

El origen, la transmisión y las terapias clínicas en el brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19): una actualización sobre el estado actual

Yan-Rong Guo 1, Qing-Dong Cao 2, Zhong-Si Hong 3, Yuan-Yang Tan 1, Shou-Deng Chen 1, Hong-Jun Jin 1, Kai-Sen Tan 4, De-Yun Wang 5, Yan Yan 6 7 The Origin, Transmission and Clinical Therapies on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak - An Update on the Status

Afiliación

1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Biomedical Imaging and Guangdong Provincial Engineering Research Center of Molecular Imaging, Zhuhai, 519000, Guangdong, China.
2. Department of Cardiothoracic Surgery, the Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Zhuhai, 519000, Guangdong, China.
3. Center of Infectious Disease, the Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Zhuhai, 519000, Guangdong, China.
4. Department of Otolaryngology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, National University Health System, Singapore, 119228, Singapore.
5. Department of Otolaryngology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, National University Health System, Singapore, 119228, Singapore. entwdy@nus.edu.sg.
6. Guangdong Provincial Key Laboratory of Biomedical Imaging and Guangdong Provincial Engineering Research Center of Molecular Imaging, Zhuhai, 519000, Guangdong, China. yanyan35@mail.sysu.edu.cn.
7. Center for Interventional Medicine, the Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Zhuhai, 519000, Guangdong, China. yanyan35@mail.sysu.edu.cn.

PMID: 32169119 PMCID: PMC7068984 DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0

Resumen

Una enfermedad respiratoria aguda, causada por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2, anteriormente conocido como 2019-nCoV), la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha extendido por toda China y recibió atención mundial. El 30 de enero

de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente la epidemia COVID-19 como una emergencia de salud pública de preocupación internacional. La aparición del SARS-CoV-2, desde el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en 2002 y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en 2012, marcó la tercera introducción de una epidemia altamente patógena y a gran escala. coronavirus en la población humana en el siglo XXI. A partir del 1 de marzo de 2020, un total de 87.137 casos confirmados a nivel mundial, 79.968 confirmados en China y 7169 fuera de China, con 2977 muertes (3,4%) reportadas por la OMS. Mientras tanto, varios grupos de investigación independientes han identificado que el SARS-CoV-2 pertenece al coronavirus β , con un genoma altamente idéntico al coronavirus de murciélago, señalando al murciélago como el huésped natural. El nuevo coronavirus utiliza el mismo receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que el SARS-CoV, y se propaga principalmente a través del tracto respiratorio. Es importante destacar que cada vez más pruebas muestran una transmisión sostenida de persona a persona, junto con muchos casos exportados en todo el mundo. Los síntomas clínicos de los pacientes con COVID-19 incluyen fiebre, tos, fatiga y una pequeña población de pacientes apareció síntomas de infección gastrointestinal. Los ancianos y las personas con enfermedades subyacentes son susceptibles a la infección y propensos a resultados graves, que pueden estar asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la tormenta de citoquinas. Actualmente, hay pocas estrategias antivirales específicas, pero varios candidatos potentes de antivirales y medicamentos reutilizados están bajo investigación urgente. Resumimos el último progreso de la investigación de la epidemiología, la patogénesis y las características clínicas de COVID-19, y discutimos el tratamiento actual y los avances científicos para combatir el nuevo coronavirus epidémico.

Palabras clave: características clínicas; Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); Origen; SARS-CoV-2; Terapia; Transmisión

Antecedentes

En diciembre de 2019, se produjo un grupo de casos de neumonía, causados por un coronavirus β recientemente identificado, en Wuhan, China. Este coronavirus fue

inicialmente nombrado como el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) el 12 de enero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS nombró oficialmente la enfermedad como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y el Grupo de Estudio de Coronavirus (CSG) del Comité Internacional propuso nombrar el nuevo coronavirus como SARS-CoV-2, ambos emitidos el 11 de febrero de 2020. Los científicos chinos se aislaron rápidamente un SARS-CoV-2 de un paciente en poco tiempo el 7 de enero de 2020 y salió a la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 [1]. A partir del 1 de marzo de 2020, se han confirmado un total de 79.968 casos de COVID-19 en China continental, incluidas 2873 muertes [2]. Los estudios estimaron que el número de reproducción básica (R_0) del SARS-CoV-2 es de alrededor de 2.2 [3], o incluso más (rango de 1.4 a 6.5) [4], y los brotes de brotes de neumonía en grupos familiares [5] se suman a la evidencia de la epidemia COVID-19 crece constantemente por transmisión de persona a persona.

Origen y transmisión del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un coronavirus β , que está envuelto en un virus de ARN de sentido positivo no segmentado (sarbecovirus subgénero, subfamilia Orthocoronavirinae) [6]. Los coronavirus (CoV) se dividen en cuatro géneros, incluidos α - / β - / γ - / δ -CoV. α - y β -CoV pueden infectar a los mamíferos, mientras que γ - y δ -CoV tienden a infectar a las aves. Anteriormente, se identificaron seis CoV como virus susceptibles a los humanos, entre los cuales los α -CoV HCoV-229E y HCoV-NL63 y los β -CoV HCoV-HKU1 y HCoV-OC43 con baja patogenicidad, causan síntomas respiratorios leves similares a un resfriado común, respectivamente. Los otros dos β -CoV conocidos, SARS-CoV y MERS-CoV conducen a infecciones respiratorias graves y potencialmente mortales [7]. Se descubrió que la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 es 96.2% idéntica a un RaVG13 de CoV de murciélago, mientras que comparte 79.5% de identidad con el SARS-CoV. Según los resultados de secuenciación del genoma del virus y el análisis evolutivo, se sospecha que el murciélago es el huésped natural del origen del virus, y el SARS-CoV-2 podría transmitirse desde los murciélagos a través de huéspedes intermedios desconocidos para infectar a los humanos. Ahora está claro que el SARS-CoV-2 podría usar la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el

mismo receptor que el SARS-CoV [8], para infectar a los humanos (panel superior, Fig. 1).

