicos

A partir del 8 de diciembre de 2019, los casos de una enfermedad severa, reportados en primera instancia en Wuhan (cercana a Shanghái), provincia de Hubei en China, llamaron la atención. Los pacientes presentaron neumonía y muerte. Desde China continental, la enfermedad rápidamente amplió sus fronteras y se esparció por los cinco conti-

nentes y hasta el día veinte de junio de 2020, había logrado infectar a más de 8.900.000 personas en solo 6 meses. La Organización Mundial de la Salud (WHO) anunció el nombre oficial como “enfermedad por el coronavirus 2019” COVID-19 (Ahn y col., 2019).

El periodo de incubación promedio desde la infección por el virus, hasta la aparición de los primeros signos y síntomas en los pacientes es en términos promedios de 5,2 días (con un intervalo de confianza del 95% CI = 4,1-7,0, y con un percentil 95 de la distribución, a los 12,5 días) (Li y col., 2020). Un estudio posterior realizado tomando en consideración la historia de los viajes y la sintomatología de 88 casos confirmados, mostraron un periodo de incubación promedio muy similar de 6,4 días (95% CI: 5,6-7,7 (Backer y col., 2020).

La mayoría de expertos refieren el periodo de incubación entre 2 a 14 días. Los pacientes suelen presentar: fiebre, fatiga, tos no productiva, mialgias, diarrea, disnea (dificultad para respirar), dolor de tórax, neumonía (neumonía bilateral con fibrosis en algunos casos complicados). Las complicaciones más comunes en algunos casos pueden incluir: insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo respiratorio, sepsis, fallo cardiaco, insuficiencia renal, complicaciones neurológicas, hepáticas, gastrointestinales (falla de múltiples órganos) y la muerte en el 2,3% de los infectados. Es importante señalar que las comorbilidades suelen agravar los casos de COVID-19, e incluyen: asma, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades alérgicas, cáncer, entre otros.

Para ilustrar esta última observación, el Centro Chino para la Prevención y Control de Enfermedades, mostró un incremento de la mortalidad en pacientes infectados con el SARS-CoV-2 + diabetes mellitus, en comparación a aquellos que solo presentaron infección por el SARS-CoV-2. En un total de 72.314 casos de COVID-19, existió una mortalidad general del 2,3% si solo presentaron el virus y este valor ascendió al 7,3% si existía como comorbilidad la diabetes mellitus (Wu y McGoogan, 2020).

Jin (col., 2020) refiere el espectro de la infección de la siguiente manera: COVID-19 ha sido definida como una enfermedad infecciosa de curso autolimitado, y la mayoría de los casos con pacientes que presentan síntomas moderados, pueden recuperarse en el curso de una a dos semanas.

Esta información es muy importante, porque la buena noticia para nuestros connacionales es el hecho que, con el esfuerzo de todos y el apego estricto a las normas de contención y protección, podremos salir adelante. El trabajo de Jin y col., (2020) propone cinco escenarios distintos para el espectro clínico derivado de la infección con SARS-CoV-2: personas infectadas asintomáticas (1,2%), síntomas leves a moderados (80,9%), casos severos (13,8%), casos críticos (4,7%), y muertes (2,3% del total de todos los casos). En observaciones clínicas posteriores, se ha indicado que, en el grupo de niños mayores a 10 años de edad, el porcentaje de asintomáticos asciende hasta el 15,8% (Lu y col., 2020 b).

En un estudio clínico realizado en China, con los 41 pacientes iniciales, se pudo establecer que los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (98%), tos (76%), y mialgia o fatiga (44%). Entre los síntomas menos frecuentes pudo encontrarse un 28% con producción de esputo, 8% presentaron dolor de cabeza, 5% de los pacientes presentaron hemoptisis y la diarrea estuvo presente, en solo un 3% de los infectados. La disnea se presentó en la mitad de todos los casos. El número de reproducción básico (R0) fue de 2,2 (IC 95%: 1,4-3,9). Este último valor indica que cada persona infectada, puede a su vez infectar a 2,2 personas más (Huang y col., 2020).

La infección es más común en hombres que en mujeres, y los niños y el grupo de los adultos mayores, se consideran más vulnerables. Los síntomas de COVID-19 son más severos en el grupo de adultos mayores a 65 años con comorbilidades, mientras que las enfermedades alérgicas, asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se consideran factores de riesgo (Yan y col., 2020; Zhang y col., 2020 a).

Aun cuando una fracción de los pacientes con COVID-19 permanecen asintomáticos u oligosintomáticos, otros presentan síntomas de leves a moderados y un 5-10% de los casos son severos y pueden comprometer la vida de los pacientes, generando una urgencia lógica por drogas efectivas. Sin embargo, otros autores señalan que los casos severos pueden representar hasta un 15% del total de los infectados (Wu y McGoogan, 2020). El manejo de estos pacientes se centra principalmente

en proveer medidas de soporte: oxigenación, ventilación y manejo de fluidos.

La combinación de tratamientos con bajas dosis de corticosteroides sistémicos y antivirales, y el uso de atomizadores para la inhalación de interferón, han sido particularmente útiles en el manejo de los pacientes críticos, que incluso requieren el ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) (Liu y col., 2020).

En Venezuela y otras partes del mundo se ha utilizado con éxito en pacientes con enfermedad pulmonar severa, la dexametasona, con una reducción significativa de la mortalidad en este grupo particular de pacientes. Pero lo que es realmente importante aclarar, es que esta droga no es un antiviral con efectividad comprobada frente al SARS-CoV-2 y que pueda “curar” de forma “mágica” a todos los infectados. La dexametasona forma parte de las drogas útiles que se tienen bajo uso para aquellos pacientes graves, que incluso requieren de ventilación asistida o de procedimientos como intubación. Al respecto la WHO es optimista en su uso en los pacientes antes referidos.

