



Pandemia por el SARS-CoV-2: diagnósticos, desarrollo de vacunas, tratamiento e impacto en el sector educativo venezolano

José Ramón Vielma-Guevara
Unidad Educativa Privada Colegio
"Antonio Rosmini"
orcid: 0000-0002-3576-9149
joravig2015@gmail.com
Venezuela

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

Luis Vicente Gutiérrez-Peña
Universidad Nacional
Experimental Sur del Lago
"Jesús María Semprum" -
(UNESUR)
Orcid: 0000-0002-3574-5059
gutierrezlv@unesur.edu.ve
Venezuela

Fecha de recepción: 15/11/2020

Fecha de aceptación: 18/12/2020

Resumen

Con el propósito de describir los principales aspectos del diagnóstico, las quimioterapias antivirales, desarrollo de vacunas y finalmente el efecto sobre el sector educativo nacional ocasionado por el SARS-CoV-2, se realizó una revisión en las bases de datos: PubMed, Scielo y Google Académico con una combinación de palabras claves en inglés y español. El SARS-CoV-2 es un orthocoronavirinae del grupo IV, pertenecientes al género betacoronavirus, que causa la actual enfermedad pandémica definida por la Organización Mundial de la Salud como la COVID-19. Ésta es considerada por los expertos mundiales como una infección viral emergente. El 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

pudo adaptarse al ser humano, para transmitirse de persona a persona, mediante gotitas respiratorias y secreciones nasales contaminadas con partículas de unas 5 micras de diámetro, altamente infecciosas. El análisis realizado nos permite inferir que las pruebas serológicas rápidas permiten el tamizado de un gran número de muestras de pacientes con sospecha de la COVID-19, mientras que el diagnóstico definitivo se realiza vía la reacción en cadena de la polimerasa. El mejor antiviral con propósito de tratamiento hasta ahora es el Remdesivir. La aplicación de vacunas masivamente a nuestra población, en conjunto al uso de mascarillas, distanciamiento de al menos 2 metros entre individuos, el adecuado lavado de manos, constituyen las principales estrategias de control para mitigar los efectos de la actual pandemia.

Palabras clave:
*SARS-CoV-2; COVID-19; diagnóstico;
vacunas; pandemia*



SARS-CoV-2 pandemic. diagnostic, vaccine development, treatment aspects, and venezuelan educative sector impact

Abstract

To aim to describe the main aspects of diagnosis, antiviral chemotherapies, vaccine development and finally the effect on the national educational sector caused by SARS-CoV-2, a review was carried out in the databases: PubMed, Scielo and Google Scholar with a combination of keywords in English and Spanish. SARS-CoV-2 is a 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 veterinary and its transmission is zoonotic, from viruses that have bats as reservoirs and as an intermediate host the pangolin, from which it is inferred it could adapt

to humans, to be transmitted from person to person, through respiratory droplets and nasal secretions contaminated with particles of about 5 microns in diameter, highly infectious. The analysis carried out allows us to infer that rapid serological tests allow the screening of a large number of samples from patients with suspected COVID-19, while the definitive diagnosis is made via the polymerase chain reaction. The best antiviral for treatment purpose so far is Remdesivir. The massive application of vaccines to our population, together with the use of masks, distance of at least 2 meters between individuals, proper hand washing, are the main control strategies to mitigate the effects of the current pandemic.

Keywords:

SARS-CoV-2; COVID-19; diagnostic; vaccine; pandemic



Introducción

El objetivo principal de este trabajo es describir los principales aspectos del diagnóstico, estado actual de las quimioterapias antivirales, desarrollo de vacunas y finalmente el efecto sobre el sector educativo nacional, ocasionado por el SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19. La actual pandemia ha afectado según reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta el 21 de marzo de 2021 a un total de 122.536.880 personas en todo el mundo, con un total acumulado de 2.730.780 muertes y 3.291.360 nuevos casos diagnosticados tan solo en los últimos siete días, un panorama difícil en naciones como Brasil, USA, India, Francia e Italia, con un avance significativo en las tasas de prevalencia e incidencia de la COVID-19 (OMS, 2021).

El diagnóstico en la COVID-19 posee tres componentes: epidemiológico, clínico y de laboratorio (Vielma y col., 2014; Vielma-Guevara y col., 2020). El diagnóstico de laboratorio se fundamenta en la búsqueda de anticuerpos en el suero de los pacientes, mediante pruebas rápidas y el diagnóstico confirmatorio se realiza mediante la PCR. En Venezuela una de las estrategias de control aplicadas es el tratamiento de los pacientes COVID-19 con ivermectina, azitromicina, esteroides, ozonoterapia, oxigenoterapia, entre otras estrategias.

El esquema recomendado por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna recomienda tratamiento sintomático para la Fase I (estadio inicial) de la enfermedad. Oxigenoterapia, esteroides, Remdesivir y enoxaparina para las fases pulmonares designadas IIa y IIb (Fase II) y para el estadio más tardío o Fase III (fase hiperinflamatoria) las pautas sugeridas recomiendan: oxigenoterapia, esteroides y enoxaparina (Figuera y col., 2020).

Venezuela arrancó la estrategia de prevención y control más esperada por la población, la vacunación e inmunización con la Sputnik-V de Rusia, consistente en la aplicación intramuscular de dos dosis con un intervalo de al menos 21 días entre éstas. Los trabajadores de la salud: médicos, enfermeras, bioanalistas y demás trabajadores de hospitales, CDI, ambulatorios son los primeros en ser vacunados. La segunda vacuna utilizada en venezolanos fue la vacuna China Sinovac. Recientemente se ha dado inicio a los estudios de fase clínica III de la vacuna de Cuba Soberana 01 y la única vacuna que oficialmente no ha sido aprobada para uso en nuestra población es la de Astrazeneca, por la actividad limitada de protección frente a la variante de Suráfrica del SARS-CoV-2.

Para la realización del trabajo se planteó un esquema expo-

sitivo inicial y se procedió a la búsqueda de información en las bases de datos: PubMed, Scielo y Google Académico con combinaciones de palabras en inglés y en español. La búsqueda se tradujo en un total de 31.974 documentos, para lo cual limitamos la indagación solo a aspectos diagnósticos, desarrollo de vacunas, tratamiento e impacto en el sector educativo. No utilizamos criterios de validación de la información, empleados en revisiones sistemáticas cualitativas.

Aspectos diagnósticos de la infección por SARS-CoV-2

Todo diagnóstico está basado en la concordancia entre los aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, para arribar de forma inequívoca a la infección o enfermedad que afecta al paciente (Vielma y col., 2014). En Venezuela, el laboratorio de referencia nacional para la realización de pruebas confirmatorias de COVID-19, es el adscrito al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR), de la ciudad de Caracas. Las muestras deben mantenerse refrigeradas a 4°C. El envío al laboratorio de referencia del INHRR, debe hacerse también a 4°C. Las muestras recomendadas por la WHO (2020) son las correspondientes al tracto respiratorio superior (exudado nasofaríngeo/orofaríngeo en pacientes ambulatorios), tracto respiratorio inferior (lavado



broncoalveolar como primera elección, esputo (si es posible) y/o aspirado endotraqueal, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave. Otra de las muestras útiles es el suero, del cual deben tomarse dos muestras apareadas, es decir, con al menos 14-30 días de diferencia, recogiendo el primer suero, durante la primera semana de enfermedad (fase aguda). En el caso de recoger una única muestra de suero, se debería tomar al menos 14 días después del inicio de los síntomas, para poder confirmar la presencia de anticuerpos específicos (a éstas últimas pruebas se les conoce como serología; su principal uso es en el barrido o tamizaje que se realiza a gran cantidad de personas). Según criterios internacionales, pueden ser consideradas otras muestras en casos no resueltos (dudosos, no confirmados, no concluyentes) como: la biopsia/necropsia (incluyendo muestras de pulmón), muestras de sangre completa, y muestras de orina (WHO, 2020).

Técnicas moleculares

En pacientes con la COVID-19, las herramientas moleculares constituyen la primera línea de elección para fines de diagnóstico y para la confirmación de casos sospechosos. Existen diferentes protocolos con el visto bueno de la mayoría de expertos en el tema y disponibles a todos los países del mundo (Ahn y col., 2020). Otras técnicas adicionales, incluyen la determina-

ción serológica de anticuerpos o de antígenos virales, son más rápidas que las primeras, y permiten el diagnóstico; sin embargo, este resultado es interpretado como presuntivo (Meyer y col., 2014; Chen y col., 2015).

Un ensayo por reacción en cadena de la polimerasa por transcripción reversa en tiempo real (real time-RT-PCR), ha demostrado sensibilidad y especificidad para la detección de patógenos respiratorios en pacientes con infección respiratoria aguda (Wang y col., 2020 a). Este consiste en una variante a la prueba PCR desarrollada por Kary Mullis, ganador del premio Nobel. La presencia de SARS-CoV-2 en especímenes respiratorios (secreciones nasales y orofaríngeas, esputo o fluido de lavado broncoalveolar, recomendadas por WHO) es detectada por RT-PCR en tiempo real, con la posterior secuenciación de los productos obtenidos (Ahn y col., 2020).