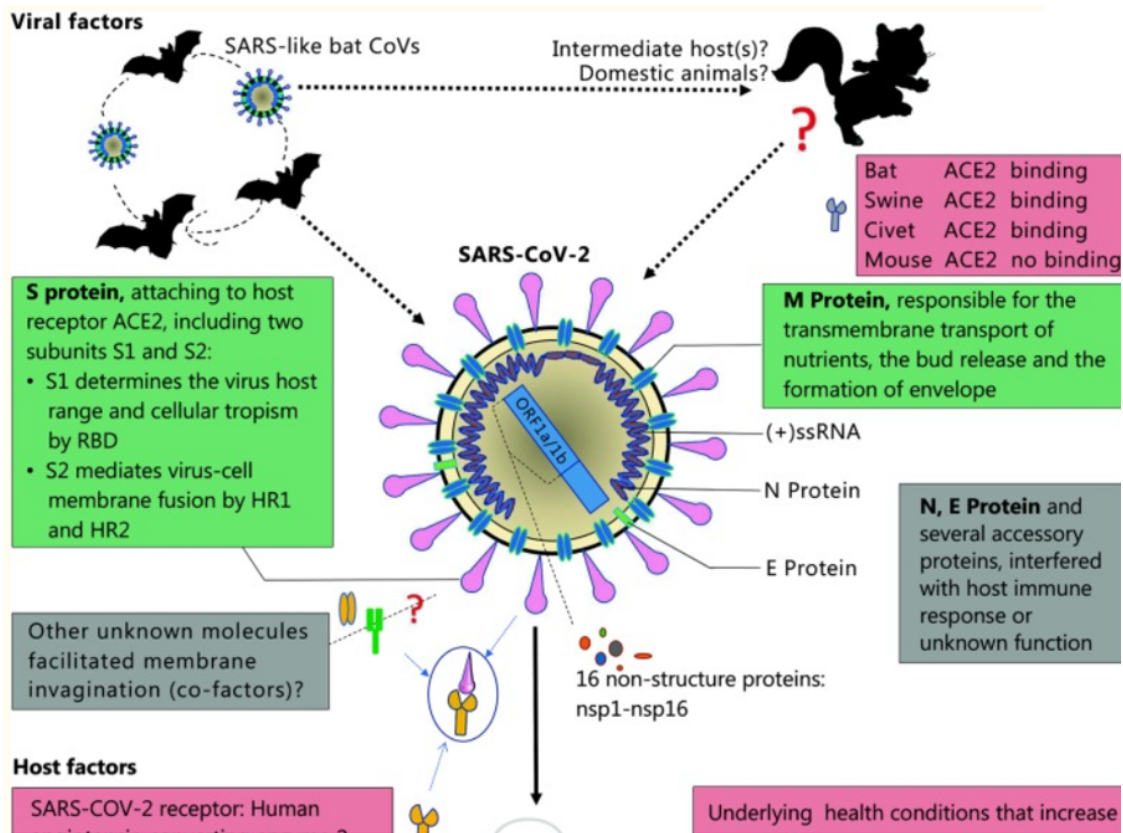


Figura 1

Factores virales y del huésped que influyen en la patogénesis del SARS-CoV-2. Los murciélagos son el reservorio de una amplia variedad de coronavirus, incluidos los virus parecidos al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). El SARS-CoV-2 puede originarse en murciélagos o huéspedes intermedios desconocidos y cruzar la barrera de las especies hacia los humanos. Las interacciones virus-huésped afectan la entrada y replicación viral. Panel superior: factor viral. El SARS-CoV-2 es un coronavirus de ARN monocatenario (ssRNA) positivo envuelto. Dos tercios del ARN viral, ubicados principalmente en el primer marco de lectura abierto (ORF 1a / b), codifican 16 proteínas no estructuradas (NSP). La parte restante del genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales esenciales, incluida la glucoproteína espiga (S), la proteína de envoltura pequeña (E), la proteína de la matriz (M) y la proteína de la nucleocápside (N), y también varias proteínas accesorias. La glucoproteína S del SARS-CoV-2 se une a los receptores de la célula huésped, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es un paso crítico para la entrada del virus. Las posibles

moléculas facilitaron la invaginación de la membrana para la endocitosis de SARS-CoV-2 aún no están claras. Otras proteínas virales pueden contribuir a la patogénesis. Los factores del huésped (panel inferior) también pueden influir en la susceptibilidad a la infección y la progresión de la enfermedad. Los ancianos y las personas con enfermedad subyacente son susceptibles al SARS-CoV-2 y tienden a desarrollarse en condiciones críticas. RBD, dominio de unión al receptor; HR1, heptad repite 1; HR2, heptad repite 2

Epidemiología - reservorios y transmisión

La epidemia de infección aguda desconocida del tracto respiratorio estalló primero en Wuhan, China, desde el 12 de diciembre de 2019, posiblemente relacionada con un mercado de mariscos. Varios estudios sugirieron que el murciélago puede ser el reservorio potencial de SARS-CoV-2 [9, 10]. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia de que el origen del SARS-CoV-2 fuera del mercado de mariscos. Por el contrario, los murciélagos son el reservorio natural de una amplia variedad de CoV, incluidos los virus tipo SARS-CoV y MERS-CoV [11-13]. Tras la secuenciación del genoma del virus, el COVID-19 se analizó en todo el genoma hasta Bat CoV RaTG13 y mostró una identidad de secuencia del genoma total del 96,2% [8], lo que sugiere que el CoV de murciélago y el SARS-CoV-2 humano podrían compartir el mismo ancestro, aunque los murciélagos son no disponible para la venta en este mercado de mariscos [14]. Además, la alineación de secuencias de proteínas y el análisis filogenético [15] mostraron que se observaron residuos similares de receptor en muchas especies, lo que proporcionó más posibilidades de hospedadores intermedios alternativos, como tortugas, pangolín y bocadillos.