En países como Turquía, algunos de las drogas disponibles, con fines de tratamiento para la COVID-19 incluyen: Cloroquina, Hidroxicloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Favipiravir y Remdesivir (los últimos cuatro son antivirales). La lista incluye opciones adicionales como la Nitaxozanida e Ivermectina, pero hasta ahora no existe un tratamiento aprobado por la WHO, y este organismo ha sido enfático a través de sus voceros en excluir el uso de la Cloroquina e Hidroxicloroquina para el trata-

miento de pacientes con la COVID-19. En este sentido, el objetivo principal en el manejo clínico del paciente en la actual pandemia se centra en mejorar los síntomas clínicos y dar las medidas de soporte antes descritas (Şimşek Yavuz y Ünal, 2020).

Otro dato concreto obtenido desde el inicio de la pandemia es que el 25,9% de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 requieren admisión en la UCI y 20,1% desarrollan el síndrome de distrés respiratorio agudo (Lai y col., 2020).

Fisiopatología de la COVID-19

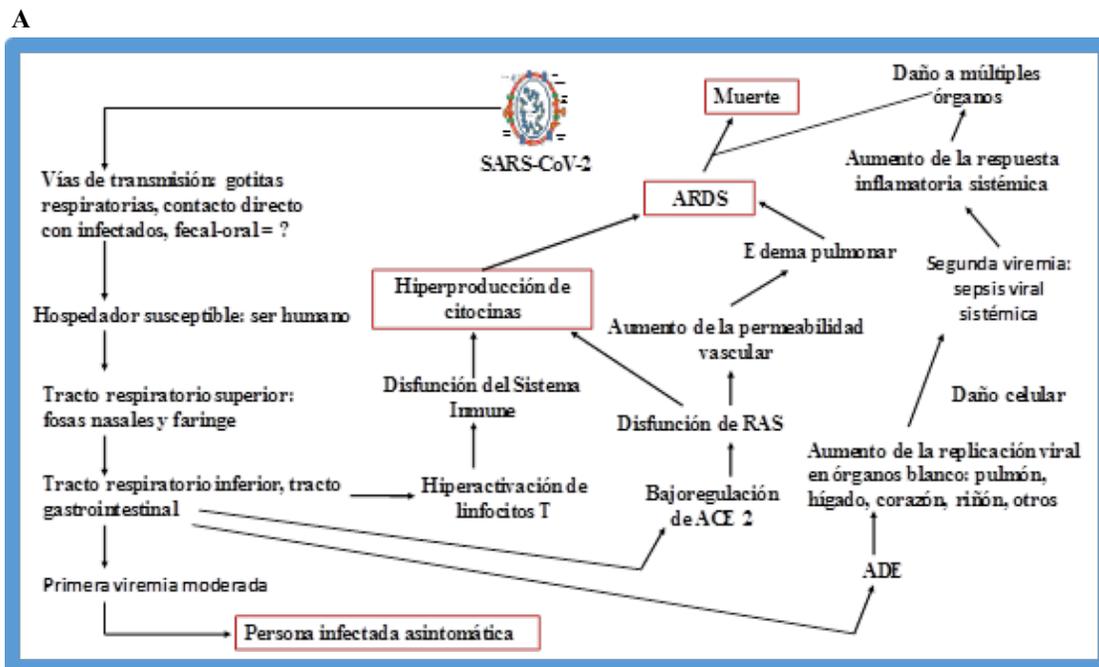
La Figura 3a y 3b presentan en forma esquemática la compleja interacción patógeno-hospedador, esbozaremos los principales mecanismos conocidos y otros propuestos para explicar la génesis del daño tisular, la inflamación, primera y segunda viremias, sepsis y otras complicaciones, hasta generarse el más temido de los resultados en un paciente, la muerte. Para hacer más didáctica esta sección, hemos seleccionado dos modelos propuestos por expertos, en la Figura 3a describimos el esquema de Jin (y col., 2020) y la Figura 3b describe el modelo de Zhang (y col., 2020 b). Es importante aclarar que no son modelos contrapuestos, más bien complementarios, pero las inferencias y la aplicabilidad de los conocimientos derivados de sus respectivos análisis, son muy interesantes.

En la Figura 3a. el SARS-CoV-2 es transmitido principalmente por las gotitas respiratorias, contacto directo per-

sona infectada a persona clínicamente sana, y se sugiere la ruta fecal-oral. La replicación viral inicial se infiere que ocurre en las células epiteliales del tracto respiratorio superior (cavidad nasal y faringe), con una posterior multiplicación (Figura 2) en las células de las mucosas del tracto respiratorio inferior y del tracto gastrointestinal, generando una viremia. Muy pocas infecciones son controladas por la respuesta inmune en este momento, y por regla general los pacientes permanecen asintomáticos. Algunos pacientes, sin embargo, exhiben síntomas no respiratorios, como: hígado agudo y fallo cardíaco, fallo renal, diarrea, lo cual implica el compromiso de múltiples órganos (Chen y col., 2020; Guan y col., 2020).

Figura 3. (a y b) . Mecanismos fisiopatológicos propuestos para la infección por SARS-CoV-2 y COVID-19.

