

PANDEMIA DE COVID-19 EN EL SIGLO XXI

COVID-19 PANDEMIC IN THE 21ST CENTURY

Dra. Susana Infantes Esteban
Científica y Doctora en Inmunología-Viral
Universidad Autónoma de Madrid

Fecha de recepción: 5 de mayo de 2020
Fecha de aceptación: 25 de mayo de 2020

RESUMEN: El causante de la pandemia de COVID-19 del siglo XXI, es el nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Este coronavirus se propaga por contagio de persona a persona a través de partículas respiratorias y produce síntomas como fiebre, tos, disnea, fatiga y la muerte en pacientes graves. El SARS-CoV-2 puede infectar el sistema respiratorio, digestivo, urinario y el sistema hematológico, ya que se ha observado presencia del virus en orina, heces, sangre y en muestras del tracto respiratorio. Los ancianos y personas con enfermedades subyacentes son más susceptibles a la infección, pudiendo desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), tormenta de citoquinas e incluso la muerte. Los múltiples avances científicos sobre el nuevo coronavirus, progresan a un ritmo sin precedentes para conocer la naturaleza, tratamiento y prevención del SARS-CoV-2.

ABSTRACT: The cause of the COVID-19 pandemic of the 21st century is the new coronavirus 2 of severe acute respiratory syndrome (SARS-Cov-2). This coronavirus spreads from person to person through respiratory droplets and produces symptoms such as fever, cough, dyspnea, fatigue and death in severe patients. SARS-Cov-2 can infect the respiratory, digestive, urinary, and blood systems since the presence of the virus has been observed in urine, faeces, blood, and respiratory tract samples. The elderly and people with underlying diseases are more susceptible to infection, and may develop acute respiratory distress syndrome (ARDS), cytokine storm, and even death. The multiple scientific advances on the new coronavirus are progressing at an unprecedented pace to learn about the nature, treatment and prevention of SARS-Cov-2.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2, pandemia, COVID-19, coronavirus, transmisión

KEYWORDS: SARS-COV-2, pandemic, COVID-19, coronavirus, transmission

SUMARIO: I. ANTECEDENTES. II. ESTRUCTURA Y CICLO REPLICATIVO DEL VIRUS SARS-COV-2. III. RESPUESTA INMUNE FRENTE A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2. IV. TRANSMISIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL VIRUS SARS-COV-2. V. TRATAMIENTOS FRENTE A LA ENFERMEDAD COVID-19. VI. DIVERSIDAD DE MUTACIONES ENCONTRADAS EN EL VIRUS SARS-COV-2. VII. DIFERENTES RESPUESTAS FRENTE A LA PANDEMIA DE COVID-19. VIII. BIBLIOGRAFÍA

I. ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 una nueva neumonía surgió en la ciudad de Wuhan, China. Es el 30 de enero de 2020, cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara oficialmente la epidemia de COVID-19 como una emergencia de salud pública internacional. Inicialmente se denominó nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) y el 11 de febrero la OMS junto con el Grupo de Estudio de Coronavirus (CSG) del Comité Internacional, consideraron nombrarlo oficialmente como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Posteriormente, el 11 de marzo la OMS lo reconoce como pandemia. La COVID-19 esta causada por el virus denominado SARS-CoV-2.