La transmisión de SARS-CoV-2 de persona a persona se produce principalmente entre miembros de la familia, incluidos familiares y amigos que contactaron íntimamente con pacientes o portadores de incubación. Se informa [16] que el 31,3% de los pacientes viajaron recientemente a Wuhan y el 72,3% de los pacientes que contactan con personas de Wuhan entre los pacientes de no residentes de Wuhan. La transmisión entre los trabajadores de la salud se produjo en el 3,8% de los pacientes con COVID-19, emitida

por la Comisión Nacional de Salud de China el 14 de febrero de 2020. Por el contrario, se informa que la transmisión de SARS-CoV y MERS-CoV ocurre principalmente a través de la transmisión nosocomial. Las infecciones de los trabajadores de la salud en el 33-42% de los casos de SARS y la transmisión entre pacientes (62-79%) fue la ruta más común de infección en los casos de MERS-CoV [17, 18]. Se sospechaba que el contacto directo con animales hospedadores intermedios o el consumo de animales salvajes era la ruta principal de transmisión del SARS-CoV-2. Sin embargo, la (s) fuente (s) y la (s) rutina (s) de transmisión del SARS-CoV-2 siguen siendo esquivas.

Estructura del genoma y factores virales clave

Aislado de un paciente con neumonía por COVID-19, un trabajador en el mercado de mariscos de Wuhan, el genoma completo del coronavirus Wuhan-Hu-1 (WHCV), una cepa de SARS-CoV-2, es 29.9 kb [14]. Mientras que el SARS-CoV y el MERS-CoV tienen genomas de ARN de sentido positivo de 27,9 kb y 30,1 kb, respectivamente [19]. Se ha demostrado que el genoma de CoV contiene un número variable (6-11) de marcos de lectura abiertos (ORF) [20]. Dos tercios del ARN viral, ubicado principalmente en el primer ORF (ORF1a / b) traduce dos poliproteínas, pp1a y pp1ab, y codifica 16 proteínas no estructurales (NSP), mientras que los ORF restantes codifican proteínas accesorias y estructurales. La parte restante del genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales esenciales, que incluyen la glucoproteína espiga (S), la proteína de envoltura pequeña (E), la proteína de la matriz (M) y la proteína de la nucleocápside (N) [21], y también varias proteínas accesorias, que interfieren con la respuesta inmune innata del huésped. Wu y col. [14] han realizado recientemente una secuenciación metatranscriptómica profunda en WHCV, que contenía 16 NSP predichos. WHCV exhibe cierta similitud genómica y filogenética con el SARS-CoV, particularmente en el gen de la glicoproteína S y el dominio de unión al receptor (RBD), lo que indica la capacidad de transmisión humana directa. En comparación con el genoma conocido de SARS-CoV y MERS-CoV, el SARS-CoV-2 está más cerca de los CoV de murciélago similares al SARS en términos de la secuencia completa del genoma. La mayoría de las proteínas genómicas codificadas de SARS-CoV-2 son similares a las de SARS-CoV, y existen ciertas diferencias. A nivel de proteína, no hay sustituciones de aminoácidos que

ocurrieron en NSP7, NSP13, envoltura, matriz o proteínas accesorias p6 y 8b, excepto en NSP2, NSP3, proteína espiga, subdominio subyacente, es decir, RBD [22]. Otra investigación reciente sugirió [23] que la mutación en NSP2 y NSP3 juega un papel en la capacidad infecciosa y el mecanismo de diferenciación de SARS-CoV-2. Esto provoca que las personas exploren la diferencia del tropismo y la transmisión del huésped entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV o realicen investigaciones adicionales sobre los posibles objetivos terapéuticos. Zhang y col. [24] analizaron los genotipos de COVID-19 en diferentes pacientes de varias provincias y descubrieron que el SARS-CoV-2 había sido mutado en diferentes pacientes en China. Aunque el grado de diversificación del SARS-CoV-2 es menor que la mutación de la gripe aviar H7N9 [25]. Tang y col. [26] realizaron un análisis genético poblacional de 103 genomas de SARS-CoV-2 y clasificaron dos tipos de evolución prevalentes de SARS-CoV-2, tipo L (~ 70%) y tipo S (~ 30%). Las cepas en el tipo L, derivadas del tipo S, son evolutivamente más agresivas y contagiosas. Por lo tanto, los virólogos y epidemiólogos deben controlar de cerca el nuevo coronavirus para inspeccionar la virulencia y la epidemia.

Replicación de coronavirus y patogénesis

ACE2, que se encuentra en el tracto respiratorio inferior de los humanos, se conoce como receptor celular del SARS-CoV [27] y regula tanto la transmisión entre especies como la transmisión de persona a persona [28]. Aislado del líquido de lavado broncoalveolar (BALF) de un paciente con COVID-19, Zhou et al. [8] han confirmado que el SARS-CoV-2 usa el mismo receptor de entrada celular, ACE2, que el SARS-CoV. La virion S-glicoproteína en la superficie del coronavirus puede unirse al receptor, ACE2 en la superficie de las células humanas [29]. La glicoproteína S incluye dos subunidades, S1 y S2 [30]. S1 determina el rango virus-huésped y el tropismo celular con el dominio de función clave: RBD, mientras que S2 media la fusión de la membrana celular del virus por dos dominios en tándem, heptad repite 1 (HR1) [31] y HR2 [32]. Después de la fusión de la membrana, el ARN del genoma viral se libera en el citoplasma, y el ARN no recubierto traduce dos poliproteínas, pp1a y pp1ab [33], que codifican proteínas no estructurales y forman un complejo de replicación-transcripción (RTC) en vesículas de doble membrana. [34] Continuamente RTC replica y sintetiza un

conjunto anidado de ARN subgenómicos [35], que codifican proteínas accesorias y proteínas estructurales. Mediando el retículo endoplásmico (ER) y Golgi [36], el ARN genómico recién formado, las proteínas nucleocápsidas y las glucoproteínas de la envoltura se ensamblan y forman brotes de partículas virales. Por último, las vesículas que contienen viriones se fusionan con la membrana plasmática para liberar el virus.