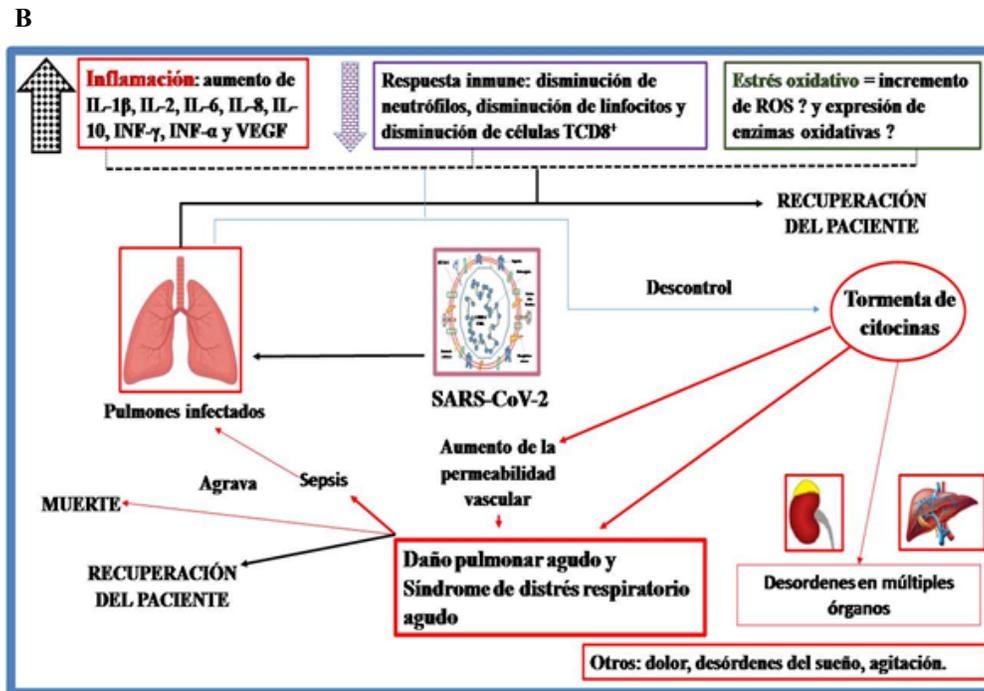
Figura 3a. Modelo propuesto por Jin y col., (2020)



Fuente: por Jin y col., (2020)

- ADE = aumento dependiente de los anticuerpos
- ACE2 = receptor 2 de la Enzima Convertidora de Angiotensina
- RAS = Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
- ARDS = Síndrome de distrés respiratorio agudo
- ROS = Especies Reactivas de Oxígeno.

Figura 3b. Modelo propuesto por Zhang y col., 2020.



Fuente: por Zhang y col., (2020)

- ADE = aumento dependiente de los anticuerpos
- ACE2 = receptor 2 de la Enzima Convertidora de Angiotensina
- RAS = Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
- ARDS = Síndrome de distrés respiratorio agudo
- ROS = Especies Reactivas de Oxígeno.

El receptor o puerta de entrada del SARS-CoV-2 a las células hospedadoras es ACE2, el cual es expresado en gran cantidad en las células de la mucosa nasal, bronquios, pulmón, corazón, esófago, riñón, estómago, íleon, entre otros, siendo estos los órganos diana o blancos de la replicación del SARS-CoV-2 (Zou y col., 2020). De igual forma ha sido propuesta con evidencia experimental, el compromiso de la función reproductiva en varones, por el potencial patogénico de este virus en el tejido testicular (Fan y col., 2020).

Hallazgos patológicos. En el primer reporte sobre hallazgos histopatológicos de un paciente con COVID-19 severo, se evidenció daño alveolar difuso bilateral pulmonar, con exudado fibromixóide celular. El pulmón derecho mostró descamación evidente de neumocitos y formación de membrana hialina, todos estos hallazgos corresponden al síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS). En el pulmón izquierdo, hubo edema pulmonar con formación de membrana hialina, sugestivo de una fase temprana del ARDS. El infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial, con predominio de linfocitos, pudo observarse en ambos pulmones. Las células sincitiales multinucleadas con neumocitos alargados atípicos, caracterizadas por núcleos aumentados de tamaño, citoplasma granular anfifílico y nucléolos prominentes, fueron identificados en los espacios intra-alveolares, indicando cambios similares o consistentes al efecto citopático del SARS-CoV-2. La esteatosis microvascular moderada y lobular media, y la actividad portal fueron observados en especímenes de biopsias hepáticas. Es-

tos últimos hallazgos citados, podrían corresponder al uso de drogas o al efecto de la infección viral. En contraposición, a todo lo anteriormente descrito, solo un escaso infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial fue encontrado en el tejido cardíaco, lo cual podría indicar que el virus no es el responsable directo del compromiso cardíaco (Xu y col., 2020).

En esta parte de la revisión, el lector podrá pensar: ¿Cuáles son las implicaciones de todas estas explicaciones tan técnicas? Hemos llegado a una de las secciones más importantes de todo el trabajo, porque al fin nos enteramos a través del relato de los mejores expertos mundiales del tema sobre ¿cómo? daña el virus nuestro cuerpo, ¿cuáles son los mecanismos particulares? y debemos ahora, ser particularmente cuidadosos como autores, para **decodificar** toda esta cantidad de información y hacerla entender en términos sencillos. Estamos frente a una respuesta inflamatoria que ha desencadenado el patógeno protagonista de estas líneas, es decir, nuestra respuesta innata, no específica, para limitar el progreso de la infección, ¿En qué consiste? en una vasodilatación localizada en el sitio de la replicación viral activa, los neumocitos, dicho proceso vascular arrastra células como segmentados neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos, basófilos y de agua, procedente de nuestra sangre en el torrente circulatorio, esto lleva a edema o hinchazón por la acumulación de líquido, aumento de la temperatura y enrojecimiento (rubor) y dolor por el compromiso de las fibras nerviosas que se localizan en la zona de daño tisular que consideramos primaria: los pulmo-

nes. Como consecuencia de este mecanismo innato, se produce **neumonía**, pero mientras tanto: ¿Qué hace el virus? continúa replicándose y generando más progenie viral y hasta ahora lo único en lo que podemos incriminarlo es en dejar su huella, el denominado efecto citopático directo, la formación de sincitios, que le es característica, pero no exclusiva de este. Quiere decir entonces, que el verdadero daño lo hacemos nosotros mismos los seres humanos, con nuestro mecanismo de defensa, que se vuelve “loco” en nuestra contra, claro está, en casos graves solamente, porque la mayoría de las personas terminarán con la batalla “ganada” o con “el triunfo” frente al virus, y con éxito en dos semanas resolverán la infección, y mejor aún tendrán anticuerpos anti-SARS-CoV-2 neutralizantes y con elevados títulos y nos protegerán, aun cuando sea de forma cruzada (por carambola) frente a futuros betacoronavirus, causantes de futuras epidemias, que es perfectamente plausible en este futuro hipotético, y otra de las características cardinales de la rama adaptativa del sistema inmunológico, se generan anticuerpos con un exquisito grado de afinidad frente a los epitopos del SARS-CoV-2 y además con memoria.