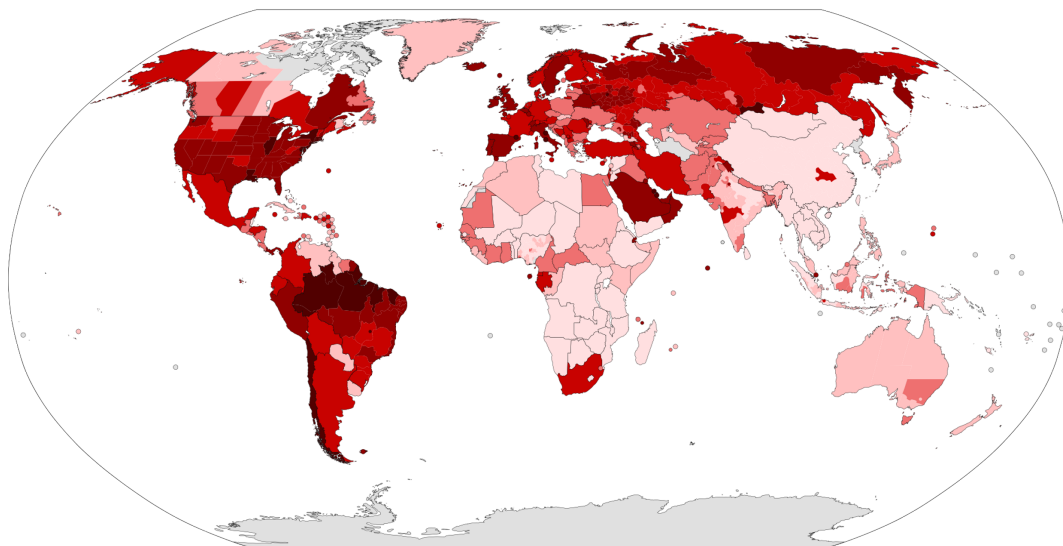
El SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, es un coronavirus de tipo β , del subgénero sarbecovirus y subfamilia Orthocoronaviridae². Los coronavirus (CoV) de tipo α y β , infectan mamíferos, mientras que los tipos γ y δ -CoV infectan aves. Se han identificado 7 coronavirus que infectan humanos, la mayoría tienen baja patogenicidad y producen un resfriado común. Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave o SARS-CoV³ y coronavirus del síndrome respiratorio del medio oriente o MERS-CoV⁴, son los otros dos β -CoV que infectan humanos, produciendo graves infecciones respiratorias e incluso la muerte. El SARS-CoV-25 tiene un 96,2% de homología con otro coronavirus de murciélago (Bat CoV) y un 79,5% de identidad con el SARS-CoV. Se cree que el murciélago es el reservorio del nuevo coronavirus al igual que en el SARS-CoV y MERS-COV, pero existe un huésped intermedio desconocido que infecta al humano. El SARS-CoV apareció en la provincia de Guangdong, China en 2002, infectando a 8.098 personas y con 774 muertes⁶, mientras que el MERS-CoV⁷ surgió en Arabia Saudita en 2012, con 2.494 personas infectadas y 858 muertes. La tasa de mortalidad asociada al SARS-CoV se estima en un 14%, en el MERS-CoV un 34,4% y en el SARS-CoV-2 se estima entre un 4-6% a la espera de más estudios para confirmarlo.

En Europa, los primeros casos de COVID-19 se reportaron en Alemania, Francia, Italia y España. En Italia⁸, se identificaron dos turistas chinos infectados que procedían de Wuhan y viajaron el 23 de enero de 2020 a Milán y luego a Roma. Según la reconstrucción filogenética, se demostró que los turistas chinos estaban infectados antes de llegar a Italia, igualmente ocurrió en las cepas de virus encontradas en Francia y Alemania que se relacionaron con otras secuencias víricas procedentes de China, lo que sugiere que el virus SARS-COV-2 introducido en Europa procedía de China. El análisis genético

indica que el virus originado en Wuhan se expandió por dentro y fuera de China, debido a la movilidad humana. Los primeros casos de COVID-19 en España se identificaron en la primera semana de febrero de 2020 en La Gomera (Islas Canarias) y el segundo en Mallorca (Islas Baleares). Los dos primeros casos infectados tuvieron contacto con ciudadanos procedentes de Alemania y con un caso francés que regresaba de Singapur. 5 casos fueron confirmados en España antes del 26 de febrero de 2020, los cuales, estaban relacionados con viajes a Italia y tan solo una semana más tarde, marzo de 2020, los casos ascendieron a 261 en toda España. En pocos meses, la pandemia se ha extendido por todos los rincones del planeta. Aunque el continente más afectado ha sido Europa, a principios de Junio de 2020, los países con mayor número de afectados fueron Estados Unidos, Brasil, Rusia e India. La tendencia actual muestra como en países africanos y del sur de Asia, la epidemia está aumentando, produciéndose un mayor número de muertes en Estados Unidos y América Latina.

En el mapa mundial de la imagen 1, se representa la pandemia de COVID-19 actualizada a fecha de 24 de junio de 2020. En diferentes tonos del color rojo, se muestra el número de casos confirmados por la infección de SARS-CoV-2. El número de casos infectados por coronavirus en todo el mundo asciende a 9.935,361, 497. 553 muertes y 5.383.81910 casos recuperados.

En la era de la globalización, que se caracteriza por la movilidad de personas, las epidemias se propagan por los cinco continentes mucho más rápido convirtiéndose en pandemias. Por eso, es de suma importancia la identificación temprana de los posibles casos de infección, su aislamiento y cuarentena, para evitar la propagación de la infección.



- 1,000,000+ Casos confirmados
- 100,000–999,999 Casos confirmados

- █ 10,000–99,999 Casos confirmados
- █ 1,000–9,999 Casos confirmados
- █ 100–999 Casos confirmados
- █ 1–99 Casos confirmados
- █ Casos no confirmados, no población o datos no disponibles

Imagen 1. Mapa mundial de la pandemia de COVID-19¹¹.