Para el desarrollo rápido de pruebas de diagnóstico vía RT-PCR en tiempo real, la secuencia genómica, fue utilizada para diseñar sondas y cebadores específicos para la detección de SARS-CoV-2 (Corman y col., 2020).

El gran salto cuantitativo en materia de investigación es el trabajo de secuenciación del genoma SARS-CoV-2, realizado por el grupo de la República Popular de China de Lu y col., (2020). Es a partir de este importante logro, y de la disponibilidad de la secuencia completa del genoma

viral, que se ha podido avanzar rápidamente no solo en términos de diagnóstico, también en materia del desarrollo de vacunas, por ejemplo, seleccionando secuencias génicas que podrían ser excelentes candidatos para la búsqueda de epitopos de células TCD4+ y TCD8+, entre muchas otras aplicaciones.

Todos los protocolos de ensayo para RT-PCR en tiempo real, pueden utilizar ARN viral extraído del SARS-CoV como control positivo. Los cebadores y sondas diseñadas en base a genes específicos del SARS-CoV-2, utilizados en ensayos con criterios de diagnóstico incluyen: el primer marco de lectura abierto (ORF 1a y 1b), el gen de la ARN polimerasa ARN dependiente (RdRp), genes de la envoltura (E) y el gen para la proteína de la nucleocápside (N), han sido utilizados como blancos de diagnósticos claves para la identificación del SARS-CoV-2. Investigadores de instituciones en diversas partes del mundo han compartido sus protocolos de trabajo y las secuencias específicas de los cebadores, hasta una base de la WHO de acceso gratuito a todo el mundo (WHO, 2020).

Aplicaciones de las técnicas moleculares no limitadas al diagnóstico

La qRT-PCR, es una variante de la anterior técnica y es útil para cuantificar carga viral y verificar la efectividad del tratamiento antiviral en pacientes con COVID-19. En el trabajo



publicado por el grupo de Lim y col., (2020), se reporta el caso de un paciente coreano de sexo masculino, de 54 años de edad, residente en Wuhan, China, quien ingresó a la República de Corea, el día 20 de enero del año en curso, el cual comenzó con dolores musculares y resfriado el día 22 de enero. Después de contactar un centro de salud pública, fue ingresado al hospital de Myongji, colocado en aislamiento en una habitación con presión negativa. Fue posteriormente confirmado como el tercer paciente con COVID-19 en Corea. Al inicio, la confirmación de la infección fue realizada por el RT-PCR "pan-coronavirus" y el producto de la amplificación se sometió a secuenciamento para verificar el diagnóstico. Este paciente fue responsable de los primeros casos de transmisión terciaria, fuera de China, al inicio de la pandemia. Al día 5 de su enfermedad, presentó fiebre y al séptimo día, presentó tos seca. No hubo presencia en este punto de síntomas respiratorios severos como: dolor torácico o expectoración productiva. A través de la técnica de escaneo por tomografía computarizada de alta resolución (técnica paraclínica útil como criterio de diagnóstico en casos de neumonía por COVID-19, ampliamente aceptada) pudo evidenciarse consolidaciones pequeñas en el lóbulo posterior derecho del pulmón y opacidades en los lóbulos inferiores de ambos pulmones. La cuantificación de la carga viral del pa-

ciente pudo realizarse por qRT-PCR en tiempo real, a partir del día 31 de enero de 2020. La terapia con Lopinavir/Ritonavir al octavo día de su hospitalización (día 10 de la enfermedad), consistente de dos tabletas (Lopinavir 200 mg/ Ritonavir 50 mg) por vía oral. De manera muy interesante, a partir del siguiente día del tratamiento, la carga viral del SARS-CoV-2 comenzó a descender y títulos bajos o indetectables del coronavirus, fueron observados desde entonces. Desde el punto de vista de la evolución del paciente, este presentó compromiso neurológico (psiquiátrico): depresión, insomnio e ideas suicidas, después de su ingreso al aislamiento, razón por la cual recibió tratamiento respectivo, de parte de un especialista. Estos autores consiguen reducción de carga viral y mejoría de los síntomas del paciente después del tratamiento con Lopinavir/Ritonavir (Lim y col., 2020). Un aspecto muy interesante, es que el paciente fue hospitalizado rápidamente y pudo salvar su vida, gracias a la intervención médica oportuna, una importante lección que deberíamos tener en cuenta los venezolanos, el no esperar tanto tiempo, para acudir a los servicios de atención públicos.

Pruebas serológicas

El paso más significativo en cualquier técnica, es la elección de un antígeno ideal, este debe presentar un conjunto de condiciones que incluyan: capacidad

de interactuar con anticuerpos, de la clase IgM e IgG, es decir ser antigénico, muy vinculado a la característica anterior, está la premisa que debe identificar pacientes infectados tanto en la fase aguda, como en la fase crónica de la enfermedad, ser reactivo frente a todos los aislados o cepas del parásito (no ser un antígeno específico de cepa), debe provenir de una fuente o cantera de antígenos ideales, ser sensible (poca cantidad del antígeno, debería reaccionar con los anticuerpos séricos del paciente) y específico (diagnosticar solo y solo enfermedad de interés, y prevenir reacciones cruzadas con otras enfermedades infecciosas o autoinmunes). Cumplir con todos estos pre-requisitos no es fácil (Vielma y Concepción, 2005). ¿Se puede entonces comparar, la búsqueda de antígenos ideales en virus a organismos más complejos, por ejemplo, eucariotas? En términos generales sí, porque el antígeno seleccionado debe ser específico, sensible, antigénico, detectar IgM (fase aguda), IgG (fase crónica), no ser específico de cepa viral, el problema estriba en que el virus es más simple, y no posee organelas, como en los eucariotas.

Del SARS-CoV-2, solo pueden seleccionarse proteínas de la envoltura o proteínas internas del virus. He aquí un mito, el sistema inmune ataca lo más accesible, las proteínas de la espícula, y eso es cierto, son candidatos estos epitopos a ser



antigénicos (y potencialmente útiles con fines de diagnóstico) e inmunogénicos (y potencialmente útiles con propósito de vacunas). Sin embargo, con la proteína recombinante de 24 kDa de *T. cruzi* (Pgr24) que es una proteína interna (de ubicación subcelular predominantemente de glicosomas en *Trypanosoma cruzi*) ofrece 100% de sensibilidad y especificidad frente a 504 sueros de pacientes con enfermedad de Chagas (diferentes cuadros clínicos), otras enfermedades infecciosas y sueros de personas clínicamente sanas. Es decir, no solo hay respuesta al exterior del agente infeccioso, en su interior pueden encontrarse candidatos a antígenos ideales (Vielma y Concepción, 2005).

En nuestro país, el doctor José David Rosales del Instituto de Altos Estudios Avanzados (IDEA), desarrolla y produce un estudio diagnóstico para COVID-19, basado en anticuerpos monoclonales. El trabajo del doctor Rosales debe ser valorado, por su excelente trayectoria de más de veinte años en el diagnóstico de enfermedades zoonóticas en Venezuela. Él ha sido acreedor de varios reconocimientos, entre ellos el premio al mejor trabajo de investigación en el área de Ciencias Básicas, otorgados por el Observatorio Nacional de Ciencia, Tecnología, Investigación e Innovación (Oncti) en su última edición.

Desarrollo de vacunas

El aspecto que podría cambiar dramáticamente el cuadro de crecimiento exponencial de la actual pandemia COVID-19 a escala global, sería una vacuna universal, que pudiera ser administrada a personas clínicamente sanas, con inmunógenos virales que confirieran una protección duradera frente a la infección con el SARS-CoV-2, en efecto, en su acepción más básica una estrategia de prevención, cuyo costo-beneficio superaría ampliamente la necesidad de encontrar drogas curativas, para pacientes ya infectados y que pudiesen estar gravemente enfermos. La estrategia de inmunización ofrece ventajas relacionadas con la reducción de la morbilidad, mortalidad y disminuye los efectos secundarios no deseados a largo plazo, lo cual, obviamente es mejor en términos de su comparación al uso de drogas curativas (Ahn y col., 2020).

El concepto inicial de vacunas meramente preventivas, destinadas a interrumpir la cadena epidemiológica del COVID-19, en su vía de transmisión, ha cambiado sustancialmente en el tiempo. Gracias a trabajos como los del ilustre venezolano (ya fallecido) Dr. Jacinto Convit, por citar un ejemplo, sobre vacunas contra la lepra (causada por una bacteria llamada *Mycobacterium leprae*), las vacunas también sirven para el tratamiento del enfermo, es decir como inmunoterapia (Majum-

der y col., 1996). En términos simples, además de ser preventiva, también es curativa.

Otro aspecto que ha cambiado, es el de la distinción entre vacunación, término que implica cumplir con un esquema de recepción de los inmunógenos, por vía oral, intramuscular, subcutánea u otra vía, y el de inmunización, que implica que el individuo ya vacunado, desarrolle una respuesta inmune tanto humoral como celular, frente a los antígenos (en este caso preferimos utilizar la designación de inmunógenos) y desarrolle una respuesta duradera y protectora frente a los inmunógenos colocados con el esquema de vacunación propuesto. En términos sencillos, vacunarse, no implica necesariamente que todos quedemos inmunizados y desarrollemos, por ejemplo, un buen título de anticuerpos neutralizantes protectores frente al SARS-CoV-2.