Pero las implicaciones directas de esta subsección de hallazgos patológicos no terminan aquí, quiero recordar ahora la parte introductoria del artículo, cuando referimos al trabajo pionero de Hamre y Procknow (1966), cuando buscando rinovirus, consiguieron un “inocente” coronavirus con un patrón inflamatorio disímil al del rinovirus, lo de “inocente” es para recordar que solo causaba resfriado común y los niños llevaban

la peor parte, esta característica todavía la comparten; pero más impresionante aún, la inflamación del SARS-CoV-2, también difiere de los hallazgos histopatológicos que se encontraron en pacientes infectados con sus dos “primos hermanos” más cercanos: el SARS-CoV y MERS-CoV. La diferencia no estriba solamente en que este actual virus causante de la COVID-19 es más exitoso en el mecanismo de su transmisión, y tiene una menor tasa de mortalidad, en comparación a los dos betacoronavirus más estrechamente vinculados, ahora se suma un patrón inflamatorio diferente y esperamos hasta llegar a vacunas, para hacer referencia a otra característica que seguramente limitará la obtención de un mecanismo preventivo, que en teoría detendría el avance de la infección: su capacidad intrínseca de mutación, recordemos que solo por “mala suerte” estamos enfrentando a un virus RNA, que le encanta “cambiar” y “ser diferente”.

Por último, hay otra inferencia muy importante. En Venezuela contamos con un servicio de atención a la salud pública disperso en todo nuestro territorio nacional y reforzado por los módulos de Barrio Adentro, Centros de Diagnóstico Integral (CDI) y toda la amplia red de dispensarios públicos, ambulatorios rurales, urbanos y finalmente los grandes hospitales, pero tenemos una fuerte vulnerabilidad y es el número reducido de hospitales que cuentan con Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y los servicios de ventilación asistida, pero ¿por qué? hablamos de vulnerabilidad, porque estamos en un sistema de cuarentena social obligatoria, y el actual sistema 7x7, con fuertes restric-

ciones de tránsito vehicular en aquellos municipios y parroquias con mayor transmisión activa, como por ejemplo, la ciudad de Maracaibo y su foco en el mercado de “Las Pulgas”, ¿qué sucedería en el caso de un paciente con una insuficiencia pulmonar severa (muy complicado) que vive en una comunidad rural? y que necesita un hospital muy bien dotado: con UCI, infectólogos expertos, médicos internistas, equipos para ventilación mecánica, equipos para procedimientos de intubación, las máscaras especiales que debe utilizar el personal médico para este tipo de intervenciones, no son de tela sencilla, como las que utilizamos nosotros día a día, las batas y guantes son especiales y existen protocolos detallados en cada centro de atención a la salud, que son respetados a cabalidad. Es decir, para este grupo de pacientes severamente comprometidos y cuya vida está en riesgo, la situación es todavía más delicada. Pero el lector dirá: ¿No son muchos casos? La mala noticia para todos los venezolanos, lo serán en un futuro cercano, porque el virus ha entrado peligrosamente en la fase exponencial de su transmisión en nuestro país (al menos en la ciudad de Maracaibo, la situación es dramática) y semanalmente, el gobierno nos reporta al menos unos 500 casos de infectados con SARS-CoV-2. En este escenario, nada alentador, debemos pensar y reflexionar a tiempo y tomar los correctivos, porque el esfuerzo realizado hasta este momento, puede perderse, porque hoy día, el epicentro de la pandemia COVID-19 se “mudó” a Sudamérica y con Brasil y Colombia, además de Perú, Ecuador y Chile presentan cifras alarmantes de infección. Lo anterior quiere decir simplemente, todos no podemos

infectarnos al mismo tiempo, porque colapsaríamos los servicios de atención de salud pública, que, gracias a Dios en Venezuela, son gratuitos.

Síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS)

ARDS es una condición severa de los pulmones, donde se previene el ingreso de oxígeno que viene desde el tracto respiratorio superior, vía el árbol bronquial hasta los alvéolos, donde ocurre el intercambio gaseoso, entre el oxígeno que ingresó y que debería pasar por vía arterial a todos los órganos y sistemas de nuestro cuerpo, y la salida del dióxido de carbono CO₂, producto final del metabolismo oxidativo celular, que viene por circulación venosa. Esta condición lleva a mortalidad asociada a los desórdenes respiratorios y al daño pulmonar agudo (Thompson y col., 2017). En los pacientes infectados con SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-COV-2 que requirieron ventilación mecánica, los hallazgos anatomopatológicos derivados de necropsias, también validaron el diagnóstico de ARDS. Estudios realizados sugieren una susceptibilidad genética importante, con al menos 40 genes candidatos potenciales, y el perfil de algunas citocinas, muestran estrecha relación con la génesis de ARDS. Los genes que codifican para el receptor ACE2, interleucina-10 (IL-10), factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), parecen estar vinculados, o a la génesis o al desarrollo de ARDS. Los niveles plasmáticos de la IL-6 y de la IL-8, parecen jugar un rol en los efectos adversos de ARDS (Meyer y Christie, 2013; Thompson y col., 2017).

Hiperproducción de citocinas y disfunción inmune

Esta interesante paradoja nos plantea inmediatamente el razonamiento de que por un lado están fallando los mecanismos efectores más importantes como la respuesta de los linfocitos TCD8+ y sus CTLs productoras de granzimas y granulozimas, capaces de formar poros en la envoltura viral por una parte y literalmente disparar una descarga potente no de balas, más bien proteasas con muy diverso espectro y destruir los viriones; y por la otra, los demás mecanismos inmunes escapan del control homeostático normal de toda respuesta, y por el contrario se exacerbaban descontroladamente y esto lleva a la “tormenta” de citocinas. Describiremos brevemente ambos escenarios y lo discutiremos en el siguiente modelo fisiopatológico a abordar el de Zhang y col., (2020 b) (Figura 3b).