Debido a que la unión de la glucoproteína Spike (S) de SARS-CoV-2 y el receptor ACE2 es un paso crítico para la entrada del virus, la afinidad de unión del receptor del virus está bajo estudio intensivo a través de diferentes enfoques. La detección sistemática de los receptores β -CoV mostró que las células humanas que expresan ACE2, pero no la Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) o APN (Aminopeptidase N), aumentaron la entrada de SARS-CoV-2 [37]. Mientras, otro estudio mostró que la eficiencia de unión a la proteína S y ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV, evidenciado por la Estructura Cryo-EM del Pico del SARS-CoV-2 en la conformación de prefusión [38]. Para el SARS-CoV, la escisión de la proteína trímero S se desencadena por la proteasa transmembrana asociada a la superficie celular serina 2 (TMPRSS2) [39] y la catepsina [40], mientras que las posibles moléculas facilitaron la invaginación de la membrana para la endocitosis por SARS-CoV-2. Todavía no está claro. Hasta la fecha en que se preparó este documento de revisión, los informes mostraron que el SARS-CoV-2 puede transmitirse fácilmente, mientras que causa una infección humana menos grave en lugar del SARS-CoV humano. Según el último informe de la OMS, el número de personas infectadas (más de 80,000 a nivel mundial, actualizado el 1 de marzo de 2020). El brote global puede deberse a los siguientes factores: en primer lugar, el brote desconocido de neumonía en el momento del Festival de Primavera de China, cuando la población masiva fluye. En segundo lugar, los mecanismos moleculares más detallados de unión viral y modales de entrada esperan ser aclarados, lo que puede dificultar el desarrollo de una terapia dirigida. En tercer lugar, los datos disponibles sugieren que el SARS-CoV-2 puede ser menos virulento que el SARS-CoV y el MERS-CoV, con una mortalidad analizada actualmente de COVID-19 de 3.4%, menor que la tasa de mortalidad de SARS (9.6%) y MERS (alrededor del 35%), respectivamente [19]. Por lo tanto, los mecanismos potenciales

para la transmisión de persona a persona y los mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2 están bajo estudio exhaustivo.

Características clínicas

Como una enfermedad infecciosa respiratoria aguda emergente, COVID-19 se propaga principalmente a través del tracto respiratorio, por gotitas, secreciones respiratorias y contacto directo [41] para una dosis infecciosa baja [42]. De lo contrario, se informó que el 10 de febrero de 2020 se aisló un SARS-CoV-2 de las muestras fecales de un paciente con neumonía grave a partir de un caso crítico en el Quinto Hospital Afiliado, Universidad Sun Yat-Sen, Guangdong, China. Del mismo modo, Zhang et al. [43] han encontrado la presencia de SARS-CoV-2 en hisopos fecales y sangre, lo que indica la posibilidad de transmisión de múltiples rutas. La proteína ACE2 se presenta en abundancia en las células epiteliales alveolares pulmonares y en los enterocitos del intestino delgado [44], lo que puede ayudar a comprender las vías de infección y las manifestaciones de la enfermedad. Según la investigación epidemiológica actual, el período de incubación es de 1 a 14 días, principalmente de 3 a 7 días. Y el COVID-19 es contagioso durante el período de latencia [45]. Es altamente transmisible en humanos, especialmente en ancianos y personas con enfermedades subyacentes. La mediana de edad de los pacientes es de 47 a 59 años, y el 41,9-45,7% de los pacientes eran mujeres [16, 41, 46]. Como se denomina SARS-CoV-2, los pacientes con COVID-19 presentaron síntomas ciertamente similares, como fiebre, malestar general y tos [47]. La mayoría de los adultos o niños con infección por SARS-CoV-2 presentaron síntomas leves similares a la gripe y algunos pacientes están en estado crítico y desarrollan rápidamente síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria, insuficiencia orgánica múltiple, incluso muertes [48].

Síntomas clínicos

Un estudio reciente dirigido por el equipo del profesor Nan-Shan Zhong, al tomar muestras de 1099 casos confirmados por laboratorio, encontró que las manifestaciones clínicas comunes incluían fiebre (88.7%), tos (67.8%), fatiga (38.1%), producción de esputo (33.4 %), dificultad para respirar (18,6%), dolor de garganta (13,9%) y dolor de cabeza (13,6%) [16]. Además, una parte de los pacientes manifestaron síntomas gastrointestinales, con diarrea (3,8%) y vómitos (5,0%). Las manifestaciones clínicas

fueron consistentes con los datos previos de 41, 99 y 138 análisis de pacientes en la provincia de Hubei [46, 48, 50]. La fiebre y la tos fueron los síntomas dominantes, mientras que los síntomas de las vías respiratorias superiores y los síntomas gastrointestinales fueron poco frecuentes, lo que sugiere las diferencias en el tropismo viral en comparación con el SARS-CoV [51], MERS-CoV [52] y la gripe [53]. Los ancianos y aquellos con trastornos subyacentes (es decir, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular), se desarrollaron rápidamente en síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico, acidosis metabólica difícil de corregir y disfunción de la coagulación, incluso hasta la muerte [48] (panel inferior, Fig. Fig.11).