El otro aspecto general a ser considerado por cada uno de los ciudadanos de todas partes del mundo, es que obtener una vacuna, no es una carrera contra el tiempo; para su uso clínico final, no es correcto el periodo de un año (es muy poco tiempo). Las epidemias de los dos anteriores betacoronavirus SARS-CoV y MERS-CoV, ocurrieron en 2002-2003 y 2012, y hasta ahora ese conocimiento valioso, no se ha traducido en tratamientos específicos o vacunas contra el SARS-CoV-2.



El tiempo estimado para el desarrollo de vacunas era de unos 20 años, transcurridos desde los ensayos de investigación básicos, que incluyen los ensayos de retos, una etapa que se toma como criterio de validez inicial de efectividad del candidato a vacuna, hasta su inclusión en estudios clínicos. Pero como hemos mejorado en las herramientas de secuenciación de genomas, y podemos realizar vacunología inversa y análisis *in silico*, podemos ir un poco más rápido, y acortar este tiempo de 10 a 15 años. Es decir, son muchas y muy variadas las fases desde el concepto general (teórico) de la vacuna y los estudios de fase clínica I, II y III realizado en poblaciones humanas "voluntarias" para probar, como conejillos de indias, la vacuna.

Las etapas intermedias también incluyen: la evaluación de la toxicidad de la formulación vacunal (inmunógenos + adyuvantes) hacia diferentes órganos: hígado, riñón, corazón, cerebro, e incluso ensayos de posible teratogenicidad sobre el feto, entre otros (Vielma y col., 2018).

Existe, sin embargo, una vacuna desarrollada contra el Ébola que duró solo 5 años en ser obtenida. En la tabla 1, se resumen los principales candidatos a vacunas, para prevenir la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19. Existen al menos unas tres vacunas en estadios avanzados de desarrollo, es decir, en estudios de fase clínica en seres humanos y dos vacunas adicionales con plataformas tecnológicas

bien definidas, que pudiesen tener éxito (Ahn y col., 2020).

En el caso de la infección por SARS-CoV-2 el principal inmunógeno seleccionado por la mayoría de las empresas mundiales encargadas del desarrollo, obtención y validación de los candidatos vacunales, es la proteína S (espícula) del virus, porque media la interacción con el receptor ACE2 de la célula hospedadora (**Tabla 1**).

El reto también es seleccionar el adyuvante (del latín *ad-yuvare*, que significa ayudar); en muchos casos se utiliza el adyuvante completo de Freund e incompleto de Freund en modelos animales y luego para pruebas clínicas, se utilizan las sales de aluminio (Vielma y col., 2018).

Tabla 1. Principales candidatos a vacunas en actual desarrollo para prevenir la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Tipo de Vacuna	Inmunógeno	Empresa responsable del desarrollo de la vacuna	Comentario
Vacunas de Subunidades (recombinantes)	La proteína trimérica S (espícula): Trímero S	Clover Biopharmaceuticals	Ha sido detectada una respuesta de anticuerpos neutralizantes protectores, en el suero de pacientes recuperados de COVID-19.
Vacunas de DNA	DNA plasmídico, contenido del gen que codifica la proteína S de la espícula viral. Se designa como INO-4800.	Inovio Pharmaceuticals, en colaboración con Advaccine Biotechnology	Induce la activación de células T por liberación del ADN plasmídico.
Vacunas de mRNA	mRNA-1273. Codifica la proteína de la espícula (S) del SARS-CoV-2.	Moderna, Inc	No requiere integración al genoma de la célula hospedadora.
Otras vacunas	Posible candidato: proteína de la Nucleocápside (N).	Genexine Inc	La empresa desarrolla una vacuna, para pacientes COVID-19, utilizando la tecnología de la plataforma Hyleukin-7.

Fuente: Ahn y col., (2020).

La estrategia de obtención de vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 se centran en estrategias seguras: obtención de vacunas de subunidades, mediante tecnología del DNA recombinante, vacunas de RNA, vacunas de DNA, entre otros enfoques (Ahn y col., 2020). Clover Biopharmaceuticals confirmó la obtención de una vacuna de subunidad (recombinante) de un sistema de expresión, basado en el cultivo de células de mamíferos, para la obtención de la proteína S trimérica (trímero-S), y la detección de altos títulos de anticuerpos neutralizantes antigénico (inmunógeno)-específicos, en el suero de pacientes que se recuperaron de la infección por COVID-19 (Clover Biopharmaceuticals vaccines programs). Estas vacunas de subunidades se han caracterizados por el aumento de la respuesta inmune de las células T y lo más deseados altos títulos de anticuerpos neutralizantes anti-virales. Esta misma empresa reportó la introducción del uso del adyuvante GSK's a la formulación vacunal en desarrollo. Actualmente se encuentra en fase de estudios preclínicos (Ahn y col., 2020).

La siguiente estrategia que sigue la empresa Moderna, Inc, (2020) es el desarrollo y obtención de una vacuna RNA, designada como mRNA-1273 (tabla 1), actualmente en estudios de fase clínica I, que codifica la proteína de la espícula S del virus SARS-CoV-2. La tercera vacuna en desarrollo es codificada por plásmidos de

DNA (vacunas de DNA) que codifican de igual forma la proteína de la espícula (S) del SARS-CoV-2. Ésta se encuentra en estudios preclínicos y ha sido designada como vacuna de DNA (INO-4800) frente al COVID-19. Su mecanismo opera por la inducción de la actividad de células T, al ser administrada por vía intradérmica en los pacientes (Ahn y col., 2020). Una de las mayores limitaciones para el desarrollo de vacunas en este campo, es la altísima tasa de mutaciones de los virus RNA, en comparación a la de los virus DNA, lo cual indica una alta diversidad genética. Por estas razones, se ha ampliado el horizonte, buscando otras tecnologías diferentes.

Basado en lo anterior, Genexine Inc, ha utilizado la tecnología Hyleukin-7, que aumenta la respuesta inmune, por fusión de la IL-7 a hyFc, diseñado para hibridizar IgD e IgG4, para un mayor efecto de las proteínas de fusión. La IgD posee una estructura química, que maximiza la actividad de las proteínas de fusión. Por su parte, la IgG4 posee un sitio de unión no expuesto, que minimiza la inmunogenicidad adversa, porque previene un importante y potente mecanismo efector inmune, denominado citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de anticuerpos (CDC) (Ahn y col., 2020). Una manera de evitar efectos adversos resultantes de una respuesta inmune que po-

dría generar efectos adversos, es la sustitución de inmunógenos, en este caso la proteína de la nucleocápside (N) ha sido seleccionada (**Tabla 1**).

Tratamientos

Para el tratamiento de los pacientes con COVID-19, toda droga "potencialmente útil" debería cumplir con un conjunto de características "ideales", entre las cuales se puede destacar: producir una inhibición de tipo no competitivo sobre las enzimas del SARS-CoV-2 (RdRp, proteasas, entre otras), ser efectiva frente al aislado o cepa viral específica, producir una cura radical (efecto viricida), o al menos detener la replicación *in vivo* (efecto virostático), mitigar los signos y síntomas presentes en el paciente (generar una cura clínica), administración oral preferentemente y ser bien tolerada (mínimos efectos secundarios), ser efectiva a bajas concentraciones tanto *in vitro* como *in vivo* (Vielma y otros, 2014).

La **Tabla 2** resume algunas de las principales drogas bajo estudio para el tratamiento de la COVID-19. Una manera sencilla de leer y entender la tabla es fijarse en el valor del EC₅₀ o concentración efectiva 50 frente al SARS-CoV-2, es decir, la mínima cantidad de droga capaz de reducir la carga viral a la mitad, en un modelo celular *in vitro*, bajo condiciones de laboratorio controladas; nótese que todos los valores están



en el mismo orden de magnitud (μM = micromolar, 10^{-6} M = molar). También es importante aclarar que los valores

cambian cuando se refieren a un sistema vivo complejo como un ratón, por ejemplo. La tabla ya está ordenada, de manera

de mostrar primero, las que se consideran mejores candidatas para efectos de tratamiento.

Tabla 2. Principales drogas candidatas para estudios clínicos controlados en seres humanos con COVID-19.

Nombre de la droga	Tipo	Enfermedad para la cual es utilizado	EC_{50} SARS-CoV-2	Autor. Año	Estado de su evaluación en humanos
Remdesivir	Análogo a nucleótido Adenosina	Ébola	0,77 μM	Wang y col., 2020 b	Bajo estudios de fase clínica III para pacientes con COVID-19 (NCT04252664); Bajo estudios de fase clínica II en Ébola (NCT03719586).
Cloroquina/ Hidroxicloroquina*	4- aminoquinolinas	Malaria	1,13 μM	Wang y col., 2020 b	Su uso no fue aprobado por WHO para pacientes con COVID-19.
Favipiravir	Análogo a Guanina	Influenza	61,8 μM	Wang y col., 2020 b	Bajo estudios clínicos para COVID-19 (ChiCTR2000029548).
Interferón + Ribavirina**	La Ribavirina es un análogo a Guanina y el interferón es un agente antiviral endógeno, producido por los humanos	Hepatitis B, Hepatitis C	109 μM	Wang y col., 2020 b	Bajo estudios clínicos para COVID-19 (ChiCTR2000029387)
Lopinavir/ Ritonavir	Ambos son inhibidores de proteasas virales	Infección por VIH-1/SIDA	26,63 μM Lopinavir	Choy et al., 2020	Bajo estudios clínicos para COVID-19 (ChiCTR2000029539)

Fuente: tomado y modificado de Ahn y col., 2020.