¿Qué sucede en la disfunción inmune? los linfocitos TC4+ y TCD8+ periféricos, muestran una reducción e hiperactivación en pacientes con complicaciones severas. Altas concentraciones de células TCD4+ proinflamatorias y gránulos citotóxicos de células TCD8+ también han sido determinados, lo cual sugiere una respuesta inmune anti-SARS-CoV-2 y sobreactivación de células T (Xu y col., 2020). Diferentes autores han demostrado que la linfopenia es un hallazgo importante en los pacientes con COVID-19. Lo cual sugiere que es un factor crítico a ser considerado cuando se refiere a la severidad y a la mortalidad de la enfermedad (Zhu y col., 2020).

¿Qué sucede con la hiperproducción de citocinas? al revisar los dos modelos de fisiopatología propuestos en la Figura 3, encontramos como elemento común la hiperproducción de citocinas (Figura 3a) y la tormenta de citocinas (Figura 3b). Los hallazgos clínicos evidencian una respuesta inflamatoria exuberante durante la infección con SARS-CoV-2, lo que se traduce en una inflamación pulmonar descontrolada, lo cual puede llevar en el peor de los casos a la muerte (Figura 3a). Lo rápido de la replicación viral activa (Figura 2) y el daño a las células hospedadoras, la bajoregulación del receptor ACE2 por parte del virus, el edema, y tal vez uno de los más importantes el aumento dependiente de anticuerpos (ADE), son los mecanismos fisiopatológicos más importantes de la inflamación agresiva, causada por SARS-CoV-2 (Fu y col., 2020).

El inicio de una replicación viral activa, puede conducir a muerte celular endotelial y epitelial masiva y lógicamente a daño vascular, disparando una exuberante producción de citocinas proinflamatorias y de quimiocinas (Yan, 2020). La pérdida de la función de ACE2 se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico en el daño pulmonar agudo (Imai y col., 2008). Debido a la bajo regulación de ACE2 y al edema, puede haber compromiso en el funcionamiento del sistema renina-angiotensina (RAS) que genera un aumento en la permeabilidad vascular e inflamación. Existe otro hallazgo paradójico en pacientes con infección por SARS-CoV, que producen tempranamente anticuerpos neutralizantes y se complican, presentan ARDS, inflama-

ción persistente y mueren; en contraposición, otros pacientes con producción temprana de anticuerpos neutralizantes, mantienen una respuesta inflamatoria sostenida y clarifican al virus y resuelven la infección (Fu y col., 2020). Estas observaciones también son válidas para pacientes con la COVID-19. Otro de los mecanismos implicados es el de ADE, ampliamente documentado en infecciones virales. ¿Cómo funciona este mecanismo? ADE es responsable que la célula hospedadora internalice mayor cantidad de partículas virales, a través del reconocimiento de inmunocomplejos (antígeno-anticuerpo), es decir complejos virus-anticuerpos, seguido de la interacción con los receptores para la fracción cristalizante gamma (FC γ) sobre la superficie de la membrana celular de la célula hospedadora o de otros receptores, favoreciendo la infección de las células blanco, para más ciclos de replicación viral. Es decir, por si no fuese suficiente con la puerta de entrada clásica, ahora cuenta con una segunda puerta de entrada, ya que la interacción de los receptores para la FC γ con los inmunocomplejos: anticuerpos neutralizantes-proteína S-anti-virus (anti-S-IgG), podrían facilitar tanto la respuesta inflamatoria como la respuesta viral persistente en los pulmones de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (Fu y col., 2020).

¿Implicaciones? muy importantes porque estos anticuerpos neutralizantes responsables de ADE podrían ser producidos por personas clínicamente sanas, vacunadas e inmunizadas con una “hipotética vacuna” que aún no desarrollamos y favorecer una mayor tasa de replicación viral, al momento que el

virus nos llegara a infectar.

En el mecanismo propuesto (Figura 3 b.) por Zhang y col., (2020 b) existen elementos similares a los descritos en la Figura 3 a, pero ofrece un enfoque y perspectiva distinta, que permite sugerir a la melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) (MEL), una neurohormona endógena de los humanos, producida por la glándula hipófisis o pituitaria, encargada de regular los ritmos circadianos y que actúa como secuestradora de radicales libres, impidiendo el envejecimiento celular y las enfermedades (Vielma 2014), para el tratamiento de los pacientes con la COVID-19. La MEL no es un agente antiviral, es un coadyuvante, potencialmente útil para el tratamiento de los pacientes infectados con SARS-CoV-2, atendiendo a los mecanismos fisiopatológicos que sugieren al estrés oxidativo y al daño oxidativo, como corresponsables o participantes en el daño tisular a los pulmones y otros órganos blanco de este virus (Zhang y col., 2020 b). En un trabajo previo de nuestro grupo, afirmamos que MEL no actúa por inhibición selectiva de las enzimas limitantes de tasa en el metabolismo intermediario de protozoarios y helmintos parásitos; en su lugar, el efecto protector en estas infecciones, puede ser debido a su capacidad de secuestrar radicales libres. Adicionalmente, su papel en la protección a las mitocondrias, y sus efectos neuroprotectores, inmunomoduladores, antiinflamatorios y antioxidantes de este indol, lo sugieren como complemento o alternativa terapéutica adicional para el tratamiento de las infecciones parasitarias y las enfermedades asociadas a estos (Chacín-Bonilla y col., 2014).

Para Zhang (y col., 2020b) las evidencias sugieren que la inflamación excesiva, la oxidación y una respuesta inmune exagerada, pueden contribuir a la patología de la COVID-19. Esto produce una tormenta de citocinas y la subsecuente progresión a daño pulmonar agudo (ALI) / ARDS y por último a un desenlace fatal.