En los resultados de los exámenes de laboratorio, la mayoría de los pacientes tenían recuentos normales o disminuidos de glóbulos blancos y linfocitopenia [16, 54]. Pero en los pacientes graves, los niveles de recuento de neutrófilos, dímero D, urea en sangre y creatinina fueron significativamente mayores, y los recuentos de linfocitos continuaron disminuyendo. Además, los factores inflamatorios (interleucina (IL) -6, IL-10, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) aumentan, lo que indica el estado inmune de los pacientes. Los datos mostraron que los pacientes de la UCI tenían niveles plasmáticos más altos de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), proteína inducida por interferón gamma de 10 kD (IP-10), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos 1- α (MIP -1 α) y TNF- α [48].

Además, la tomografía computarizada mostró que la tomografía computarizada en el tórax era opacidad de vidrio esmerilado (56.4%) y sombreado parcheado bilateral (51.8%) [16], a veces con una morfología redondeada y una distribución pulmonar periférica, analizada por los pacientes Quinto hospital afiliado, Universidad Sun Yat-Sen [55]. Los médicos han sido conscientes de que, una parte de los pacientes confirmados aparecieron las presentaciones de imágenes de CT normales. La sensibilidad diagnóstica de radiológica es limitada, por lo que es necesario verificar con síntomas clínicos y detecciones de ARN de virus.

Respuesta inmune del huésped e inmunopatología

La respuesta inmune es vital para el control y la resolución de las infecciones por CoV, mientras que también puede conducir a la inmunopatogénesis, asociada con la respuesta inmune fuera de control. Las proteínas S del coronavirus se unen a las células huésped por ACE2, fusionándose con la membrana y liberando el ARN viral. Los ARN virales, como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Por lo general, el receptor Toll-like (TLR) 3, TLR7, TLR8 y TLR9 detectan el ARN y el ADN virales en el endosoma [60, 61]. El gen viral inducible por ácido retinoico del receptor de ARN viral I (RIG-I) [62], el gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma del receptor citosólico (MDA5) y la nucleotidiltransferasa sintasa cíclica GMP-AMP (cGAS) [63] son responsables del reconocimiento de virus ARN y ADN en el citoplasma. Estos complejos adaptadores de reclutamiento de señalización, que incluyen la proteína adaptadora que contiene el dominio TIR, incluido IFN- β (TRIF), la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS) [64] y el estimulador de la proteína de genes de interferón (STING) [65] para activar las moléculas en cascada aguas abajo, que involucra la molécula adaptadora MyD88 y conduce a la activación del factor de transcripción factor nuclear κ B (NF- κ B) y el factor regulador de interferón 3 (IRF3) y la producción de interferones tipo I (IFN- α / β) y una serie de pro citoquinas inflamatorias [66]. Por lo tanto, las interacciones entre células y virus producen un conjunto diverso de mediadores inmunes contra el virus invasor [67]. La inmunidad innata es necesaria en una regulación precisa para eliminar el virus, de lo contrario resultará en inmunopatología. Se observaron algunas citocinas y quimiocinas en plasma ascendidas en pacientes con COVID-19, incluidas IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GCSF, factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), IP-10, MCP-1, MIP-1 α , factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), IFN- γ y TNF- α [48, 68, 69]. Es de destacar que un informe de anatomía del cadáver de neumonía COVID-19 [70] indicó que COVID-19 causó una respuesta inflamatoria en la vía aérea inferior y condujo a una lesión pulmonar. Colectivamente, las partículas del virus invaden la mucosa respiratoria en primer lugar e infectan otras células, desencadenando una serie de respuestas inmunes y la producción de tormentas

de citoquinas en el cuerpo, que pueden estar asociadas con la condición crítica de los pacientes con COVID-

Terapias actuales

Dada la falta de terapia antiviral efectiva contra COVID-19, los tratamientos actuales se centraron principalmente en el soporte sintomático y respiratorio de acuerdo con el Diagnóstico y tratamiento de la neumonía causada por COVID-19 (actualizado a la versión 6) emitido por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China [71]. Casi todos los pacientes aceptaron oxigenoterapia, y la OMS recomendó la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) a pacientes con hipoxemia refractaria [72]. El tratamiento de rescate con plasma convaleciente e inmunoglobulina G [73] se administra a algunos casos críticos según sus condiciones.

Tratamientos antivirales

Con base en la experiencia de combatir la epidemia de SARS-CoV y MERS-CoV anteriormente, podemos aprender algunas lecciones para algunas estrategias de tratamiento contra el coronavirus [74]. Los medicamentos antivirales y el tratamiento con corticosteroides sistémicos comúnmente utilizados en la práctica clínica previa, incluidos los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, peramivir, zanamivir, etc.), ganciclovir, aciclovir y ribavirina, así como la metilprednisolona [46, 75] para el virus de la influenza, no son válidos para el COVID-19 y no recomendado. Remdesivir (GS-5734) es un profármaco análogo de nucleótido de adenosina 1'-ciano-sustituido y muestra actividad antiviral de amplio espectro contra varios virus de ARN. Según los datos recopilados de la línea celular in vitro y el modelo de ratón, remdesivir podría interferir con la polimerasa NSP12 incluso en el contexto de la actividad de corrección de pruebas ExoN intacta [76]. Se ha informado que Remdesivir trata el primer caso estadounidense de COVID-19 con éxito [77]. La cloroquina es un fármaco reutilizado con gran potencial para tratar COVID-19. La cloroquina se ha utilizado para tratar la malaria durante muchos años [78], con un mecanismo que no se conoce bien contra algunas infecciones virales. Se investigan varios mecanismos posibles: la cloroquina puede inhibir los pasos dependientes del pH de la replicación de varios virus [79], con un potente efecto sobre la infección y propagación del SARS-CoV [80]. Además, la

cloroquina tiene efectos inmunomoduladores, suprimiendo la producción / liberación de TNF- α e IL-6. También funciona como una nueva clase de inhibidor de la autofagia [81], que puede interferir con la infección viral y la replicación. Varios estudios han encontrado que la cloroquina interfiere con la glicosilación de los receptores celulares de SARS-CoV [80] y funciona en las etapas de entrada y post-entrada de la infección por COVID-19 en las células Vero E6 [82]. Se demostró que una combinación de remdesivir y cloroquina inhibe eficazmente el SARS-CoV-2 recientemente emergido in vitro.

