

Escuela de Medicina de La Habana

SOBRE LOS CORONAVIRUS, EL SARS COV-2 Y LA COVID-19

*Sergio Santana Porbén*¹.

INTRODUCCIÓN

El 31 de Diciembre de 2019 las autoridades de la ciudad de Wuhan, en la provincia china de Hubei, reportaron un conglomerado de 27 casos de síndrome respiratorio agudo (SRA) de causa desconocida entre las personas asistentes a un mercado de productos marinos, de los cuales 7 fueron reportados como graves.¹⁻² El cuadro clínico de los enfermos comprendía fiebre, disnea (en algunos de ellos que no todos), y cambios neumónicos en las radiografías del tórax a modo de lesiones infiltrantes en los pulmones.³ El 7 de Enero de 2020 las autoridades chinas informaron que un nuevo coronavirus (que en su momento fue denominado como 2019-nCoV) había sido identificado como el posible agente causante del SRA antes reseñado, después de haberse desechado otros posibles causantes como el SARS-CoV, el MERS-CoV, el virus de la influenza, el virus de la influenza aviar, los adenovirus, y otros agentes microbianos (bacterianos | virales) comunes.⁴⁻⁵

Siguiendo al reporte de las autoridades chinas, rápidamente se reportaron casos del nuevo SRA en otros países de Asia,⁶ seguidos poco después de otros originados en otras regiones del mundo.⁷ Con fecha de 30 de Enero del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la ahora nombrada Covid-19 como una emergencia de salud mundial.⁸

En el mes de Febrero de 2020 el coronavirus 2019-nCoV fue renombrado como SARS-CoV-2.⁹ El 11 de Marzo de 2020 la Covid-19 fue elevada a la categoría de pandemia.¹⁰ Para esta fecha los nuevos casos debido a la enfermedad habían aumentado en 13 veces fuera de China, mientras que el número de países afectados se había triplicado. La pandemia afectaba simultáneamente a 114 países, y causaba 118 mil casos y 4 mil 291 defunciones. Solo 81 países no habían reportado casos en esa fecha.

Ante el avance de la pandemia en el mundo, Cuba diseñó en Enero del 2020 el “Plan Estratégico Nacional para el Enfrentamiento a la Covid 19”, el que involucra a todos los organismos de la Administración Central del Estado (OACE), las empresas estatales, el sector no estatal, las organizaciones políticas y masas, y la población en general, en el enfrentamiento y resolución de la pandemia.¹¹

¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor Asistente.

El 11 de Marzo del 2020 la autoridades sanitarias de Cuba confirmaron la presencia del Covid-19 en Cuba, al declarar como positivos a tres turistas italianos que habían ingresado previamente en el país.¹² En el instante en que se escriben estas líneas más de 2,000 personas se han contagiado con el SARS-CoV-2 en el país, y han fallecido más de 50 de ellas*.

Sobre el SARS-Cov-2 y los otros coronavirus

El virus SARS-CoV-2 pertenece al género *Coronavirus* de la familia *Coronaviridae*. Esta familia recibe este nombre debido a las protuberancias que presentan en su envoltura los virus que la integran, y que adoptan la forma de una corona cuando el virus es examinado con técnicas microscópicas.¹³⁻¹⁵

Como todo virus, la envoltura externa (léase también nucleocápside) está compuesta de proteínas especializadas, y sirve para encerrar (y proteger del daño por agentes externos) un filamento de ácido ribonucleico (ARN) que actúa como material genómico. Adicionalmente, las proteínas integrantes de la nucleocápside del virus exhiben propiedades antigénicas que las hacen útiles con fines diagnósticos.

Dentro de las proteínas de la nucleocápside se destaca una en forma de espiga (o barra) que es empleada por el virus para unirse a las células-diana del organismo e inyectar el filamento de ARN para iniciar la replicación viral en el huésped.¹⁶ El receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA II) presente en la superficie celular de tejidos como la mucosa del árbol bronquial es la puerta de entrada preferida del virus SARS-Cov-2.¹⁶

Una vez dentro de la célula infectada, el virus secuestra la maquinaria metabólica para iniciar la síntesis de partículas virales y el ensamblaje de las mismas como nuevas copias del mismo. Este proceso va acompañado, por un lado, de un hipermetabolismo y el consumo de cantidades ingentes de glucosa; y por el otro lado, de la producción desenfrenada de citoquinas proinflamatorias y otros mediadores de la respuesta inmune.