II. ESTRUCTURA Y CICLO REPLICATIVO DEL VIRUS SARS-COV-2

El El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus de ARN monocatenario, envuelto y de sentido positivo. Los virus ARN mutan rápidamente, pero con menor frecuencia que el virus de la gripe. El genoma del SARS-CoV-2 está compuesto por 30 kilobases de longitud y codifica para 16 proteínas no estructurales, Nsp (Nsp1-16) y 4 proteínas estructurales. Entre las proteínas estructurales encontramos las siguientes¹²:

- Proteína de la espiga, S (en inglés, spike). El virus entra en la célula a través de la proteína S, la cual contiene dos subunidades, S1 y S2. La proteína S facilita la entrada del virus a la célula, mediante la interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que se expresa mayoritariamente en el tracto respiratorio inferior.
- Proteína de la nucleocápsida, N. Esta proteína es un componente estructural del coronavirus y se localiza en el retículo endoplásmico-Golgi. Al estar unida al ARN, está involucrada en el ciclo de replicación del virus.
- Proteína de la matriz, M. Esta involucrada en la determinación de la forma de la envoltura del virus y en la finalización del ensamblaje del virión, al estabilizar el compelo, ARN- proteína N.
- Proteína de la envuelta, E. Es la proteína más pequeña que interviene en la maduración de las nuevas partículas virales.

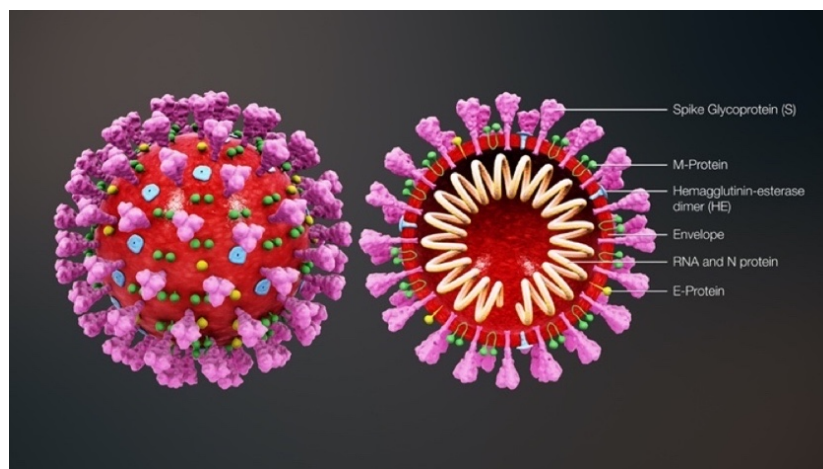


Imagen 2. Estructura del SARS-CoV-2¹³.

El SARS-CoV-2 ingresa en el cuerpo humano a través del receptor ACE2, que se encuentra en los pulmones, tracto gastrointestinal y riñones. Según el estudio de Sungnak, las células epiteliales nasales tienen la mayor expresión del receptor ACE2.

La imagen 3, ilustra el ciclo de infección del virus en las células huésped humanas. Se puede dividir en 6 etapas principalmente.

1. Entrada del virus a la célula huésped. La proteína S del virus se une al receptor ACE2 de los neumocitos de clase 2 del pulmón y se produce la fusión del virus con la membrana celular huésped.
2. Liberación del material genético viral. Una vez que el virus entra en el interior de la célula, una bajada del pH, provoca que se libere el ARN viral al citosol.
3. Traducción del ARN genómico viral. El ARN genómico del virus se traduce en las proteínas necesarias para continuar la infección.
4. Proteólisis. Mediante la proteasa del virus, las proteínas anteriores se escinden, dando lugar a las 16 proteínas no estructurales.
5. Transcripción/replicación. Algunas de las proteínas no estructurales, forman un complejo de replicación/transcripción, dependiente de la enzima polimerasa viral. Por un lado, se utiliza el ARN genómico como molde para replicarse y formar los genomas de las nuevas partículas virales. Por otro lado, se producen los llamados ARN subgenómicos a través del proceso de transcripción.
6. Transducción. Los ARN subgenómicos producidos en el proceso de transcripción, se traducen en las proteínas que conforman la estructura del virus (proteínas S, E, M y N). Estas proteínas estructurales ingresan en un compartimento de la célula huésped, llamado retículo endoplásmico, donde la proteína N se combina con el ARN genómico.