Los científicos confirmaron previamente que los inhibidores de la proteasa lopinavir y ritonavir, utilizados para tratar la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) [83], podrían mejorar el resultado de los pacientes con MERS-CoV [84] y SARS-CoV [85]. Se informó que las cargas virales de β -coronavirus de un paciente con COVID-19 en Corea disminuyeron significativamente después del tratamiento con lopinavir / ritonavir (Kaletra®, AbbVie, North Chicago, IL, EE. UU.) [86]. Además, los médicos combinaron el tratamiento de la medicina china y occidental incluyendo lopinavir / ritonavir (Kaletra®), arbidol y Shufeng Jiedu Capsule (SFJDC, una medicina tradicional china) y obtuvieron una mejora significativa en los síntomas asociados con la neumonía en el Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai, China [87].]. Los otros medicamentos antivirales incluyen nitazoxanida, favipiravir, nafamostat, etc. (consulte la Tabla 1 para más detalles).

Table 1 en ingles

Common and potent antiviral drugs

Approved	Penciclovir/ Acyclovir	Nucleoside analog	A synthetic acyclic guanine derivative, resulting in chain termination	HSV, VZV	[97]
Approved, Investigational	Ganciclovir	Nucleoside analog	Potent inhibitor of the Herpesvirus family including cytomegalovirus	AIDS- associated cytomegalovirus infections	[98]
Investigational	Favipiravir (T-705)	Nucleoside analog: Viral RNA polymerase inhibitor	Acting on viral genetic copying to prevent its reproduction, without affecting host cellular RNA or DNA synthesis	Ebola, influenza A(H1N1)	[99]– [101]
Approved, Investigational, Vet approved	Nitazoxanide	Antiprotozoal agent	Modulating the survival, growth, and proliferation of a range of extracellular and intracellular protozoa, helminths, anaerobic and microaerophilic bacteria, viruses	A wide range of viruses including human/animal coronaviruses	[102]– [104]

HIV Human immunodeficiency virus, *AIDS* Acquired immune deficiency syndrome, *SARS* Severe acute respiratory syndrome, *MERS* Middle East respiratory syndrome, *HCV* Hepatitis C virus, *HSV* Herpes simplex virus, *VZV* Varicella-zoster virus

Conclusiones

El brote de COVID-19 se extendió rápidamente por China y se extendió a 85 países / territorios / áreas fuera de China a partir del 5 de marzo de 2020 [2]. Los científicos han avanzado en la caracterización del nuevo coronavirus y están trabajando ampliamente en las terapias y vacunas contra el virus. Hemos resumido el conocimiento actual del SARS-CoV-2 de la siguiente manera: en primer lugar, la neumonía emergente, COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, exhibe una fuerte infectividad pero menos virulencia, en comparación con el SARS y el MERS, en términos de morbilidad y mortalidad. Originado en el reservorio de murciélagos y huéspedes intermedios desconocidos, el SARS-CoV-2 se une a ACE2 con alta afinidad como receptor de virus para infectar a los humanos. En segundo lugar, la población susceptible involucra a ancianos y personas con ciertas afecciones médicas subyacentes, lo que requiere más atención y atención. En tercer lugar, hasta ahora, los tratamientos de apoyo, combinados con medicamentos antivirales potentes, como remdesivir, cloroquina o lopinavir / ritonavir, se han llevado a cabo con un efecto definitivo en el tratamiento de pacientes

con COVID-19, mientras que se necesitan datos sólidos de más ensayos clínicos. Sin embargo, las preguntas siguen siendo vagas y son urgentes más estudios para explorar el mecanismo de transmisión y patogenicidad del coronavirus emergente. Para dejar en claro el camino evolutivo desde el huésped original hasta la transmisión entre especies, a fin de limitar potencialmente la transmisión a animales o humanos ingenuos. Además, para descubrir el misterio del mecanismo molecular de entrada y replicación viral, que proporciona la base de futuras investigaciones sobre el desarrollo de vacunas y medicamentos antivirales específicos.

Dado que más del 80% de los pacientes son confirmados en la provincia de Hubei, los hospitales y trabajadores médicos en Hubei enfrentan y enfrentan enormes presiones y desafíos severos, incluido un alto riesgo de infección y protección inadecuada, así como exceso de trabajo, frustración y agotamiento [105] El gobierno y las autoridades chinas han lanzado una intervención psicológica, y esperamos sinceramente que los chinos y otros países superen la epidemia lo más rápido posible.

Referencias

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. WHO . Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. [[Google Scholar](#)]
3. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(4):2000058. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020. 10.1093/jtm/taaa021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
5. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–

523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 7. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130–137. doi: 10.1111/resp.13196. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 8. Zhou Peng, Yang Xing-Lou, Wang Xian-Guang, Hu Ben, Zhang Lei, Zhang Wei, Si Hao-Rui, Zhu Yan, Li Bei, Huang Chao-Lin, Chen Hui-Dong, Chen Jing, Luo Yun, Guo Hua, Jiang Ren-Di, Liu Mei-Qin, Chen Ying, Shen Xu-Rui, Wang Xi, Zheng Xiao-Shuang, Zhao Kai, Chen Quan-Jiao, Deng Fei, Liu Lin-Lin, Yan Bing, Zhan Fa-Xian, Wang Yan-Yi, Xiao Geng-Fu, Shi Zheng-Li. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 9. Giovanetti M, Benvenuto D, Angeletti S, Ciccozzi M. The first two cases of 2019-nCoV in Italy: where they come from? *J Med Virol*. 2020:1–410.1002/jmv.25699 [Epub ahead of print]. [[PubMed](#)]
 10. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol*. 2020;79:104212. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104212. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 11. Hampton T. Bats may be SARS reservoir. *JAMA*. 2005;294(18):2291. doi: 10.1001/jama.294.18.2291. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 12. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and coronaviruses. *Viruses*. 2019;11(1):E41. doi: 10.3390/v11010041. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

13. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005;310(5748):676–679. doi: 10.1126/science.1118391. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Wu Fan, Zhao Su, Yu Bin, Chen Yan-Mei, Wang Wen, Song Zhi-Gang, Hu Yi, Tao Zhao-Wu, Tian Jun-Hua, Pei Yuan-Yuan, Yuan Ming-Li, Zhang Yu-Ling, Dai Fa-Hui, Liu Yi, Wang Qi-Min, Zheng Jiao-Jiao, Xu Lin, Holmes Edward C., Zhang Yong-Zhen. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020. 10.1002/jmv.25726 [Epub ahead of print]. [[PubMed](#)]
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. 10.1056/NEJMoa2002032.
17. Chowell G, Abdirizak F, Lee S, Lee J, Jung E, Nishiura H, et al. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med*. 2015;13:210. doi: 10.1186/s12916-015-0450-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Kang CK, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of spreaders of middle east respiratory syndrome coronavirus during the 2015 outbreak in Korea. *J Korean Med Sci*. 2017;32(5):744–749. doi: 10.3346/jkms.2017.32.5.744. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):E59. doi: 10.3390/v11010059. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Wu Aiping, Peng Yousong, Huang Baoying, Ding Xiao, Wang Xianyue, Niu Peihua, Meng Jing, Zhu Zhaozhong, Zhang Zheng, Wang Jiangyuan, Sheng Jie, Quan Lijun, Xia Zanzian, Tan Wenjie, Cheng Genhong, Jiang Taijiao. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe*. 2020;27(3):325–328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol*. 2020. 10.1002/jmv.25719. [[PubMed](#)]
24. Zhang L, Shen FM, Chen F, Lin Z. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2020. 10.1093/cid/ciaa112 [Epub ahead of print]. [[PubMed](#)]
25. Wu D, Zou S, Bai T, Li J, Zhao X, Yang L, et al. Poultry farms as a source of avian influenza a (H7N9) virus reassortment and human infection. *Sci Rep*. 2015;5:7630. doi: 10.1038/srep07630. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. 2020. 10.1093/nsr/nwaa036.
27. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005;79(23):14614–14621. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of

- SARS. *J Virol*. 2020. 10.1128/JVI.00127-20 [Epub ahead of print]. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
29. Tortorici MA, Veasler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res*. 2019;105:93–116. doi: 10.1016/bs.aivir.2019.08.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Zhang N, Jiang S, Du L. Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(6):761–774. doi: 10.1586/14760584.2014.912134. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol*. 2020. 10.1038/s41423-020-0374-2. [[PubMed](#)]
32. Yu Fei, Du Lanying, Ojcius David M., Pan Chungeng, Jiang Shibo. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes and Infection*. 2020;22(2):74–79. doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1–42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Sawicki SG, Sawicki DL. Coronavirus transcription: a perspective. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;287:31–55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Hussain S, Pan J, Chen Y, Yang Y, Xu J, Peng Y, et al. Identification of novel subgenomic RNAs and noncanonical transcription initiation signals of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2005;79(9):5288–5295. doi: 10.1128/JVI.79.9.5288-5295.2005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Perrier A, Bonnin A, Desmarests L, Danneels A, Goffard A, Rouille Y, et al. The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans-Golgi network localization signal. *J Biol Chem*. 2019;294(39):14406–14421. doi:

- 10.1074/jbc.RA119.008964. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020. 10.1038/s41564-020-0688-y. [[PubMed](#)]
 38. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog.* 2018;14(8):e1007236. doi: 10.1371/journal.ppat.1007236. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 39. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.* 2015;202:120–134. doi: 10.1016/j.virusres.2014.11.021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 40. Simmons G, Gosalia DN, Rennekamp AJ, Reeves JD, Diamond SL, Bates P. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *P Natl Acad Sci USA.* 2005;102(33):11876–11881. doi: 10.1073/pnas.0505577102. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 41. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020. 10.1056/NEJMoa2001316 [Epub ahead of print]. [[PubMed](#)]
 42. Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020. 10.1016/j.jmii.2020.02.001 [Epub ahead of print]. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 43. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 44. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A

- first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) *Mil Med Res.* 2020;7(1):4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 46. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. 10.1001/jama.2020.1585 [Epub ahead of print]. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 47. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa030634. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 48. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 49. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401–402. doi: 10.1002/jmv.25678. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 50. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 51. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1986–1994. doi: 10.1056/NEJMoa030685. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 52. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases

- of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):752–761. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Wang H, Xiao X, Lu J, Chen Z, Li K, Liu H, et al. Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza a (H7N9) infection in Guangzhou, China. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):534. doi: 10.1186/s12879-016-1840-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Kui L, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J*. 2020. 10.1097/CM9.0000000000000744 [Epub ahead of print]. [[PubMed](#)]
55. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;200230. 10.1148/radiol.2020200230. [Epub ahead of print]. [[PubMed](#)]
56. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(4):441–447. doi: 10.1002/jmv.25689. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
58. Gao HN, Lu HZ, Cao B, Du B, Shang H, Gan JH, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza a (H7N9) virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2277–2285. doi: 10.1056/NEJMoa1305584. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y, National Clinical Research Center for Child H, et al. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020. 10.1016/S2352-4642(20)30040-7 [Epub ahead of print]. [[PubMed](#)]
60. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by toll-like receptor 3. *Nature*. 2001;413(6857):732–738. doi: 10.1038/35099560. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Wu J, Chen ZJ. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:461–488. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120156. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Yoo JS, Kato H, Fujita T. Sensing viral invasion by RIG-I like receptors. *Curr Opin Microbiol*. 2014;20:131–138. doi: 10.1016/j.mib.2014.05.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Wu J, Sun L, Chen X, Du F, Shi H, Chen C, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science*. 2013;339(6121):826–830. doi: 10.1126/science.1229963. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Seth RB, Sun L, Ea CK, Chen ZJ. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell*. 2005;122(5):669–682. doi: 10.1016/j.cell.2005.08.012. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*. 2008;455(7213):674–678. doi: 10.1038/nature07317. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373–384. doi: 10.1038/ni.1863. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Takeuchi O, Akira S. Innate immunity to virus infection. *Immunol Rev*. 2009;227(1):75–86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shaoshang Zazhi*. 2020;36(0):E005. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Liu Y, Zhang C, Huang F, Yang Y, Wang F, Yuan J, et al. 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infections trigger an exaggerated cytokine response aggravating lung injury. 2020. [[Google Scholar](#)]