Nota:

* A pesar del gran número de estudios clínicos (15) en curso: ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029868, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029609, ChiCTR2000029559 y ChiCTR2000029542, la prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma, la génesis de arritmias y la interacción con otros fármacos impidieron su uso en pacientes COVID-19. ** El uso del interferón peguilado + la Ribavirina impide el efecto secundario observado en los pacientes que reciben altas dosis de Ribavirina, consistente con la anemia.

Análogos a nucleósidos

Estas drogas generalmente interfieren con la vía de síntesis de nucleótidos celular y causan el cese de la replicación del genoma viral, por la acumulación de mutaciones. Los análogos a nucleósidos poseen como blan-

co a la RNA polimerasa, RNA dependiente (RdRp), la cual es responsable de la replicación del RNA viral (Leyseen y col., 2005). Hasta ahora, de todas las drogas potencialmente útiles para tratamiento de los pacientes con COVID-19, la mejor elección es el Remdesivir (ta-

bla 2), el cual no se encuentra disponible en Venezuela, para efectos del tratamiento de los pacientes HIV positivos, ni para tratar potencialmente, pacientes con COVID-19. Es importante realizar una reflexión al respecto, y consultar la opinión de los expertos virólogos clíni-

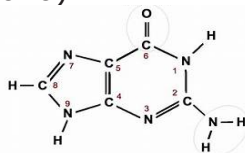
cos, internistas, infectólogos e inmunólogos nacionales.

El Remdesivir (GS-5734) es un análogo a adenina, que posee una estructura química similar, al ser comparado con la Alafenamida Tenofovir, un inhibidor de la enzima transcriptasa reversa, aprobado para el tratamiento de pacientes HIV positivos (Choy, 2016). En los Estados Unidos de Norteamérica, el primer reporte de un paciente infectado por el SARS-CoV-2, recibió tratamiento con Remdesivir (Holshue y col., 2020). En la tabla 2, puede verificarse el valor del EC₅₀ de la droga frente al SARS-CoV-2, en el modelo de células Vero, de 0,77 μ M. Esta droga está incluida en dos estudios clínicos de fase III, para comprobar su eficacia y seguridad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (NCT04252664 y NCT04257656). En el trabajo de Şimşek-Yavuz y Ünal, (2020) se señalan las dosis recomendadas: día 1: 200 mg, por vía intravenosa (IV), días 2 al 5 (incluso 10 días): 100 mg/día, IV.

La Ribavirina es un análogo a guanina, con utilidad comprobada para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (HCV) e infectados por el virus sincitial respiratorio (RSV), presenta un efecto secundario muy importante, cuando es utilizado en dosis elevadas y es la generación de anemia. Por esta razón, en la actual pandemia, se uti-

liza combinada con interferón peguilado para comprobar eficacia y seguridad en estudios clínicos (ChiCTR2000029387), con un propósito dual: estimular una respuesta antiviral innata y bajar la dosis de la Ribavirina. Dichos estudios son realizados en base a su anterior uso en pacientes con infección por SARS-CoV y MERS-CoV (Ahn y col., 2020).

El valor de EC₅₀ del Favipiravir (T705) en células Vero E6 puede consultarse en la tabla 2. Al igual que la Ribavirina, el Favipiravir es un análogo a guanina, y convencionalmente se ha utilizado en países como Japón para el tratamiento de pacientes con Influenza. Su espectro de acción no es limitado y puede ser utilizado en pacientes con Ébola, Fiebre Amarilla, infección por norovirus, Chikungunya y enterovirus (De Clercq, 2019). Para finalizar la sección de los análogos a nucleósidos, queremos señalar que el Favipiravir fue utilizado en estudios clínicos en pacientes con COVID-19 combinado a Interferón- α (ChiCTR2000029600) o Marboxil-Baloxavir (ChiCTR2000029544) (Ahn y col., 2020). Las dosis recomendadas para su uso en pacientes con COVID-19 son las siguientes: día 1: 2 x 1.600 mg; días 2-7 (o hasta el 10): 2 x 600 mg/día (Şimşek-Yavuz y Ünal, 2020).



El curioso caso de la Cloroquina y la Hidroxicloroquina

Estas drogas son ampliamente utilizadas en el tratamiento de la malaria, por apicomplexas parásitos pertenecientes al género *Plasmodium*. Las dosis recomendadas para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 eran las siguientes: para Hidroxicloroquina, día 1-5: 2 x 200 mg/día, por vía oral y en el caso de la Cloroquina fue: día 1-5 (o hasta el 10): 2 x 500 mg/día, por vía oral. Estas drogas son aminoquinolinas y se consideran inhibidores del ingreso del virus hasta la célula hospedadora. El mecanismo de acción para ambos incluye el incremento del pH endosomal requerido para la fusión del virus a la célula hospedadora, como también interfieren con la glicosilación de los receptores celulares para SARS-CoV y SARS-CoV-2. Profundizando un poco más en el interesante mecanismo de acción de estas drogas, se ha podido establecer que los análogos a Cloroquina, son bases dipróticas débiles (pueden aceptar más de protones), y éstos pueden acceder y concentrarse dentro de organelos ácidos, como los endosomas y lisosomas, permiten una elevación del pH intravesicular, lo cual genera la detención del tráfico endosomal y previene la fusión viral a la membrana plasmática de la célula hospedadora. Otro mecanismo propuesto (el tercero) es su rol



inmunomodulador: inhibición de la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II), de la presentación antigénica y de la activación inmune (por reducción de la expresión del CD154 por parte de las células T); inhibición de varias citocinas pro-inflamatorias: como IL-1, INF- α y el TNF; por otro lado, interfieren con las vías de los receptores similares a Toll 7 y 9 (TLR-7 y TLR9) e interferencia con la sintasa del AMP o GMP (Şimşek-Yavuz y Ünal, 2020). Si atendemos a la interpretación de la tabla 2 la Cloroquina y la Hidroxicloroquina, serían después del Remdesivir, las más lógicas elecciones posibles. Pero, resulta que la realidad es dramáticamente distinta: ¿Qué pasó entonces? Debido a la premura por tener a disponibilidad drogas para tratar a pacientes con COVID-19, fueron realizados varios estudios clínicos, que no controlaron los criterios de inclusión de pacientes, incluyeron poco número de pacientes, tampoco suficientes controles (hubo fallos de diseño), no se mostró, por ejemplo, el uso de placebos. En otros casos, no se siguió el respectivo proceso de revisión por pares de estos trabajos de investigación que, en principio, sugerían un futuro prometedor sobre el potencial uso de la Cloroquina y sobre todo de la Hidroxicloroquina, para el tratamiento de pacientes con COVID-19, incluso en casos de complicaciones severas (Şimşek-Yavuz y Ünal,

2020). Para ilustrar este importante punto, en un estudio aleatorizado prospectivo, (realizado en 30 adultos con COVID-19 en China), 15 de estos pacientes recibieron 400 mg de Hidroxicloroquina + tratamiento convencional; y un segundo grupo control o de comparación, estuvo constituido por los 15 pacientes restantes, quienes recibieron solo tratamiento convencional; no se consiguieron diferencias significativas en parámetros como: depuración nasofaríngea al día 7, tiempo de depuración viral promedio, normalización de la temperatura corporal y tasa de progresión, entre ambos grupos. Además, los autores señalan que solo 1 paciente en el grupo de la Hidroxicloroquina progresó hasta enfermedad severa (Chen, 2020).

El mayor inconveniente del uso de la Cloroquina y la Hidroxicloroquina tienen que ver con los efectos secundarios que han podido ser observados en pacientes, consistentes con: arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QT (electrocardiograma), y la muerte cardíaca súbita dependiente del medicamento; por tanto, resultan contraproducentes, y son partes de las razones por las cuales la WHO basándose en estudios clínicos bien diseñados y controlados (con seguimiento pormenorizado de los pacientes) decidió no continuar con su uso en pacientes con COVID-19. Pero el lector acucioso, puede dudar y pre-

guntarse con duda razonable, lo siguiente: ¿Es el virus SARS-CoV-2 el responsable de los daños al tejido cardíaco o es una secuela del propio tratamiento con Cloroquina e Hidroxicloroquina y las combinaciones de otras drogas utilizadas, las responsables del daño? La respuesta parece inclinarse del lado de la toxicidad de estas drogas, porque al incrementarse las dosis, se incrementó la prolongación del intervalo QT (Şimşek-Yavuz y Ünal, 2020). En resumen, ya no se cuenta con estas dos drogas y ahora la atención se centra en los estudios clínicos con base en el resto de los antivirales bajo estudio.