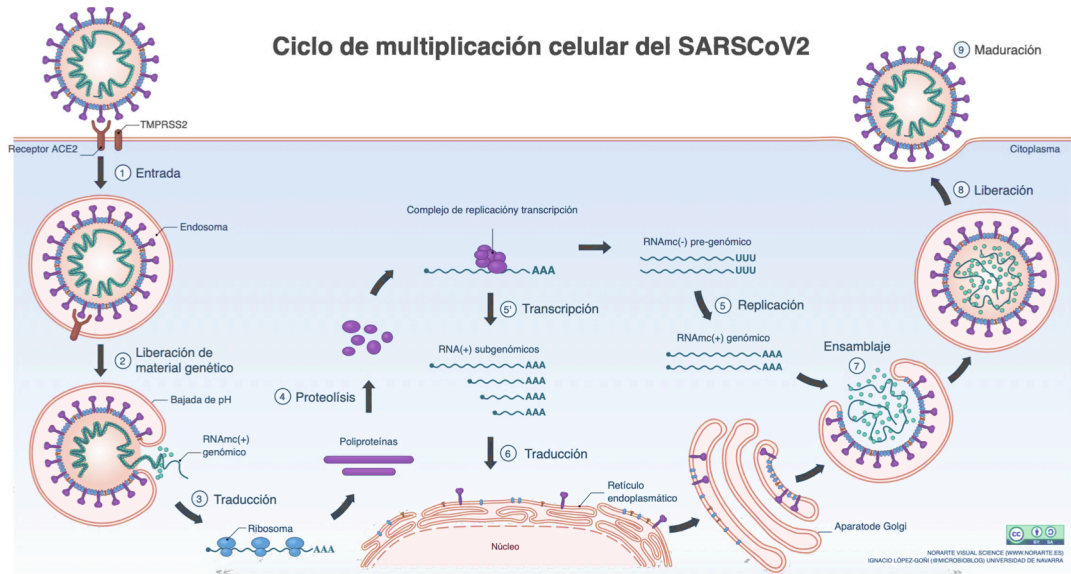


Imagen 3. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2¹⁴.

7. Ensamblaje. El ensamblaje o formación de las nuevas partículas virales, se produce en los compartimentos celulares, retículo endoplásmico y aparato de Golgi.
8. Liberación. Las nuevas partículas virales, viajan al exterior de la célula para su liberación.
9. Maduración. Las nuevas partículas virales ya están preparadas para infectar nuevas células huéspedes y continuar con la infección.

III. RESPUESTA INMUNE FRENTE A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2.

Los científicos y médicos estamos aprendiendo mucho sobre la patogénesis del SARS-CoV-2. Es importante entender los mecanismos patogénicos que se producen en el pulmón de las infecciones por coronavirus, para el diseño de tratamientos y de una vacuna eficaz. El nuevo coronavirus no actúa igual en todos los individuos. Se han identificado pacientes que han estado expuestos al SARS-CoV-2 y no están infectados, como existen pacientes infectados que no desarrollan una enfermedad grave respiratoria. La infección por SARS-CoV-2 se puede dividir en tres etapas:

- Etapa I. Periodo de incubación asintomático, con o sin el virus detectable. El periodo de incubación varía entre 7 a 14 días, con una media de 5 a 7 días.
- Etapa II. Periodo sintomático leve, con virus detectable.
- Etapa III. Periodo sintomático grave, con alta carga viral.

Desde el punto de vista de la prevención, los pacientes asintomáticos, son portadores silenciosos y propagan el virus sin saberlo. Estos pacientes son los más difíciles de controlar. Una de las preguntas que se hace la comunidad científica, es porqué unos pacientes desarrollan la enfermedad de forma leve y otros pacientes evolucionan gravemente. Para intentar dar respuesta a esta cuestión, debemos conocer básicamente como funciona el sistema inmune. El sistema inmune protege al ser humano de invasores extraños como virus, bacterias, etc. Podemos diferenciar entre sistema inmune innato y adquirido.

- Sistema inmune innato. Es el sistema inmunitario con el que se nace y es el más rápido.
- Sistema inmune adquirido. Con ayuda del sistema inmunitario innato, el adquirido, produce anticuerpos para proteger el organismo de invasores.

La imagen 4, representa los diferentes tipos de células que participan en el sistema inmune, desde una visión general. Neutrófilos, basófilos, monocitos, eosinófilos, mastocitos, células o linfocitos B y T, macrófagos y células dendríticas, son las más destacadas.

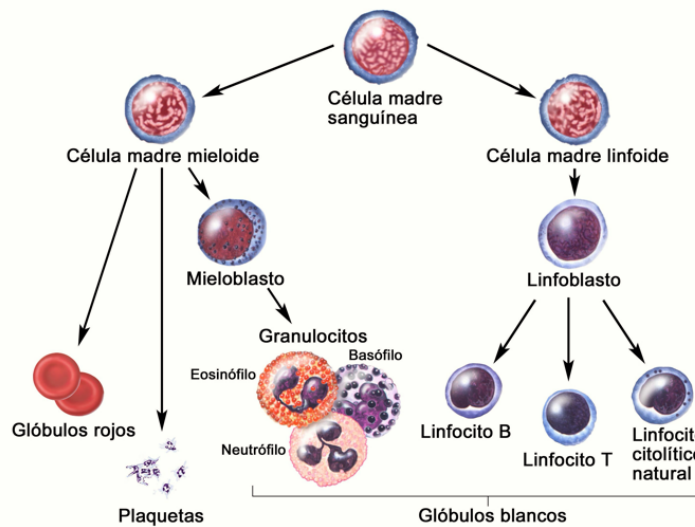


Imagen 4: Visión general de las células del sistema inmune¹⁵.