70. Liu Q, Wang R, Qu G, Wang Y, Liu P, Zhu Y, et al. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia death corpse. *J Forensic Med.* 2020;36(1):19–21. [[Google Scholar](#)]
71. National Health Commission of the People’s Republic of China . Diagnosis and Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (version 6) 2020. [[Google Scholar](#)]
72. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed 28 Jan 2020.
73. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020. 10.1016/s1473-3099(20)30141-9. [[PubMed](#)]
74. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327–347. doi: 10.1038/nrd.2015.37. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020;43(0):E002. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (gs-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 2018;9(2):e00221–e00218. doi: 10.1128/mBio.00221-18. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Holshue Michelle L., DeBolt Chas, Lindquist Scott, Lofy Kathy H., Wiesman John, Bruce Hollianne, Spitters Christopher, Ericson Keith, Wilkerson Sara, Tural Ahmet, Diaz George, Cohn Amanda, Fox LeAnne, Patel Anita, Gerber Susan I., Kim Lindsay, Tong Suxiang, Lu Xiaoyan, Lindstrom Steve, Pallansch Mark A., Weldon William C., Biggs Holly M., Uyeki Timothy M., Pillai Satish K. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England*

- Journal of Medicine. 2020;382(10):929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Aguiar ACC, Murce E, Cortopassi WA, Pimentel AS, Almeida M, Barros DCS, et al. Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2018;8(3):459–464. doi: 10.1016/j.ijpddr.2018.10.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722–727. doi: 10.1016/S1473-3099(03)00806-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Golden EB, Cho HY, Hofman FM, Louie SG, Schonthal AH, Chen TC. Quinoline-based antimalarial drugs: a novel class of autophagy inhibitors. *Neurosurg Focus*. 2015;38(3):E12. doi: 10.3171/2014.12.FOCUS14748. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Wang Manli, Cao Ruiyuan, Zhang Leike, Yang Xinglou, Liu Jia, Xu Mingyue, Shi Zhengli, Hu Zhihong, Zhong Wu, Xiao Gengfu. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63(8):769–802. doi: 10.2165/00003495-200363080-00004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled

- trial. *Trials*. 2020;21(1):8. doi: 10.1186/s13063-019-3846-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252–256. doi: 10.1136/thorax.2003.012658. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020;35(6):e79. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e79. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends*. 2020. 10.5582/bst.2020.01030 [Epub ahead of print]. [[PubMed](#)]
88. Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. Mechanism of inhibition of ebola virus rna-dependent rna polymerase by remdesivir. *Viruses*. 2019;11(4):E326. doi: 10.3390/v11040326. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Lo MK, Feldmann F, Gary JM, Jordan R, Bannister R, Cronin J, et al. Remdesivir (GS-5734) protects African green monkeys from Nipah virus challenge. *Sci Transl Med*. 2019;11(494):eaau9242. doi: 10.1126/scitranslmed.aau9242. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Hsieh HP, Hsu JT. Strategies of development of antiviral agents directed against influenza virus replication. *Curr Pharm Des*. 2007;13(34):3531–3542. doi: 10.2174/138161207782794248. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Nishimura H, Yamaya M. A synthetic serine protease inhibitor, Nafamostat Mesilate, is a drug potentially applicable to the treatment of ebola virus

- disease. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(1):45–50. doi: 10.1620/tjem.237.45. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. PAAASLD-IDS A H Guidance & Panel Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDS A recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2018;67(10):1477–1492. doi: 10.1093/cid/ciy585. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Tsang K, Zhong NS. SARS: pharmacotherapy. *Respirology.* 2003;8(Suppl 1):S25–S30. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00525.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis.* 2019. 10.1093/cid/ciz544 [Epub ahead of print]. [[PubMed](#)]
95. McQuade B, Blair M. Influenza treatment with oseltamivir outside of labeled recommendations. *Am J Health.* 2015;72(2):112–116. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:g2545. doi: 10.1136/bmj.g2545. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Shiraki K. Antiviral drugs against alphaherpesvirus. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1045:103–122. doi: 10.1007/978-981-10-7230-7_6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Al-Badr AA, Ajarim TDS. Ganciclovir. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2018;43:1–208. doi: 10.1016/bs.podrm.2017.12.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antivir Res.* 2013;100(2):446–454. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

100. Goldhill DH, Te Velthuis AJW, Fletcher RA, Langat P, Zambon M, Lackenby A, et al. The mechanism of resistance to favipiravir in influenza. *P Natl Acad Sci USA*. 2018;115(45):11613–11618. doi: 10.1073/pnas.1811345115. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- 101.. Cardile AP, Warren TK, Martins KA, Reisler RB, Bavari S. Will there be a cure for Ebola? *Annu Rev Pharmacol*. 2017;57:329–348. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-105055. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antivir Res*. 2014;110:94–103. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.07.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH clinical collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antivir Res*. 2015;114:1–10. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.11.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health*. 2016;9(3):227–230. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang BX, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):e14. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30047-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]