En modelos animales infectados con SARS-CoV y MERS-CoV, Channappanavar y Perlman, en el año 2017, sostienen que la respuesta inmune y la inflamación sostenida, pueden activar la tormenta de citocinas, la apoptosis (manifestación histológica de la muerte celular programada genéticamente) en células epiteliales y endoteliales, subsecuentemente al daño vascular, una respuesta de macrófagos y células T alteradas, induce ALI/ARDS y muerte. Basándose en la homología genética y las características histopatológicas de pulmones infectados, los autores sugieren que el aspecto prevalente en pacientes infectados con SARS-CoV-2 es la tormenta de citocinas. ¿Cómo conciliamos entonces el apartado de hiperproducción de citocinas (Figura 3a) con la tormenta de citocinas (Figura 3b)? Primero entendiendo un poco la estructura-función de estas proteínas únicas, las citocinas: son proteínas contentivas de gran cantidad de residuos de aminoácidos básicos: del tipo lisina, arginina y la menos abundante, pero muy importante histidina. Debemos aclarar, que esta característica de clasificar a los aminoácidos como básicos, se realiza en base a las propiedades químicas de la cadena lateral R de su estructura, y recordarle también al lector que las proteínas pueden comportarse como un ácido o como

una base, en función al pH del medio. Estas proteínas poseen una masa molecular relativa baja, en otras palabras, son pequeñas, y tienen gran cantidad de cargas positivas, lo que les permite interactuar con moléculas con carga negativa, como el heparán sulfato en el tejido epitelial o vascular y crear un gradiente de concentración de citocinas, en el lugar donde se encuentra el SARS-CoV-2, el tejido pulmonar, llamando a gran cantidad de células: linfocitos, monocitos (que luego en el tejido pasan a denominarse macrófagos), neutrófilos, entre otros. A las citocinas con capacidad atrayente o quimioatrayente, se le designan quimiocinas. Es decir, son en pocas palabras, los mediadores solubles de toda la respuesta inmunológica. Ahora bien, las células que llegan hasta los pulmones, producen gran cantidad de citocinas: aumenta la producción local de IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, INF- γ , TNF- α , VEGF. Todo esto, se traduce en inflamación (aumento de permeabilidad vascular, edema, rubor, aumento de temperatura corporal y dolor) del tejido y lleva a neumonía. Es decir, los términos empleados en las Figuras 3a y 3b son sinónimos.

En sangre periférica de pacientes con la COVID-19, se ha podido caracterizar un incremento en la interleucina 1- β (IL-1 β), interferón gamma (INF- γ), la proteína-10 inducible por interferón (IP-10), la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), y también la interleucina 4 (IL-4), interleucina 10 (IL-10), cuando se comparan con resultados de pacientes con SARS. Es decir, esta información corrobora diferencias importantes en los mecanismos patogénicos de los 3 últimos betacoronavirus

responsables de enfermedad humana en el siglo XXI (Zhang y col., 2020 b).

El otro aspecto de coincidencia entre el modelo de Jin y col., (2020) (Figura 3a) y el de Zhang y col., (2020 b) (Figura 3b), es que existe potencialmente una respuesta inmune reprimida, constatado en pacientes con COVID-19 por la hipalbuminemia, linfopenia, neutropenia, y una disminución en el porcentaje de células TCD8+ (Chen y col., 2020). Reportes derivados de pacientes que presentaron resultados negativos para RNA viral, todavía seguían presentando una inflamación sostenida. De acuerdo a esto, se ha propuesto el uso de bloqueadores selectivos para TNF solo o en combinación a drogas antivirales. En estadios tempranos del COVID-19, las células dendríticas y las células epiteliales son activadas y expresan gran cantidad de citocinas y quimiocinas con potencial proinflamatorio: IL1 β , IL-2, IL-6, IL-8, tanto INF α como β , TNF, quimiocinas con motivos C-C como: CCL3, CCL5, CCL2, IP-10, entre otras. Todas en conjunto contribuyen a la evolución de la enfermedad (Chu y col., 2016).

Ahora falta por abordar el papel de los linfocitos. En este apartado queremos destacar la producción de IL-10 por parte de las células T ayudadoras o colaboradoras 2 (Th2), lo cual ofrece actividad antiviral en infecciones por coronavirus. De forma interesante, en algunos pacientes con la COVID-19, se ha encontrado incremento de la IL-10. La nueva paradoja que surge, es verificar si se trata de una consecuencia de la infección por SARS-CoV-2 o si por otro lado es el resultado de los trata-

mientos con las drogas antivirales. Revisando de nuevo la Figura 3b, nos falta destacar dos aspectos antes de finalizar la sección más exigente de este trabajo (la fisiopatología), en primer lugar, abordaremos la disminución de los linfocitos, y recordaremos que los linfocitos TC4+, son las células más importantes de toda la respuesta inmunológica, son “los directores de orquesta” y en el caso de la COVID-19, su actividad está disminuida, al igual que la de la otra subpoblación de linfocitos TCD8+, es decir, el paciente literalmente está metido en problemas muy graves, porque la clave para combatir la infección, se encuentra reprimida o con una actividad muy baja, insuficiente para poner orden en el desorden, no hay jefe, no hay director de orquesta (siendo muy dramáticos) y por eso las citocinas que colaboran en toda la respuesta inmune, desde la ontogenia en el timo y la médula ósea, participan en el compromiso de un linaje celular desde sus precursores inmaduros hasta las células maduras y funcionales, que batallan con el virus, están en “tormenta” o “tsunami”. Por último, recordaremos a continuación algunos conceptos muy básicos del estrés oxidativo.