La imagen 5, representa una pequeñísima parte del sistema inmune innato, donde se encuentran las células presentadoras de antígeno, APC (color verde). Estas células, se encargan de captar, procesar, exponer o presentar antígenos, a los llamados linfocitos T (color azul). Una de las funciones de las APCs es la activación de la inmunidad celular (como macrófagos, células dendríticas,

linfocitos T cooperadores, y linfocitos T citotóxicos) y la otra función importante es la activación de la respuesta humoral o producción de anticuerpos.

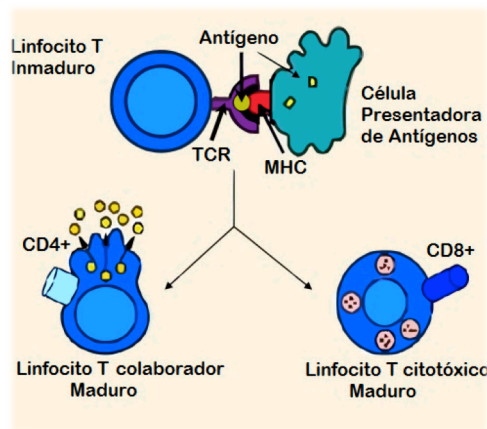


Imagen 5: Sistema inmune innato. Células presentadoras de antígeno¹⁶.

La presentación de los antígenos se realiza mediante el MHC o complejo mayor de histocompatibilidad, que básicamente es el HLA o antígeno leucocitario humano. El HLA es un complejo proteico, que se encuentra en la superficie de casi todas las células del organismo. El HLA es muy variable, y da lugar a los diferentes haplotipos de HLA. Diferentes haplotipos de HLA, están relacionados con distintas susceptibilidades a las enfermedades. Por ejemplo, los subtipos de HLA, como el HLA-A*11, HLA-B*35 Y HLA-DRB1*10, están asociados a infecciones por la Gripe A. En el caso de la enfermedad por COVID-19, dependiendo del estado general de salud del paciente y del haplotipo de HLA, eliminará la infección o se producirá una fuerte respuesta inflamatoria produciendo un daño especialmente en los pulmones. Es crítico identificar los subtipos de HLA, que induzcan una inmunidad protectora frente al nuevo coronavirus, para el desarrollo de vacunas y kits de detección del SARS-CoV-2 en la población.

Durante la infección por COVID-19, es necesario una respuesta inmune adaptativa (anticuerpos), en las etapas de incubación y leve, para que no se evolucione hacia la etapa grave de la enfermedad. Las estrategias de actuación en las primeras etapas de la infección (anti-sueros e Interferón alfa, IFN- α) son importantes en la producción de una respuesta inmune protectora. Para que el sistema inmune de un paciente infectado proteja en las etapas asintomáticas y leve, dependerá de la buena salud de la persona y de un perfil genético apropiado, que genere inmunidad específica contra el nuevo coronavirus. Se sabe de pacientes, que después de ser dados de alta en el hospital, han vuelto a dar positivos o han recaído. Esto significa, que en estos pacientes, la respuesta inmune encargada de la eliminación del virus, resulta difícil de inducir. Se deberían monitorizar los pacientes durante el desarrollo de la infección leve, como en su recuperación, para saber que mecanismos inmunes y genéticos son claves, para que la enfermedad no evolucione a severa.

Es común encontrar en el diagnóstico diferencial de COVID-19, un recuento alto de glóbulos blancos, asociado con linfocitopenia (número de linfocitos en sangre anormalmente bajo). Cuando el SARS-CoV-2 infecta la célula huésped, desencadena la estimulación de las células del sistema inmune innato, a través de las células presentadoras de antígeno, APC. Las APCs van a reconocer un antígeno del nuevo coronavirus y lo expondrán a los linfocitos T cooperadoras, estimulando la producción de anticuerpos, a la vez que se activarán los linfocitos T citotóxicos, uno de los responsables de atacar y matar las células infectadas por el coronavirus. Sin embargo, en los pacientes graves, las células T no están bien activadas por la infección del SARS-CoV-2.

En uno de los estudios en Wuhan, encontraron que los pacientes infectados por SARS-CoV-2, tenían un aumento de neutrófilos, interleucina 6 o IL-6 (intermediario inmune), proteína C reactiva y una disminución de linfocitos totales o linfocitopenia¹⁷. En otra investigación, se encontró una mayor expresión de otras citocinas (intermediarios inmunes) como la IL-1 e IL-17, y quimiocinas proinflamatorias (intermediarios inmunes), IP-10 (proteína inducida 10), MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1) y TNF α ¹⁸ (factor de necrosis tumoral alfa).