Inhibidores de Proteasas

Lopinavir/Ritonavir se consideran inhibidores de la síntesis de las proteínas virales. En el trabajo de Şimşek-Yavuz y Ünal, (2020) se sugieren como dosis: día 1-10 (o hasta el 14): 400mg / 100mg x 2/ día, por vía oral para pacientes con COVID-19. El Lopinavir es utilizado para el tratamiento de pacientes VIH positivos. El valor del EC50 en células Vero E6 se muestra en la tabla 2 y es un resultado aceptable (Choy y col., 2020). Su efectividad parece estar relacionada con los estadios tempranos de la enfermedad. En un estudio realizado en Hong Kong, comparando pacientes con SARS tratados con Ribavirina sola, versus pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir + Ribavirina, encontró un menor riesgo

de síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) o muerte causada por la infección por SARS-CoV, (2,4% vs. 28,8%, $p = 0,001$) al día 21 después del inicio de los síntomas, lo cual sugiere ventajas para la terapéutica seguida con la combinación Lopinavir/Ritonavir + Ribavirina (Chu y col., 2004). Hasta ahora, no se ha podido demostrar de forma inequívoca la efectividad del Lopinavir/

Ritonavir solos o en combinaciones para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (Şimşek-Yavuz y Ünal, 2020).

Plasma de pacientes convalecientes y uso de anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales poseen una exquisita afinidad frente a un único epitopo o determinante antigénico que

les da origen o contra el cual fueron diseñados. En la actualidad, representan la mayor clase de bioterapéutica para la inmunoterapia pasiva que busca tratar las infecciones virales. Existe conocimiento sobre el uso de los anticuerpos monoclonales neutralizantes frente a los betacoronavirus SARS-CoV y MERS-CoV (ver tabla 3) (Shanmugaraj y col., 2020).

Tabla 3. Anticuerpos monoclonales neutralizantes utilizados para el tratamiento de las infecciones virales.

Virus	Anticuerpos monoclonales	Principales blancos de acción	Referencias
SARS-CoV	80R, CR3014, CR3022, F26G18, F26G19, m396, 1A9, 201, 68, 4D4, S230.	Bloqueo de la interacción de la proteína de la subunidad 1, con el receptor celular ACE2. Unión a los residuos de aminoácidos 318-510 sobre el fragmento S1 del SARS-CoV, otros mecanismos.	Shanmugaraj y col., 2020
MERS-CoV	MERS-4, MERS-27, 4C2, m336, G4, D12, JC57-14, MERS-GD27, MERS-GD23, LCA60, MCA1, CDC2-C2, 7D10, G2.	Unión al dominio N-terminal de la proteína S del MERS-CoV. Bloqueo de la interacción de la proteína de la subunidad S1 con el receptor celular DPP4 <i>in vitro</i> , unión a la superficie glicosilada sobre la proteína de la subunidad S2 <i>in vitro</i> , otros mecanismos específicos.	Shanmugaraj y col., 2020
Influenza*	MHAA4549A	Bloquea la fusión de la membrana en el endosoma, neutralizando todas las cepas del virus de la Influenza A caracterizados.	Gupta y col., 2016
Ébola*	ZMaap	El anticuerpo monoclonal evaluado no presentó niveles de significancia estadístico para verificar eficacia. Aun cuando los resultados generales son benéficos para los pacientes.	Davey y col., 2016
SARS-CoV-2	Ninguno disponible	No aplica	No aplica

Fuente: Shanmugaraj y col., (2020)

Nota: * Estudios en fase clínica.

Las terapias pasivas con anticuerpos pueden ser consideradas como una de las alternativas para limitar la actual pandemia COVID-19, mediante el uso de plasma derivado de pacientes en fases de convalecencia o de anticuerpos monoclonales purificados en el laboratorio y manufacturados a

gran escala. Esta inmunización pasiva (ya los anticuerpos están preformados), puede reconocer regiones epitópicas en partículas virales foráneas, que reducen la tasa de replicación viral y la severidad y complicaciones de la enfermedad. Una de las recomendaciones más importantes para las autoridades sa-

nitarias en Venezuela que podemos seguir en esta materia, deriva de la evidencia científica en el tratamiento de las infecciones virales como Influenza, SARS, MERS y Ébola (tabla 3), es "la administración temprana de plasma convalecientes o de inmunoglobulinas hiperinmunes derivadas de pacientes



con altos títulos antivirales, pueden por una parte reducir la carga viral y por la otra, disminuir la mortalidad asociada a la enfermedad". En teoría esta realidad se aplicaría por lógica al COVID-19 (Mupapa y col., 1999; Luke y col., 2006; Arabi y col., 2015; Mair-Jenkins y col., 2015; Shanmugaraj y col., 2020). No obstante, existen dificultades a ser solventadas: en algunas infecciones virales solo un porcentaje bajo de los pacientes que se recuperan de la infección, presentan altos títulos contra los epitopos virales, que inducen la producción de los anticuerpos neutralizantes protectores, es decir, puede existir falta de donantes. Por otro lado, la producción a gran escala de anticuerpos monoclonales es una labor intensiva, que consume gran cantidad de tiempo y recursos económicos, lo cual limita su aplicación. Frente a una enfermedad emergente como COVID-19 y de las futuras epidemias infecciosas que vendrán, no podemos descartar su utilidad, aun cuando para la fecha en que se escribe este artículo, no existe ningún anticuerpo monoclonal aprobado y manufacturado para hacer frente a la actual pandemia.

Las opciones de tratamiento efectivas frente a SARS-CoV-2 están basadas en el uso de moléculas terapéuticas específicas que pueden interrumpir cualquier fase del ciclo de replicación viral o interactuar con los receptores ubicados en membrana plasmática de célu-

las hospedadoras, que restringen el reconocimiento y anclaje viral, limitando su ingreso a la célula hospedadora. En este sentido, se utilizan inhibidores de fusión peptídicos, anticuerpos monoclonales neutralizantes anti-SARS-CoV-2, anticuerpos monoclonales anti-ACE2 e inhibidores de proteasas (Shanmugaraj y col., 2020).

En el caso del SARS-CoV el anticuerpo monoclonal 80 R (tabla 3) se une al epitopo conformacional (residuos de aminoácidos 426-492) sobre el fragmento S1 del virus. Además, posee un segundo mecanismo de acción consistente en el bloqueo de la interacción de la proteína de la subunidad S1 con el receptor celular ACE2 utilizando la sexta región determinante de complementariedad (CDR, acrónimo del inglés) tanto *in vitro* como *in vivo* (ratón). En términos sencillos, el anticuerpo monoclonal bloquea el primer paso del ciclo de replicación viral y su uso ya ha sido validado en modelos celulares sencillos y modelos más complejos (un animal vivo, un mamífero, lo más cercano y más parecido al ser humano, que resulta económico y accesible para este tipo de experimentos), lo que sugiere su potencial uso como bioterapéutica para SARS-CoV y por extensión a COVID19 (Sui y col., 2004; Sui y col., 2005; Berry y col., 2010).

Otro anticuerpo monoclonal con promisorios resultados tan-

to *in vivo* como *in vitro* es el designado como 201. Su mecanismo de acción también es dual, como en el ejemplo anterior, pero en este caso 201 se enlaza a los residuos de aminoácidos 490-510 sobre el fragmento S1 del SARS-CoV, y en segundo lugar bloquea la interacción de la proteína de la subunidad S1 con el receptor celular ACE2, tanto *in vitro* como *in vivo*, pero esta vez el modelo animal fue otro mamífero de pequeño tamaño, el roedor conocido como Hámster Sirio (el segundo nombre hace referencia a la cepa del roedor) (Greenough y col., 2005; Coughlin y Prabhakar, 2012). Es decir, valida prácticamente el mismo blanco de acción del anticuerpo monoclonal 80 R, pero actúa sobre un epitopo distinto de la proteína de la espícula. ¿Cuáles serían las implicaciones directas? Si existiese alguna mutación favorable en alguna de las proteínas virales, como la de la espícula, dicho cambio puede ocurrir en un epitopo o determinante antigénico, y es muy poco probable que mutara todas las regiones epitópicas en su estructura al mismo tiempo. En términos simples, el uso combinado de varios anticuerpos monoclonales neutralizantes, pondría en jaque al betacoronavirus, y esa es precisamente la recomendación sugerida por los expertos, utilizar "un coctel de anticuerpos monoclonales, podría exhibir mayor y más potente actividad anti-viral que pudiese incrementar la efectividad del tratamiento y prevenir el

escape viral” (Sparrow y col., 2017).