El estrés oxidativo y su probable papel en la patogénesis de la COVID-19

Un radical libre es un átomo o molécula con un electrón simple desapareado. Ejemplos: óxido nítrico (\bullet NO), anión superóxido ($O_2\bullet^-$), radical hidroxilo (\bullet OH), radical lipoperóxido (LOO \bullet). Aun cuando el oxígeno molecular (O_2) posee dos electrones aislados en diferentes orbitales (no apareados), no se

considera un radical libre. El oxígeno molecular, sin embargo, reacciona rápidamente con la mayor parte de radicales libres, para formar a su vez otros radicales libres, los cuales son mucho más reactivos y causan oxidación selectiva de lípidos, proteínas o moléculas de ADN. La mayor parte de los radicales libres que son generados in vivo son especies de oxígeno reactivas (ROS) o especies de nitrógeno reactivas (RNS, acrónimos del inglés). Los RNSs incluyen al peroxinitrito (ONOO $-$), monóxido nítrico (NO \bullet) y dióxido de nitrógeno (NO $_2\bullet$). Los organismos aeróbicos han desarrollado un complejo sistema de defensa antioxidante, para combatir los efectos destructivos de los productos tóxicos del O_2 . Desafortunadamente, este sistema de defensa no es perfecto y algún daño molecular siempre ocurre, llevando a enfermedades y al envejecimiento (Kalyanaraman, 2013; Vielma y col., 2014; Vielma y col., 2018).

Las enzimas antioxidantes incluyen la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), glutatión peroxidasa (GPOX), entre otras. Lo importante, es aclarar que el papel del estrés oxidativo, entendido este como el desbalance entre los sistemas antioxidantes endógenos (protectores) y la generación de los radicales libres (destructores), y del daño oxidativo, entendiendo esto como el efecto dañino de los radicales libres sobre las biomoléculas como lípidos, proteínas y DNA, no ha sido estudiado en detalle en los pacientes con la COVID-19. Sugerimos a nuestros investigadores, realizar estudios sobre biomarcadores de estrés oxidativo en población venezolana, en pacientes con la COVID-19

asintomáticos, con síntomas moderados y pacientes con enfermedad pulmonar severa. El enfoque puede incluir los marcadores clásicos, pero, además, sería conveniente cuantificar la actividad específica de todas las enzimas generadoras de NADPH, como, por ejemplo, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de la vía pentosas fosfato, lo cual le daría al trabajo, un valor agregado adicional.

¿Si no está validada aún esta información?, ¿Por qué seleccionar justo este modelo de Zhang y col., (2020 b)? La respuesta nos lleva a la extraordinaria carrera del doctor Russel Reiter, uno de los cerebros más importantes del mundo actual, y máxima autoridad mundial en el estudio de MEL. Él nos sugiere, que a falta de drogas antivirales válidas para el tratamiento de los enfermos con la COVID-19, deberíamos utilizar una molécula endógena, segura y efectiva, incluso cuando un paciente complicado en UCI necesite sedación, podríamos utilizar MEL. Pero recordemos también, MEL no es un antiviral, es un coadyuvante.

Referencias

- Ahn, D.G., Shin, H.J., Kim, M.H., Lee, S., Kim, H.S., Myoung, J., Kim, B.T. and Kim, S.J. (2020). Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 30 (3), 313-324.
- Almeida, J.D. and Tyrrell, D. A. J. (1967). The Morphology of Three Previously Uncharacterized Human Respiratory Viruses that Grow in Organ Culture, *Journal of General Virology*, 1, 2, Available from. Recuperado en: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-1-2-175>.
- Backer, J.A., Klinkenberg, D. and Wallinga, J. (2020). Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January. *Eurosurveillance*, 25, 5, Recuperado en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>
- Chacín-Bonilla, L., Vielma, J.R. and Bonilla, E. (2014). Should Melatonin be Considered a Complementary or Alternative Therapy against Parasitic Infections? *Epidemiology Open Access*, 4, e117. Recuperado en: [doi:10.4172/2161-1165.1000e117](https://doi.org/10.4172/2161-1165.1000e117).
- Channappanavar, R. and Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, 39, 529-539.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X. and Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, *Lancet (London, England)*, 395, 507-513.
- Chu, H., Zhou, J., Wong, B.H.Y., Li, C.C., Chan, J.F.W., Cheng, Z.S., Yang, D., Wang, D., Lee, A.C.Y., Li, C.C., Yeung, M.L., Cai, J.P., Chan, I.H.Y., Ho, W.K., To, K.K.W., Zheng, B.J., Yao, Y., Qin, C. and Yuen, K.Y. (2016). Middle east respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *Journal of Infectious Disease*, 213, 904-914.
- Du, L., Yang, Y., Zhou, Y., Lu, L., Li, F., Jiang, S. (2017). MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opinion in Therapeutics Targets*, 21 (2), 131-43.
- Fan, C., Li, K., Ding, Y., Lu, W.L. and Wang, J. (2020). ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. *medRxiv*, doi: Recuperado en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>
- Fehr, A.R. and Perlman S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*, 1282,1-23.
- Fu, Y., Cheng, Y. and Wu, Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica*, 1-6, doi: [10.1007/s12250-020-00207-4](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4).
- González-Jaramillo, V., González-Jaramillo, N., Gómez-Restrepo, C., Pa-