Pueden existir diferencias genéticamente determinadas sobre la susceptibilidad del huésped ante la infección y la colonización virales. No obstante, todo parece indicar que, con nuevas exposiciones al virus en contagios sucesivos, la carga viral aumenta hasta un punto crítico más allá del cual se desencadena una respuesta inflamatoria hiperaguda, descontrolada y desregulada en el huésped que culmina en hiperinflamación, hipermetabolismo, insulinoresistencia, acidosis, trastornos de la coagulación, y edema e infiltración de la membrana alveolar con distrés respiratorio.¹⁷ Todos estos cambios desencadenados y precipitados en tan poco tiempo anulan | sobrepasan la capacidad de respuesta del huésped, quien sucumbe casi de inmediato ante la suma de todos estos eventos.

El genoma viral ha sido secuenciado y publicado.¹⁸⁻¹⁹ De acuerdo con los estudios genómicos, parece que existen varias cepas circulantes del virus con diferentes patogenicidades. Igualmente, los estudios genómicos han hecho posible otros de naturaleza filogenética que sirvieron para afirmar que, a semejanza de otros coronavirus, el SARS-CoV-2 podría ser una epizootia que se originó en animales que guardan estrecho contacto con los seres humanos y/o han entrado en la cadena alimentaria de estos últimos.

* *Nota del Autor:* Estas cifras son las declaradas oficialmente por el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba en el momento en que se redacta este ensayo. Como se espera de una pandemia en desarrollo, el número de contagios y fallecidos puede cambiar con el transcurso de los días.

Sobre las manifestaciones clínicas de la infección por el virus SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 es responsable, junto con otros coronavirus, de cuadros respiratorios agudos que en las formas más graves causan distrés, insuficiencia ventilatoria, y la muerte. En el pasado reciente otros dos coronavirus causaron brotes epidémicos de una forma particularmente letal de neumonía intersticial reconocida como el Síndrome Respiratorio Agudo Grave (de ahí el acrónimo SARS por *Severe Acute Respiratory Syndrome*) a principios de los 2000s, y el Síndrome Respiratorio Agudo del Oriente Medio (MERS por *Middle East Respiratory Syndrome*) en el 2012, y que se saldaron con miles de muertos en los países del Extremo Oriente y el Sudeste asiático y el Medio Oriente.

El espectro clínico de la infección por el virus SARS-CoV-2 varía desde la ausencia de síntomas (la infección asintomática o mejor mínimamente sintomática), o la presencia de síntomas respiratorios leves; hasta una enfermedad respiratoria aguda y grave, el distrés respiratorio, la insuficiencia ventilatoria, el choque séptico, y la muerte del enfermo.²⁰

La enfermedad se presenta habitualmente con fiebre y escalofríos, dolor de la garganta, tos seca, cansancio y fatiga, y dificultad respiratoria variable. La cefalea y las manifestaciones digestivas son menos frecuentes, así como la secreción nasal (o rinorrea) y la expectoración. Es llamativo que la pérdida del olfato (hiposmia | anosmia) y el sabor (disgeusia | ageusia) son síntomas nutricionales presentes desde los primeros momentos de la infección viral.

El virus SARS-CoV-2 se destaca por la elevada contagiosidad y la baja letalidad. El período de incubación viral se extiende desde 1 hasta 14 días, y la transmisibilidad persiste hasta 14 días después de la desaparición de los síntomas. La transmisión viral ocurre principalmente por vía aérea a través de las gutículas de saliva que la persona expulsa al hablar, toser y/o estornudar. El virus también se transmite por contacto indirecto de persona a persona gracias a las partículas virales que, emitidas por la primera de ellas, se depositan sobre superficies de todo tipo, y de donde se transfieren a la segunda. Algunos estudios han sugerido la posibilidad de la transmisión oro-fecal de la infección viral, así como de madre a hijo. Hasta este momento en que se escriben estas líneas no se han aislado partículas virales en el líquido amniótico,²¹ ni en la leche materna²² o los fluidos genitales.²³

La letalidad del virus SARS-CoV-2 se ha estimado en un 2 – 4 % de la población infectada. Sin embargo, la letalidad de la infección viral se ha sobre-expresado en grupos vulnerables de las colectividades humanas, como los ancianos, los aquejados de enfermedades orgánicas crónicas (los nefrópatas, los cirróticos y los pulmópatas entre ellos), y los diagnosticados con cáncer.²⁴ En todos estos pacientes el sistema inmune se encuentra deteriorado previamente, lo que afecta la capacidad del huésped de “montar” una respuesta efectiva ante el virus.