En el caso del otro betacoronavirus humano el MERS-CoV queremos destacar los adelantos en materia de investigación realizados con el anticuerpo monoclonal m336, el cual también posee un mecanismo de acción dual, por unión al dominio carboxilo terminal de las bandas $\beta 5$ - $\beta 8$, a los rizos $\beta 5$ - $\beta 6$ y $\beta 6$ - $\beta 7$ en el dominio RBD del MERS-CoV y solaparse con la superficie de unión al receptor DPP4 en primera instancia. En segundo lugar, bloquea la proteína de la subunidad S1 con el receptor celular DPP4, porque logra mimetizar la interacción entre el RBD y el DPP4 en un ángulo de unión similar, tanto *in vitro* como *in vivo* (ratón y conejo). Es decir, bloquea el primer paso del ciclo de replicación viral del MERS-CoV y presenta resultados preliminares muy alentadores sobre su potencial uso clínico en humanos (Van Doremalen y col., 2017; Zhang y col., 2018). ¿Pero por qué interesa este resultado en la actual pandemia? Porque se trata de un buen resultado experimental con el otro betacoronavirus humano que originó una epidemia en el Oriente Medio, que hasta hoy día, no se ha podido controlar. En segundo lugar, porque el conjunto de resultados obtenidos con Influenza, Ébola, SARS-CoV y MERS-CoV (tabla 3) son consistentes entre ellos. Se valida la puerta de entrada o acceso viral a la célula hospedadora,

como blanco principal de acción de los anticuerpos monoclonales neutralizantes en los otros dos betacoronavirus humanos, relacionados más estrechamente al SARS-CoV-2, y porque un hipotético coctel de anticuerpos monoclonales dirigidos contra SARS-CoV (como por ejemplo el 80R y 201) podrían ser evaluados *in vitro* e *in vivo* contra el SARS-CoV-2 (Shanmugaraj y col., 2020), o mejor aún, como conocemos la secuencia genómica completa del SARS-CoV-2 (Lu y col., 2020), hay capacidad de diseñar anticuerpos monoclonales neutralizantes, dirigidos contra las proteínas de la espícula viral o contra el dominio RBD del SARS-CoV-2 y probarlos experimentalmente, primero en cultivos celulares, luego en animales de experimentación y finalmente en estudios clínicos. Este panorama luce muy esperanzador. ¿Con cuál de los modelos de estudio de infecciones virales nos quedamos? Con el SARS-CoV por el 79% de identidad con el agente etiológico del COVID-19 (Lu y col., 2020; Zhai y col., 2020; Zhu y col., 2020).

Medicina tradicional China para tratar pacientes con COVID-19

Existe un uso muy extendido en China continental de plantas herbáceas (medicina tradicional China) para el tratamiento del SARS durante la epidemia del año 2002-2003. Las cinco hierbas más utiliza-

das incluyeron: *Astragali Radix* (Huangqi), *Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma* (Gancao), *Saposhnikoviae Radix* (Fangfeng), *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* (Baizhu) y *Lonicerae Japonicae Flo* (Luo y col., 2020). Ahora bien, un número de resultados clínicos prácticos parecen sugerir que la medicina tradicional China, puede jugar un papel significativo en el tratamiento de los pacientes con COVID-19, lo cual genera expectativas y esperanzas, para la prevención y control de la pandemia. En 102 casos de pacientes con COVID-19 con síntomas moderados y tratados con medicina tradicional China, el tiempo de desaparición de los síntomas clínicos fue acortado en 2 días, el tiempo de recuperación de la temperatura corporal fue acortado en 1,7 días, el promedio de la estancia en el hospital fue acortado en 2,2 días, la tasa de cura clínica se incrementó en un 33 %, un 27,4 % de reducción de casos severos versus casos comunes y 70 % de incremento en el número de linfocitos (*Publicity Department of the People's Republic of China*, 2020).

Impacto en el sector educativo venezolano

La educación es una de las herramientas esenciales en la formación del ciudadano que influye en el avance y progreso de la personalidad del individuo y por ende de la sociedad, es el mecanismo a través del cual se obtienen conocimientos



y valores, se desarrollan hábitos, habilidades, costumbres, creencias, formas de actuar, entre otros. Por lo tanto, se entiende por qué la educación de calidad desde la niñez es tan importante y resulta un derecho fundamental para todas las personas (Madrid-Rangel y col., 2020).

Actualmente, Venezuela es un país que atraviesa una crisis política, económica y social, manifestándose en varios ámbitos de la sociedad y uno de ellos es el sistema educativo. Desde el 2014, se ha observado cómo ha incrementado la deserción escolar, maestros y profesores han abandonado las aulas en búsqueda de otros trabajos, porque el salario de los docentes es tan bajo que no cubre las necesidades básicas, los especialistas en las áreas críticas como Ciencias Naturales han desertado, se ha observado ingreso de personal docente al Ministerio de Educación sin una preparación pedagógica, lo que influye gravemente en la educación de los estudiantes y algunas instituciones educativas no cuentan con laboratorios dotados de material didáctico para el buen desarrollo del proceso enseñanza aprendizaje, así como también, las instalaciones no están en condiciones adecuadas para su funcionamiento; por supuesto, que toda esta problemática afecta a millones de niños y jóvenes venezolanos y por consiguiente, la educación que reciben.

Durante el año escolar 2019-2020, con la llegada del SARS-CoV-2 a Venezuela, la situación de crisis se ha profundizado aún más; llegó justo en el momento y de manera sorprendente donde directivos, docentes, estudiantes y representantes no estaban preparados para trabajar con una nueva modalidad de educación como es a la distancia. No había lineamientos a través del Ministerio de Educación sobre las orientaciones pedagógicas, esto resultó ser un impacto negativo para algunas personas y un reto para muchos docentes, incluso estudiantes.

Aspectos negativos del COVID-19 en la educación

Debido a la situación económica y la hiperinflación, muchos estudiantes y docentes no tienen acceso a los dispositivos electrónicos necesarios para continuar el año escolar en sus hogares. Así mismo, la mayoría de los estados de Venezuela sufren apagones de luz a diario, los cuales pueden durar varias horas y hasta días. Lo mismo ocurre con el internet, pues su funcionamiento es muy lento y presenta fallas diarias en todos los estados, habiendo incluso localidades donde no hay internet desde hace meses o incluso años.

El hecho de no contar con estas herramientas digitales crea un estado de estrés, que se refleja en la salud de las personas y en el proceso de enseñanza aprendizaje, puesto que

ocurre un efecto de mitigación del aprender y la ansiedad de no poder hacer el trabajo que corresponde, ya sea desde la perspectiva del docente o del estudiante.

Muchas de las actividades asignadas por docentes requerían del uso de internet, si bien es cierto, existen libros en los hogares o bibliotecas en las instituciones educativas o servicios públicos, la restricción de salir de sus casas no se los permitía.

Desde el punto de vista de coordinar actividades académicas para estudiantes resultó difícil, puesto que muchos de los contenidos no fueron explicados por el docente en el aula de clase y muchos de los representantes no tenían la preparación para explicar las áreas de formación, lo que influyó en generar ansiedad en las personas. Por otra parte, se asignaron actividades ya vistas en clase y eran de reforzamiento de contenidos programáticos. Sin embargo, para el próximo año escolar habría muchas debilidades en cuanto al seguimiento de algunos temas en desarrollo.

Además, se crea una desigualdad entre estudiantes y docentes que tienen y no tienen el acceso a la tecnología digital y aquellos niños que no cuentan con el apoyo de sus representantes o familiares para desarrollar sus actividades escolares, esto trae como



consecuencia un problema social que se puede afianzar a medida que pasa el tiempo. Por otra parte, en la mayoría de los casos los representantes terminan haciéndoles las actividades a los estudiantes, lo que conlleva a que la calidad educativa disminuya, porque el estudiante no obtiene los conocimientos apropiados.

Aspectos positivos del COVID-19 en la educación venezolana

Si bien es cierto que en Venezuela hay un alto porcentaje de personas sin internet y medios digitales también existen personas que cuentan con estas tecnologías y el WhatsApp, la cual fue una de las herramientas más utilizadas puesto que se organizaron grupos de representantes, secciones, amigos, directivos, a través de Ministerio de Educación, entre otros. Todo esto permitió el gran avance de la culminación de actividades en el hogar y de hecho la culminación del año escolar 2019-2020.

De tal manera, que esta situación representa un reto para los entes gubernamentales y para la sociedad, en cuanto a buscar alternativas para solucionar o mejorar el aprendizaje utilizando todas las plataformas de comunicación, con el objetivo de llegar a la mayor cantidad de estudiantes posible.

Uno de los aspectos de gran relevancia en la educación es

que existe personal docente y directivo con vocación de compromiso por hacer las cosas con la ética y moral que conlleva todo el acontecer educativo; planificando estrategias que ayudan a la formación académica del estudiantado, caracterizándose por la organización, solidaridad y colaboración en que la información sea acertada y equitativa.

Es importante señalar, que en estos momentos los padres y representantes han jugado un papel esencial en el apoyo que han tenido los estudiantes, puesto que ha incentivado la responsabilidad, empatía, solidaridad y el amor por sus hijos permitiendo la unión y la resolución de conflictos en familia. Con esta metodología de educación a distancia, las personas se ven obligadas a leer, prepararse, estudiar, ser más creativos, buscar diferentes estrategias pedagógicas de cómo hacer del aprendizaje más innovador y acertado.

Este es un momento para desarrollar habilidades socioemocionales y aprender más sobre cómo contribuir a la sociedad como ciudadano. La escuela no es solo aprender Matemáticas y Ciencias; es también tener relaciones sociales e interacciones (y aprendizaje) entre pares. El papel de los padres y la familia, que siempre ha sido extremadamente importante, adquiere ahora mayor importancia. Por eso, gran parte de la ayuda que proporcionan los

Ministerios de Educación, en cada estado, trabajando a través de la radio, la televisión y los mensajes de texto SMS, deben dirigirse a apoyar a los padres, dándoles consejos y sugerencias sobre cómo apoyar mejor a sus hijos en esta compleja coyuntura.