La producción descontrolada de estos mediadores proinflamatorios del sistema inmune, contribuye a la “tormenta de citoquinas” o síndrome de tormenta de citoquinas y al síndrome de distrés respiratorio agudo, ARDS (en inglés, acute respiratory distress syndrome). Neutrófilos, macrófagos y otras células del sistema inmune (no infectadas) producen estas respuestas inflamatorias exageradas, en el sitio de infección por SARS-CoV-2, provocando daño tisular e inflamación sistémica, morbilidad y mortalidad. El bloqueo de la IL-6, IL-1 y TNF α , puede beneficiar a este tipo de pacientes. En algunos hospitales chinos, están utilizando células madre activadas con IFN- γ , para producir efectos antiinflamatorios que están ausentes en pacientes graves.

Las pruebas de anticuerpos, a diferencia de las de diagnóstico sirven para saber si una persona ha estado anteriormente infectada con síntomas o no, y cuanto se está extendiendo el virus. Se estima que el 80% de las personas infectadas por el SARS-CoV-2 son asintomáticas o presentan síntomas leves, mientras que el 20% restante se encuentran graves. Los anticuerpos que se producen en la infección por SARS-CoV-2, son las inmunoglobulinas, IgA, IgG e IgM¹⁹ específicas para el nuevo coronavirus. La IgM es el primer anticuerpo producido, la IgA es clave en la inmunidad de la mucosa y la IgG está relacionada con la respuesta inmune de memoria. En un estudio chino²⁰, se ha investigado la correlación de la edad con la respuesta IgG. En mujeres mayores de 40 años, la respuesta IgG frente a las proteínas S y N del virus era más fuerte que en las mujeres de menor edad. Sin embargo, la respuesta IgG frente a la proteína S, no era muy significativa en los pacientes masculinos mayores de 40 años. La respuesta de anticuerpos frente al virus SARS-CoV-2 puede diferir entre hombres y mujeres, ya que esta respuesta parece más eficiente en pacientes femeninos que en masculinos. También se comprobó la correlación entre el aumento de la IgG específica y un aumento de la enzima lactato

deshidrogenasa, LDH en mujeres. En este estudio, se vieron casos en pacientes convalecientes, en los que los niveles de IgG específicos a los 22 días del comienzo de los síntomas, eran mucho mayores que los niveles de IgM específicos para el SARS-CoV-2. Esto sugiere que los pacientes de edad avanzada y masculinos conforman los casos más graves, aunque la razón no está clara.

Aunque la mayoría de las personas que han pasado la enfermedad producen anticuerpos, aún no se sabe si son suficientes para protegerse de la infección. En el amplio espectro de patógenos existentes, el Síndrome de inmunodeficiencia humana (VIH), generan gran cantidad de anticuerpos que no confieren inmunidad a los pacientes. La vacuna contra la bacteria que produce el tétano, tampoco genera protección total, ya que son necesarias dosis de refuerzo. En el otro extremo, el virus que produce la varicela-zoster si produce una cierta inmunidad.

La respuesta inmune del SARS-CoV-2, es muy similar al del SARS-CoV, ya que comparten aproximadamente el 80% de homología del ARN. Por lo tanto, es probable que utilice mecanismos de evasión del sistema inmune parecidos a la de los otros coronavirus. Esperemos que las investigaciones anteriores sobre coronavirus y las recientes sobre el SARS-CoV-2, ayuden a combatir esta infección que resulta tan contagiosa y mortal para el ser humano.

IV. TRANSMISIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL VIRUS SARS-COV-2.

Cuando un patógeno se propaga rápidamente por la población en una concentración más alta de lo habitual y provoca una enfermedad, se produce una epidemia. Denominamos pandemia, cuando una enfermedad se transmite a nivel global. Las enfermedades infecciosas emergentes suponen una amenaza para la salud mundial y ya desde el 1980, se han identificado 150 patógenos que infectan al ser humano. En los últimos años las epidemias se superponen y como hemos visto en la pandemia de COVID-19, los sistemas de salud no están preparados para hacer frente a continuas emergencias de salud pública. En las últimas dos décadas se han producido dos brotes de infecciones por coronavirus, SARS-CoV y MERS-CoV. Estos dos tipos de coronavirus causan enfermedades graves en comparación con otros tipos que producen un resfriado común. El SARS-CoV, se propagó en el 2002 por China, Singapur, Corea del Sur, Hong Kong y Canadá, mientras que el MERS-CoV, se extendió por la península arábiga.