- lacio-Acosta, C.A., Gómez-López, A. y Oscar H. Franco, O.H. (2020). Proyecciones de impacto de la pandemia COVID-19 en la población colombiana, según medidas de mitigación. Datos preliminares de modelos epidemiológicos para el periodo del 18 de marzo al 18 de abril de 2020. *Revista de Salud Pública (Bogotá)*, 22, 1-6.
- Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neuman, B.W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L.L.M., Samborskiy, D., Sidorov, I.A., Sola, I. and Ziebuhr, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses- a statement of the coronavirus study group. *BioRxiv*, 20200207, 937862.
- Guan, G.W., Gao, L., Wang, J.W., Wen, X.J., Mao, T.H., Peng, S.W., Zhang, T., Chen, X.M. and Lu, F.M. (2020). Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 28, E002.
- Hamre, D. and Procknow, J.J. (1966). A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. *Experimental Biology and Medicine*. Recuperado en: <https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, W., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J. and Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London England)*, 395, 497-506.
- Imai, Y., Kuba, K. and Penninger, J.M. (2008). The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Experimental Physiology*, 93, 543-548.
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W. and Duan, G. (2020). *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19*. *Viruses*, 12, 372, Recuperado en: DOI:10.3390/v12040372.
- Kalyanaraman, B. (2013). Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biology*, 1, 244-257.
- Lai, C.C., Shi, T.P., Ko, W.C., Tang, H.J. Hsueh, P.R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal Antimicrobial Agents*, 105924, Available from. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
- Li, F. (2016). Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annual Review Virology*, 3 (1), 237-261.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K.S.M., Lau, E.H.Y., Wong, J.Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., Chen, C., Jin, L., Yang, R., Wang, Q., Zhou, S., Wang, R., Liu, H., Luo, Y., Liu, Y., Shao, G., Li, H., Tao, Z., Yang, Y., Deng, Z., Liu, B., Ma, Z., Zhang, Y., Shi, G., Lam, T.T.Y., Wu, J.T., Gao, G.F., Cowling, B.J., Yang, B., Leung, G.M. and Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382, 1199-1207.
- Liu, Y., Li, J. and Feng, Y. (2020). Critical care response to a hospital outbreak of the 2019-nCoV infection in Shenzhen, China. *Critical Care*, 24, 56.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., Meng, Y., Wang, J., Lin, Y., Yuan, J., Xie, Z., Ma, J., Liu, W.J., Wang, D., Xu, W., Holmes, E.C., Gao, G.F., Wu, G., Chen, W., Shi, W. and Tan, W. (2020 a). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395, 565-574
- Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li,

- Y.Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y. and for the Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. (2020 b). SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine*, 382:1663-1665, Recuperado en: DOI: 10.1056/NEJMc2005073
- Masters, P.S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 66, 193-292.
- Meyer, N.J. and Christie, J.D. (2013). Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Seminars of Respiratory and Critical Care Medicine*, 34, 459-474.
- Murray, R.K., Bender, D.A., Botham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W. y Weil, P.A. (2012). *Harper. Bioquímica ilustrada*. Mexico; McGraw-Hill Interamericana Editores,
- Paraskevis, D., Kostaki, E.G., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G. and Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infections, Genetics and Evolution*, 79, 104212.
- Raj, V.S., Mou, H., Smits, S.L., Deekers, D.H., Muller, M.A., Dijkman, R., Muth, D., Demmers, J.A.A., Zaki, A., Fouchier, R.A.M., Thiel, V., Drosten, C., Rottier, P.J.M., Osterhaus, A.D.M.E., Bosch, B.J. and Haagmans, B.L. (2013). Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*, 495 (7440), 251-254.
- Shanmugaraj, B., Siri wattananon, K., Wangkanont, K., and Phoolcharoen, W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 10-18.
- Şimşek Yavuz, S. and Ünal, S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50, 611-619.
- Sola, I., Almazan, F., Zuniga, S. and Enjuanes, L. (2015). Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses. *Annual Review of Virology*, 2, 265-288.
- Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y., Zhu, H., Zhao, W., Han, Y. and Qin, C. (2019). From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*, 11 (1), 59.
- Thompson, B.T., Chambers, R.C. and Liu, K.D. (2017). Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 377, 562-572.
- Varela, Y.Y., Labrador, I. y Araque, M. (2019). Fenotipo hipermucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta: Lo nuevo de un viejo enemigo. *Avances en Biomedicina*, 8, 21-30.
- Vielma, J.R. y Concepción, J.L. (2005). Diagnóstico de la enfermedad de Chagas utilizando como antígeno la proteína recombinante de 24 kDa (Pgr24). [Trabajo especial de grado], Maestría en Biología Celular, Posgrado Interdisciplinario en Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, 155 p.
- Vielma, J.R., Bonilla, E., Chacín-Bonilla, L., Mora, M., Medina-Leendertz, S. and Bravo, Y. (2014). Effects of melatonin on oxidative stress, and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections: A review. *Acta Tropica*, 137, 31-38.
- Vielma, J.R., Picón, D., Gutiérrez, L.V. and Lara, N.D. (2018). Pathophysiology of osteoporosis: genes, oxidative stress and immunopathogeny. A qualitative systematic review *Avances en Biomedicina*, 7 (2), 100-111.
- Wertheim, J.O., Chu, D.K.W., Peiris, J.S.M., Kosakovsky Pond, S.L.K. and Leo L. M. (2013). A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses. *Journal of Virology*, 87 (12), 7039-7045
- WHO. (2020 a). Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. Recuperado en : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus2019/technical/guidance/laboratory-guidance>
- WHO. (2020 b). Statement on the meeting of the International

- Health Regulations, 2005. Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Available . Recuperado en: [https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- Wu, Z. and McGoogan, J.M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *Journal of American Medicine Association*, 2020. Recuperado en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J. and Wang, F.S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respiratory Medicine*, 8, 420-422.
- Yang, M. (2020). Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. Available at SSRN. Recuperado en: <https://ssrn.com/abstract=3527420> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3527420>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Yongran Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Medicine*, pii: S2213-2600(20)30079-5.
- Zhai, P., Ding, Y., Wu, X., Long, J., Zhong, Y. and Li, Y. (2020). The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55, 105955.
- Zhang, J.J., Dong, X., Cao, Y.Y., Yuan, Y.D., Yang, Y.B., Yan, Y.Q., Cezmi A., Akdis, C.A. and Gao, Y.D. (2020 a). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, doi: 10.1111/all.14238.
- Zhang, R., Wang X., Ni, L., Di, X., Ma, B, Niu, S., Liu, C. and Reiter, R.J. (2020 b). COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences*, 250, 117583.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H. and Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395, 1054-1062.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song. J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G.F., Tan, W. and China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal Medicine*, 382, 727-733.
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J. and Han, Z. (2020). The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Frontiers in Medicine*, 1-8.