Los pacientes que evolucionan con Diabetes mellitus y/o hipertensión arterial, y los sujetos obesos (incluso aquellos tenidos como “metabólicamente estables”) también se han revelado como otro de los subgrupos humanos vulnerables a la infección viral debido a una combinación preexistente de resistencia a la insulina, hiperglicemia en ayunas, e inflamación crónica de bajo nivel.²⁵⁻²⁶

Sobre el diagnóstico de la infección por el virus SARS-CoV-2

Se han descrito varios métodos para el diagnóstico del virus SARS-CoV-2 en los seres humanos, tanto con fines de vigilancia epidemiológica como en la actividad clínica. Los métodos indirectos (léase también serológicos) se basan en la detección y cuantificación de las inmunoglobulinas G (IgG) y M (IgM) producidas por el sistema inmune del huésped en respuesta

a la infección viral que circulan en la sangre. Estos métodos están disponibles como pruebas de fase sólida (también denominadas como tiras reactivas) para el diagnóstico inmediato, al lado del paciente; y también en formatos de inmunoensayos enzimáticos (mejor reconocidos por las siglas ELISA de *Enzyme Liquid Immunosorbent Assay*).²⁷ Para que sean efectivos, los métodos serológicos deben administrarse dentro de los primeros 7 días transcurridos el presunto contagio, a fin de “atrapar” el momento en que las inmunoglobulinas se elevan en la sangre del huésped. Es probable que pacientes infectados nunca expresen títulos apreciables de inmunoglobulinas contra el virus.

La presencia del virus también puede hacerse evidente mediante la detección de copias del material genómico viral en muestras de secreciones nasales y nasofaríngeas retiradas mediante hisopado gracias a la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR).²⁸⁻²⁹ Los métodos directos (genómicos) de detección del virus SARS-CoV-2 se destacan por la elevada exactitud diagnóstica, razón por la cual se han convertido en los métodos (casi) definitivos de diagnóstico de la presencia del virus. Los métodos genómicos permiten cuantificar la carga viral, así como la respuesta del huésped a los tratamientos. Se han recomendado el uso de sondas y *primers* dirigidos contra el marco de lectura abierta (del inglés ORF por *Open Reading Frame*) ORF1a y las regiones del gen N en la detección genómica del virus. La portabilidad de la instrumentación desarrollada para la realización de los métodos genómicos, y el abaratamiento de los costos de adquisición, operación y mantenimiento, han ayudado a la difusión y ubicuidad de los mismos en todos los lugares de atención y tratamiento de la Covid-19.

En este punto se debe dejar dicho que la industria biotecnológica cubana ha desarrollado tecnologías propietarias de detección del virus SARS-Cov-2,³⁰ lo que le ha asegurado al país la soberanía tecnológica y diagnóstica para enfrentar los retos de la Covid-19.

Sobre el tratamiento de la infección por el virus SARS-CoV-2

La infección del huésped por el virus SARS-CoV-2 recorre varios estadios clínicos, desde la sintomatología mínima, propia de un resfriado común, hasta la neumonía bilateral, el distrés respiratorio agudo y la insuficiencia ventilatoria grave. En consecuencia, el tratamiento antiviral puede estar orientado al alivio sintomático, o escalar hasta la contención farmacológica del daño alveolar y la paliación de los trastornos del intercambio gaseoso mediante ventilación mecánica.³¹

Cuando se redactan estas líneas aún no se cuenta con una vacuna para la prevención de la infección viral, si bien varios países y compañías farmacéuticas en todo el mundo entero luchan afanosamente por desarrollar y producir el primer candidato vacunal viable.³² Por la misma razón, no existe aún un fármaco que sea específicamente efectivo contra el virus. Los protocolos de tratamiento del SRDA diseñados para otras situaciones han sido adaptados bajo la presión de las circunstancias para la administración a los pacientes infectados y complicados. Asimismo, varios medicamentos conocidos por su efectividad terapéutica contra otros virus (como el Ébola) y los plasmodios causantes del paludismo y la malaria han sido redirigidos para su uso en el tratamiento de las complicaciones de la Covid-19.³³ Los resultados han sido polémicos y divisivos, y todavía hoy no se cuenta con un recuento objetivo de las ventajas, desventajas e insuficiencias de tales medicamentos en la contención de las complicaciones, y la inhibición de la replicación viral.