La pandemia COVID-19: un reto en la educación venezolana

Existe el reto de superar la crisis de aprendizajes que ya estábamos viviendo. El desafío actual es reducir al máximo el impacto negativo que esta pandemia tendrá en el aprendizaje y la educación, y aprovechar esta experiencia para retomar una ruta acelerada de mejora en los aprendizajes. A medida que los sistemas educativos hagan frente a esta crisis, también deben planificar cómo recuperarse, con un renovado sentido de responsabilidad de todos los actores y con una mejor comprensión y un sentido de urgencia de la necesidad de asegurar que todos los niños tengan las mismas posibilidades de recibir una educación de calidad.

La comunicación constante entre docentes, representantes y alumnos debe darse en todo momento, para que el hogar se convierta en un aula de clases, donde los conocimientos lleguen a los estudiantes de forma efectiva. La base del éxito de la educación a distancia, es el compromiso de los



representantes con el proceso, los padres deben acompañar, asesorar y apoyar en casa el conocimiento impartido por los docentes.

Finalmente, la experiencia de la educación virtual, a distancia y en el hogar, permite tomar conciencia de que los estudiantes, docentes y representantes deben crear, investigar, leer, aprender, cuestionar programas de televisión, ser innovadores para contribuir de manera positiva a formar parte de una sociedad más digna, honesta, responsable y como signo de lucha en el compromiso de salir adelante por una Venezuela mejor y más prospera.

La etapa pos-pandemia en Venezuela

La cotidianidad se ha visto severamente impactada, pero cuidándonos a nosotros mismos, cuidamos a nuestras familias y a nuestros vecinos, si debemos quedarnos en casa, por disposición gubernamental, debemos simplemente acatarlo. El virus continuará con su ritmo de infección arrollador, no hay que bajar la guardia en materia de bioseguridad y debemos ser corresponsables (Vielma y col., 2020).

Hay que mirar la historia, para verificar que en el pasado han existido situaciones adversas y se han superado, ya lo referimos en dos de nuestros trabajos previos, cuando hablamos de Margot Benacerraf

para sentar las bases de la institucionalización del cine venezolano y llevar a la sección oficial del Festival de Cannes, su icónica obra "Araya" en 1959 y disputar lo que hoy día es la Palma de Oro, con los mejores directores del planeta (Vielma, 2018 a) y la genialidad del popularmente denominado artista de Macuto, Armando Reverón y de la propia Margot Benacerraf para realizar el documental "Reverón" en 1952-1952 (Vielma, 2018 b). Es importante informar que, en materia de investigación, se están adelantando todos los esfuerzos posibles en diagnóstico, estudios de la interacción patógeno-hospedador, búsqueda de vacunas, selección de antivirales, entre otros para tratar de buscar alternativas válidas para hacer frente al COVID-19. Con esfuerzo y mucho trabajo, se podrá salir adelante como nación, porque en lo individual somos resilientes y en lo colectivo la suma de estas capacidades de la resiliencia, nos permitirá aún soñar con un mejor futuro, lleno de paz, amor y esperanza.

Conclusiones

a) Es importante reconocer a los organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud, los Ministerios de Salud de cada país, a los gobiernos nacionales, como los únicos entes oficiales responsables de cifras de infectados y muertes deri-

vadas de la actual pandemia, así como también del establecimiento de medidas de prevención y control, de su implementación y seguimiento, para frenar la expansión del SARS-CoV-2 y evitar el temor reinante sobre teorías conspirativas, desarrollo de vacunas "peligrosas", entre muchas otras informaciones no oficiales, que buscan crear pánico, miedo y terror en la población. De igual forma, confiar en nuestro personal médico y asistencial en las instituciones de salud públicas y privadas en Venezuela, por la noble tarea de atender a los infectados y aquellos pacientes con complicaciones severas.

b) El Remdesivir es la droga antiviral con mejores perspectivas para uso en pacientes con COVID-19; este no está disponible en nuestro país, insistimos a las autoridades nacionales para tomar las previsiones necesarias, por los excelentes resultados tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, y porque actualmente está en estudios de fase clínica III.

c) Antes del desarrollo de una vacuna preventiva, el uso de la inmunización pasiva con sueros de pacientes convalecientes de COVID-19, puede representar una estrategia alternativa, más accesible, que debe ser validada mediante estudios clínicos controlados. En este mismo orden de ideas, un coctel de anticuerpos monoclonales neutralizantes específicos, podrían presentar venta-



jas de seguridad superiores a los sueros hiperinmunes o el plasma de pacientes convalecientes. Es necesario la obtención y manufacturación de esta bioterapéutica útil frente a infecciones por virus.

d) El uso masivo en población general de vacunas en Venezuela es una necesidad urgente para hacer frente a los efectos de la COVID-19. Esto no evitará que podamos contraer la infección por SARS-CoV-2, pero si garantizará la inmunidad protectora (humoral y celular) para poder contrarrestar las posibles complicaciones que pudiesen presentarse.

e) Debemos mantener las medidas de prevención y control actuales: uso adecuado de las mascarillas, cuarentena radical obligatoria y voluntaria, distanciamiento entre individuos de al menos dos metros, lavado de las manos con agua y jabón, desinfección de espacios públicos, entre otros.

d) En Venezuela existe una necesidad imperiosa para formar virólogos, que puedan contar con estudios de posgrados en países extranjeros, para hacer frente a la investigación básica y aplicada en materia de enfermedades virales emergentes.

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.
- ARABI, Y., BALKHY, H., HAJEER, A. H., BOUCHAMA, A., HAYDEN, F. G., ALOMARI, A., AL-HAMEED, F. M., TAHA, Y., SHINDO, N., WHITEHEAD, J., MERSON, L., ALJOHANI, S., AL-KHAIRY, K., CARSON, G., LUKE, T. C., HENSLEY, L., AL-DAWOOD, A., AL-QAHTANI, S., MODJARRAD, K., SADAT, M., ROHDE, G., LEPORT, C. and FOWLER, R. (2015). *Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol*. Springerplus, 4, 709.
- BERRY, J. D., HAY, K., RINI, J.M., YU, M., WANG, L., PLUMMER, F. A., CORBETT, C. R. and ANDONOV, A. (2010). *Neutralizing epitopes of the SARS-CoV S-protein cluster independent of repertoire, antigen structure or mAb technology*. MAbs, 2 (1), 53-66.
- CHEN, J. (2020). *A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19p (COVID-19)*. Journal of Zhejiang University, doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
- CHEN, Y., CHAN, K. H., KANG, Y., CHEN, H., LUK, H. K., POON, R. W., CHAN, J. F. W., YUEN, K. Y., XIA, N., LAU, S. K. P. and WOO, P.C.Y. (2015). *A sensitive and specific antigen detection assay for Middle East respiratory syndrome coronavirus*. Emerging Microbes Infections, 4, e26.
- Choy, K.T., WONG, A.Y.L., KAEW-PREEDDEE, P., SIA, S.F., CHEN, D., CHU, K.P.Y.H., D.K.W., CHAN, M.C.W., CHEUNG, P.P.H., HUANG, X., PEIRIS, M. and YENA, H.L. (2020). *Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro*. Antiviral Research, 178, 104786, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786.
- CHOY, M. (2016). *Pharmaceutical approval update*. P T. 41, 416-441.
- Chu, C.M., CHENG, V.C., HUNG, I.F.N., WONG, M.M., CHAN, K.H., CHAN, K.S., KAO, R. Y. T., POON, L.L.M., WONG, C.L.P., GUAN, Y., PEIRIS, J.S.M., YUEN, K.Y. and HKU/UCH SARS Study Group. (2004). *Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clover Biopharmaceuticals vaccines programs*. Available from <http://www>.