El SARS-CoV-2 se extendió desde la ciudad china de Wuhan al resto del mundo mediante los medios de transporte. El 13 de enero de 2020 se identificó en Tailandia, el primer caso de COVID-19 fuera de China y el 19 de enero, se extendió a otras ciudades como Pekín y Guangdong. Posteriormente, el 21 de enero, se detectaron casos de la infección en Estados Unidos y Taiwán. La infección llegó a Europa un poco más tarde, el 25 de enero se detectó en Francia, el 27 de enero en Alemania, 31 de enero en Italia y en España se

detectó el mismo día. En la mayor parte de países, las estrategias de contención de la infección no han dado resultados positivos, salvo en algunos países como en Singapur, Alemania y Nueva Zelanda. Singapur aprendió de epidemias anteriores, como el brote de fiebre aftosa en el 2000 o la gripe N1N1 en el 2009. El éxito de Nueva Zelanda se ha basado en la respuesta rápida y temprana frente a la pandemia de COVID-19, ya que las pocas personas que se infectaron se pusieron en cuarentena, junto con los contactos con los que habían tenido relación, evitando que la infección se propagara por el resto del país.

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 produce una gran variedad de síntomas como dificultad respiratoria, tos, fiebre, diarrea, fatiga y neumonía entre otros síntomas. En la mayor parte de los pacientes, produce síntomas leves pero puede producir la muerte en aquellas personas de mediana edad y ancianos con patologías previas.

En cuanto a la transmisión²¹ del SARS-CoV-2 puede producirse por tres rutas principalmente:

- Transmisión por gotitas. La transmisión de la infección se produce por gotitas respiratorias mediante tos o estornudos.
- Transmisión por contacto. La transmisión de la infección se produce cuando una persona entra en contacto con superficies contaminadas.
- Transmisión por aerosoles. La transmisión de la infección se produce cuando las gotitas respiratorias que contienen el virus, se mezclan con el aire y forman aerosoles.

En un estudio publicado en la revista *The New England Journal of Medicine*²², se evaluó la estabilidad del virus en diferentes superficies. Se encontró que el SARS-CoV-2, era más estable en plástico y acero que en cartón. Dependiendo de la carga viral utilizada en los ensayos, se estimó que la vida media del virus en acero era de 5.6 horas, mientras que en plástico era de 6.8 horas. Uno de los mayores riesgos de este nuevo coronavirus es su transmisión por personas que no presentan síntomas, pero tiene el virus activo. Durante la fase de incubación que puede durar entre 6 y 15 días, la persona infectada no presenta síntomas, pero puede transmitir el virus en menor proporción que cuando presentan síntomas.

La principal diferencia con el SARS-CoV es la alta carga viral concentrada en el tracto respiratorio superior de los individuos infectados, y la transmisión del SARS-CoV-2 por personas asintomáticas. No está claro que porcentaje de personas asintomáticas, transmiten el virus, pero son las responsables de más contagios de los que se esperaba al principio de la epidemia.

Existen varias pruebas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, como la técnica de la RT-PCR o reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa y las pruebas de anticuerpos. El test de RT-PCR, consiste en la detección del genoma viral y puede demorarse horas. Más rápido, es el

test de anticuerpos, en los que se detecta la presencia de las inmunoglobulinas IgG e IgM específicas para el nuevo coronavirus.

Desde un punto de vista económico, es primordial evitar la transmisión del SARS-CoV-2, ya que afecta al crecimiento de un país, por la limitación de movimiento de personas, el control de la infección y la posterior prevención. Mientras que no exista una vacuna frente al SARS-CoV2, resulta fundamental el diagnóstico temprano de nuevos brotes de la infección así como el aislamiento de las personas infectadas de manera local.

V. TRATAMIENTOS FRENTE A LA ENFERMEDAD COVID-19.

Estudios anteriores de brotes del SARS-CoV, MERS-CoV y una pequeña cohorte de pacientes de COVID-19 sugieren una serie de factores de riesgo como la vejez, diabetes, obesidad, sexo masculino, enfermedad coronaria, enfermedad renal y enfermedad pulmonar. Debido a la rápida propagación del SARS-CoV-2, hay pocos estudios sobre tratamientos y vacunas. No existe un tratamiento específico para la infección del SARS-COV-2, aunque se están llevando a cabo ensayos clínicos.

Los principales síntomas de COVID-19 causados por el SARS-CoV-2 son fiebre, tos seca y fatiga. Algunos pacientes pueden tener secreción nasal, dolor de garganta y diarrea. Otros pacientes pueden tener disnea, y aquellos que tienen una forma grave de COVID-19 pueden progresar rápidamente a síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción de la coagulación y shock séptico.