La industria biotecnológica cubana ha propuesto la inclusión de varios fármacos con capacidad de inhibir la replicación viral dentro de los protocolos de atención y tratamiento de la Covid-19. Entre ellos, se destaca el interferón α -2b y el 258-Jusvinza, que han contribuido a disminuir el riesgo de mortalidad de los pacientes críticamente enfermos. El interferón α -2b contribuye a proteger a las células sanas de la infección viral y el ataque de otras proteínas proinflamatorias.³⁴ Por su parte, el 258-Jusvinza inhibe la aparición de la temida tormenta de citoquinas proinflamatorias, y mejora el SDRA.³⁵

CONCLUSIONES

Los coronavirus como el virus SARS Cov-2 representan una nueva amenaza global para la salud humana. El virus SARS-Cov-2 se destaca por una elevada contagiosidad. La letalidad del virus puede depender de las características demográficas del huésped, la concurrencia de comorbilidades crónicas, e incluso la presencia de obesidad abdominal e insulinoresistencia. No se tiene todavía una vacuna para prevenir la infección viral, ni tampoco un medicamento antiviral efectivo. Hasta el momento la prevención del contagio viral descansa en el distanciamiento social, el lavado frecuente de las manos y la cara, la desinfección de las superficies, la higiene ambiental y doméstica, y el uso de mascarillas sanitarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J; *et al*; for the China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
2. 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;323:1061-9.
3. Goh KJ, Choong MCM, Cheong EH, Kalimuddin S, Duu Wen S, Phua GC. Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: Review of current understanding of critical illness from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Ann Acad Med Singapore* 2020;49:108-18.
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG; *et al*. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579(7798):265-9.
5. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H; *et al*. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology* 2020;295:210-7.
6. Cheng SC, Chang YC, Chiang YLF, Chien YC, Cheng M, Yang CH; *et al*. First case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 2020;119:747-51.
7. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H; *et al*. Brief report: First case of 2019 novel Coronavirus in the United States. *New Engl J Med* 2020;382:929-36.
8. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A; *et al*. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020;76:71-6. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.ijsu.2020.02.034>. Fecha de última visita: 17 de Junio del 2020.
9. Jiang S, Shi Z, Shu Y, Song J, Gao GF, Tan W, Guo D. A distinct name is needed for the new coronavirus. *The Lancet [London: England]* 2020;395(10228):949.

10. Cruz BS, de Oliveira Dias M. COVID-19: From outbreak to pandemic. *Global Sci J* 2020;8(3):0-0. Disponible en: https://www.murillodias.com/publicacoes/artigos/20200331_110759_covid.pdf. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
11. Díaz-Canel Bermúdez M, Núñez-Jover J. Gestión gubernamental y ciencia cubana en el enfrentamiento a la COVID-19. *Anal Acad Cienc Cuba* 2020;10(2):881-881. Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/881>. Fecha de última visita: 21 de Junio del 2020.
12. Ministerio de Salud Pública. Nota informativa: Tres turistas italianos con coronavirus son los primeros casos reportados en Cuba. La Habana: 11 de Marzo del 2020. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba-covid-19/2020-03-11/nota-informativa-del-ministerio-de-salud-publica-tres-turistas-en-cuba-resultaron-positivos-al-nuevo-coronavirus>. Fecha de última visita: 21 de Junio del 2020.
13. Tyrrell DAJ, Almeida JD, Cunningham CH, Dowdle WR, Hofstad MS, McIntosh K; *et al.* Coronaviridae. *Intervirology* 1975;5:76.
14. Cook JK. Coronaviridae. *Poultry Dis* 2008;340-9. Disponible en: <http://doi:10.1016/B978-0-7020-2862-5.50033-7>. Fecha de última visita: 21 de Enero del 2020.
15. Payne S. Family Coronaviridae. *Viruses* 2017:149-58. Disponible en: <http://doi:10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9>. Fecha de última visita: 21 de Enero del 2020.
16. Li Z, Tomlinson AC, Wong AH, Zhou D, Desforges M, Talbot PJ; *et al.* The human coronavirus HCoV-229E S-protein structure and receptor binding. *Elife* 2019;8:e51230-e51230. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/51230>. Fecha de última visita: 22 de Enero del 2020.
17. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars Immunopathol* 2017;39: 529-39.
18. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, Liu J. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;1. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10096-020-03899-4.pdf>. Fecha de última visita: 22 de Junio del 2020.
19. Benvenuto D, Giovanetti M, Salemi M, Prosperi M, De Flora C, Junior Alcantara LC; *et al.* The global spread of 2019-nCoV: A molecular evolutionary analysis. *Pathogens Global Health* 2020;114:64-7.
20. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D; *et al.* Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging* 2020;1-6. Disponible en: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020:1-6. Disponible en: <http://doi:10.1007/s00259-020-04735-9>. Fecha de última visita: 22 de Enero del 2020.
21. Yu N, Li W, Kang Q, Zeng W, Feng L, Wu J. No SARS-CoV-2 detected in amniotic fluid in mid-pregnancy. *The Lancet. Infect Dis* 2020:2020. Disponible en: [http://doi:10.1016/S1473-3099\(20\)30320-0](http://doi:10.1016/S1473-3099(20)30320-0). Fecha de última visita: 22 de Enero del 2020.