- cloverbioharma.com/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=42.
- CORMAN, V. M., LANDT, O., KAISER, M., MOLENKAMP, R., MEIJER, A., CHU, D. K., BLEICKER, T., BRÜNINK, S., SCHNEIDER, J., SCHMIDT, M.L., MULDER, D.G., HAAGMANS, B.L., VAN DER VEER, B., VAN DEN BRINK, S., WIJSMAN, L., GODERSKI, G., ROMETTE, J.L., ELLIS, J., ZAMBON, M., PEIRIS, M., GOOSSENS, H., REUSKEN, C., KOOPMANS, M.P. and DROSTEN, C. (2020). *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR*. Euro Surveillance, 25, 25(3), doi: 10.2807/1560-7917.
- COUGHLIN, M. M. and PRABHAKAR, B. S. (2012). *Neutralizing human monoclonal antibodies to Severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action and therapeutic potential*. Revista Médica de Virología, 22 (1), 2-17. Clinical findings. Thorax, 59, 252-256.
- DAVEY, R. T., DODD, L., PROSCHAN, M. A., NEATON, J., NEUHAUS-NORDWALL, J., KOOPMEINERS, J.S., BEIGEL, J., TIERNEY, J., LANE, H.C., FAUCI, A.S., MASSAQUOI, M.B.S., SAHR, F. and MALVY, D. (2016). *A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola Virus infection*. New England of Journal Medicine, 375 (15), 1448-1456.
- DE CLERCQ, E. (2019). *New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections*. Chemical Asian Journal, 14, 3962-3968.
- FIGUERA, M.; HERNÁNDEZ, M.; RÍOS, A.; VILLARROEL, H.; CASTRO, J.; CARBALLO, M.; LANDAETA, M.E.; GUZMÁN, M.; MAGO, H.; BACCI, S.; COMEGNA, M.; CARNEVALE, M.; LÓPEZ, M. G.; VALENZUELA, P.; DE ABREU, F. y CÁCERES, A.M. (2020). *COVID-19: abordaje terapéutico y recomendaciones de la Sociedad Venezolana de Infectología*. Boletín Venezolano de Infectología, 31 (1), 7-24.
- GREENOUGH, T. C., BABCOCK, G. J., ROBERTS, A., HERNÁNDEZ, H. J., THOMAS, W. D., COCCIA, J. A., GRAZIANO, R.F., SRINIVASAN, M., LOWY, I., FINBERG, R. W., SUBBARAO, K., VOGEL, L., SOMASUNDARAN, M., LUZURIAGA, K., SULLIVAN, J.L. and AMBROSINO, D.M. (2005). *Development and characterization of a Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-neutralizing human monoclonal antibody that provides effective immunoprophylaxis in mice*. Journal of Infectious Disease, 191 (4), 507-514.
- GUPTA, P., KAMATH, A. V., PARK, S., CHIU, H., LUTMAN, J., MAIA, M., TAN, M.W., XU, M., SWEM, L. and DENG, R. (2016). *Pre-clinical pharmacokinetics of MHAA4549A, a human monoclonal antibody to influenza A virus, and the prediction of its efficacious clinical dose for the treatment of patients hospitalized with influenza A*. MABs, 8 (5), 991-997.
- HOLSHUE, M.L., DEBOLT, C., LINDQUIST, S., LOFY, K.H., WIESMAN, J., BRUCE, H., SPITTERS, C., ERICSON, K., WILKERSON, S., TURAL, A., DIAZ, G., COHN, A., FOX, L., PATEL, A., GERBER, S.I., KIM, L., TONG, S., LU, X., LINDSTROM, S., PALLANSCH, M.A., WELDON, W.C., BIGGS, H.M., UYEKI, T.M., PILLAI, S.K. and Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. (2020). *First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States*. New England of Journal Medicine, 382, 929-936.
- LEYSEN, P., BALZARINI, J., DE CLERCQ, E. and NEYTS, J. (2005). *The predominant mechanism by which ribavirin exerts its antiviral activity in vitro against flaviviruses and paramyxoviruses is mediated by inhibition of IMP dehydrogenase*. Journal of Virology, 79, 1943-1947.
- LIM, J., JEON, S., SHIN, H.Y., KIM, M.J., SEONG, Y.M., LEE, W.J., CHOE, K.W., KANG, Y.M., LEE, B. and PARK, S.J. (2020). *Case of the Index Patient*

- Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: The Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR.* Journal of Korean Medicine Science, 35 (6), e79.
- 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). *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding.* Lancet, 395, 565-574.
- MADRID-RANGEL, B., GUTIÉRREZ, L.V. y VIELMA, J. R. (2020). *La enseñanza de la química desde la perspectiva de una educación para el desarrollo sostenible.* Acta Bioclínica, 10 (19), 6-43.
- MAJUMDER, V., MUKERJEE, A., HAJRA, S. K., SAHA, B. AND SAHA, K. (1996). *Immunotherapy of Far-Advanced Lepromatous Leprosy Patients with Low-Dose Convit Vaccine Along with Multidrug Therapy (Calcutta Trial).* International Journal of Leprosy and Other Mycobacterium Disease, 64 (1), 26-36.
- MAIR-JENKINS, J., SAAVEDRA-CAMPOS, M., BAILLIE, J. K., CLEARY, P., KHAW, F. M., LIM, W.S., Makki, S., Rooney, K.D., Nguyen-Van-Tam, J.S. and Beck, C.R. (2015). *The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.* Journal of Infectious Disease, 211 (1), 80-90.
- MEYER, B., DROSTEN, C. and MULLER, M. A. (2014). *Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls.* Virus Research, 194, 175-183.
- MUPAPA, K., MASSAMBA, M., KIBADI, K., KUVULA, K., BWAKA, A., KIPASA, M., COLEBUNDERS, R. and MUYEMBE-TAMFUM, J. J. (1999). *Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients.* International Scientific and Technical Committee. Journal of Infectious Disease, 179, 18-23.
- Publicity Department of the People's Republic of China. (2020). *Press conference of the joint prevention and control mechanism of state council on Feb 17, 2020.* <http://www.nhc.gov.cn/xcs/fkdt/202002/f12a62d10c2a48c6895cedf2faea6e1f.shtml>
- SHANMUGARAJ, B., SIRIWATTANANON, 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.
- SIMSEK YAVUZ, S. and ÜNAL, S. (2020). *Antiviral treatment of COVID-19.* Turkish Journal of Medical Sciences, 50, 611-619.
- SPARROW, E., FRIEDE, M., SHEIKH, M. AND TORVALDSEN, S. (2017). *Therapeutic antibodies for infectious diseases.* Bulletin of World Health Organization, 95 (3), 235-237.
- SUI, J., LI, W., MURAKAMI, A., TAMIN, A., MATTHEWS, L. J., WONG, S. K., MOORE M. J., TALLARICO A. S., MOBOLAJI, O., OLURINDE, M., CHOE, H., ANDERSON, L. J., BELLINI, W. J., FARZAN, M. and MARASCO, W. A. (2004). *Potent neutralization of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus by a human mAb to S1 protein that blocks receptor association.* Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 101 (12), 4158-4163.



- dings of the National Academy of Sciences, 101 (8), 2536-2541.
- SUI, J., LI, W., ROBERTS, A., MATTHEWS, L. J., MURAKAMI, A., VOGEL, L., WONG, S. K., SUBBARAO, K., FARZAN, M. and MARASCO, W. A. (2005). *Evaluation of human monoclonal antibody 80R for immunoprophylaxis of severe acute respiratory syndrome by an animal study, epitope mapping, and analysis of spike variants*. Journal of Virology, 79 (10), 5900-5906.
- VAN DOREMALEN, N., FALZARANO, D., YING, T., DE WIT, E., BUSHMAKER, T., FELDMANN, F., ATSUSHI OKUMURA, YAN-PING WANG, SCOTT D.P., HANLEY, P.W., FELDMANN, H., DIMITROV, D. S., VINCENT, D. AND MUNSTER, J. (2017). *Efficacy of antibody-based therapies against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in common marmosets*. Antiviral Research, 143, 30-37.
- VIELMA, J. R. (2018 b) *Armando Reverón, Margot Benacerraf y los procesos resilientes de los venezolanos*. (Editorial). Acta Bioclínica, 8 (16), 1-11.
- VIELMA, J., BUELVAS, N., SUÁREZ, R., GUTIÉRREZ, L., CHIRINOS, R., PÉREZ, I., VILLARREAL, J. y URDANETA, H. (2018). *Esfuerzos para el desarrollo de vacunas y adyuvantes*. Acta Bioclínica, 8 (15), 259-287.
- VIELMA, J.R. (2018 A). *Araya de Margot Benacerraf: A 59 años de la nominación a la Palma de Oro en Cannes*. Un hito del cine venezolano que no debe quedar en el olvido... Editorial. Acta Bioclínica, 8 (15), 1-8.
- 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., URDANETA-ROMERO, H., VILLARREAL, J. C., PAZ, L. A., GUTIÉRREZ, L. V., MORA, M. and CHACÍN-BONILLA, L. (2014). *Neurocysticercosis: Clinical Aspects, Immunopathology, Diagnosis, Treatment and Vaccine Development*. Epidemiology Open Access, 4, 156. DOI: 10.4172/2161-1165.1000156.
- VIELMA-GUEVARA, J. R.; VILLARREAL-ANDRADE, J. C.; GUTIÉRREZ-PENA, L.V. (2020). *Pandemia por SARS-CoV-2: aspectos biológicos, epidemiológicos y clínicos*. Observador del Conocimiento, 5 (3), 57-78.
- WANG, C., HORBY, P. W., HAYDEN, F. G. and GAO, G. F. (2020 a). *A novel coronavirus outbreak of global health concern*. Lancet, 395, 470-473.
- WANG, M., CAO, R., ZHANG, L., YANG, X., LIU, J., XU, M., SHI, Z., HU, Z., ZHONG, W. and XIAO, G. (2020 b). *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. Cells Research, 30, 269-271.
- World Health Organization. (2020). *Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 17 January 2020*. Interim Guidance. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020)
- World Health Organization. (2021). *COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Data as received by WHO from national authorities, as of 21 March 2021, 10 am CET*. 31 p. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-23-march-2021>
- 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, S., ZHOU, P., WANG, P.,

LI, Y., JIANG, L., JIA, W., WANG, H., FAN, A., WANG, D., SHI, X., FANG, X., HAMMEL, M., WANG, S., WANG, X. and ZHANG, L. (2018). *Structural definition of a unique neutralization epitope on the Receptor-binding domain of MERS-CoV spike glycoprotein*. Cell Report, 24 (2), 441-452.

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.