22. Tam PC, Ly KM, Kernich ML, Spurrier N, Lawrence D, Gordon DL, Tucker EC. Detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in human breast milk of a mildly symptomatic patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020:ciaa673-ciaa673. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa673>. Fecha de última visita: 22 de Enero del 2020.
23. Qiu L, Liu X, Xiao M, Xie J, Cao W, Liu Z; *et al.* SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis* 2020;71:813-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>. Fecha de última visita: 22 de Enero del 2020.
24. Mendez-Dominguez N, Alvarez-Baeza A, Carrillo G. Demographic and health indicators in correlation to interstate variability of incidence, confirmation, hospitalization, and lethality in Mexico: Preliminary analysis from imported and community acquired cases during Covid-19 outbreak. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(12):4281-4281. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/12/4281>. Fecha de última visita: 22 de Enero del 2020.
25. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D; *et al.* Obesity- A risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality. *Mol Med Reports* 2020;22:9-19.
26. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *The Lancet Infect Dis* 2020;20(7):773. Disponible en: [http://doi:10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](http://doi:10.1016/S1473-3099(20)30195-X). Fecha de última visita: 23 de Enero del 2020.
27. Bastos ML, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC; *et al.* Diagnostic accuracy of serological tests for Covid-19: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m2516-m2516. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmj.m2516>. Fecha de última visita: 23 de Enero del 2020.
28. Wu J, Liu J, Li S, Peng Z, Xiao Z, Wang X; *et al.* Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients. *Travel Med Infect Dis* 2020;101673-101673. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.tmaid.2020.101673>. Fecha de última visita: 24 de Enero del 2020.
29. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: Issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn* 2020:1-2. Disponible en: <http://doi:10.1080/14737159.2020.1757437>. Fecha de última visita: 24 de Enero del 2020.
30. Logra Cuba montaje de sistema diagnóstico para detectar anticuerpos generados por la COVID-19. Disponible en: <http://www.acn.cu/salud/64394-logra-cuba-montaje-de-sistema-diagnostico-para-detectar-anticuerpos-generados-por-la-covid-19>. Fecha de última visita: 24 de Junio del 2020.
31. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *Jama* 2020;323(18):1824-36.
32. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Roman RG, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:305-6.
33. White NJ, Watson JA, Hoggund RM, Chan XHS, Cheah PY, Tarning J. COVID-19 prevention and treatment: A critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmacology. *PLoS Med* 2020;17(9):e1003252-e1003252. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pmed.1003252>. Fecha de última visita: 24 de Enero del 2020.

34. Pereda R, Gonzalez D, Rivero HB, Rivero JC, del Rosario Lopez L, Mezquia N; *et al.* Therapeutic effectiveness of interferon alpha 2b treatment for COVID-19 patient recovery. MedRxiv 2020: 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.28.20157974v1.abstract>. Fecha de última visita: 24 de Junio del 2020.
35. Martínez-Díaz E, Pérez-Rodríguez R, Herrera-Martínez L, Lage-Dávila A, Castellanos-Serra L. La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. Anal Acad Cienc Cuba 2020;10(2):0-0. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/906>. Fecha de última visita: 24 de Junio del 2020.