En la actualidad, los pacientes de COVID-19 reciben tratamientos para los sintomáticos y terapia de apoyo. El tratamiento básico incluye alivio de los síntomas, tratamiento de apoyo de los órganos internos, tratamiento de complicaciones y soporte respiratorio, en el caso que sea necesario. Las personas que reciben inmunomoduladores por patologías previas, pueden ser propensas a infecciones bacterianas, si contraen COVID-19, ya que una característica de esta infección es la linfopenia o disminución de linfocitos, por tanto, se recomienda el uso de antibióticos en estos casos. Existen varios tratamientos en estudio que se están utilizando en la actual pandemia de COVID-19:

- Hidroxi-cloroquina. Este medicamento es un inmunomodulador que se emplea para el tratamiento del Lupus y de la Artritis Reumatoide. Sus derivados de sulfato y fosfato se administran como antipalúdicos. La cloroquina, tiene actividad antiviral frente a otros virus como la influenza, el SARS-CoV y otros coronavirus estacionales. En el SARS-CoV-2, actúa en la entrada del virus, interfiriendo con el receptor ACE2 y alcalinizando el endosoma. Cuando el virus se fusiona con la célula huésped, formando un endosoma, al ser la cloroquina una base débil, baja el pH del endosoma y evita que el virus siga su ciclo²³. En otro estudio²⁴, se ha comprobado que la cloroquina en dosis alta en pacientes graves,

aumentaba la mortalidad. Los autores concluyeron que la administración de cloroquina a dosis altas durante 10 días, no era seguro para los pacientes graves de COVID-19. La hidroxi-cloroquina produce la disminución de las inmunoglobulinas IL-1 e IL-6 y su efecto inmunomodulador, aumentaría su efecto terapéutico, cuando los pacientes empeoran por la activación de macrófagos y la “tormenta de citocinas”. La hidroxi-cloroquina también tiene efectos antitrombóticos, lo cual, es beneficioso en pacientes infectados por SARS-CoV-2, que pueden presentar formación de micro-trombos al activarse la coagulación por la lesión endotelial. En cuanto a los efectos secundarios, incluyen miocardiopatía, retinopatía e hipoglucemia.

- Azitromicina. Es una base débil y pertenece a los antibióticos macrólidos. Alcaliniza los endosomas como la hidroxi-cloroquina. Tiene efectos antimicrobianos y se utiliza en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. En la infección por SARS-CoV-2, se administra junto con la hidroxi-cloroquina. La azitromicina y la hidroxi-cloroquina, pueden aumentar el riesgo de taquicardia y muerte súbita.
- Remdesevir y análogos de nucleósidos. Los análogos de nucleósidos se están utilizando como tratamiento para pacientes con COVID-19. Entre ellos, destacan el favipinavir, geldesevir, ribavirina y remdesevir. El remdesevir, se desarrolló para el tratamiento del virus del ébola y virus Marburg. Tiene efecto antiviral in vitro en el SARS-CoV y MERS-CoV. El mecanismo de acción del remdesevir, está relacionado con la inhibición de la ARN polimerasa viral, durante la síntesis del ARN en el interior de la célula. Originalmente, el antiviral remdesevir se probó en el Instituto de investigación de Wuhan en cultivos celulares y en enero de 2020 se administró a un paciente de COVID-19. Parece que el remdesevir es un buen candidato para tratar la neumonía causada por el SARS-CoV-2.
- Inhibidores de la proteasa Lopinavir/ritonavir. Conocidos también como Kaletra®, son antiretrovirales, utilizados para el tratamiento del VIH. Al actuar sobre la proteasa viral, impiden que se formen nuevas partículas virales. Al metabolizarse en el hígado, está contraindicado en los pacientes con un historial de insuficiencia hepática²⁵. El lopinavir/ritonavir junto con la ribavirina, se han utilizado en la etapa temprana de la infección. Nelfinavir, otro inhibidor de la proteasa del VIH, es prometedor para el tratamiento de COVID-19.
- ACE2 soluble recombinante. Como el receptor ACE2 resulta clave para la entrada del virus en la célula, se ha sugerido una terapia para bloquear ACE2, sin embargo, la disminución de este receptor, podría agravar la enfermedad. La administración de ACE2 humano recombinante se encuentra en fase de estudio y los primeros ensayos ya se han publicado²⁶.
- Interferones tipo 1. El SARS-CoV-2 inhibe la expresión de interferones de tipo 1. Pacientes con SARS-CoV y MERS-CoV se trataron con

interferones recombinantes pero no quedó clara su eficacia. In vitro, se cultivaron IFN- α 2a, IFN- α 2b, IFN- β 1a e IFN- β 1b con los virus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 y se demostró su actividad antiviral. Se requieren más investigaciones sobre el papel de los interferones en la prevención del daño pulmonar.

- Corticoides. Los corticoides se pueden utilizar para limitar el daño pulmonar producido por la fuerte respuesta inflamatoria. Se pueden combinar con un suplemento de oxígeno y ventilación mecánica en aquellos casos con insuficiencia respiratoria. En el brote de SARS-CoV, se administró metilprednisolona a dosis altas y se noto una mejoría, pero el papel de los corticoides y el tratamiento con interferones, requieren más investigaciones.
- Quinolonas y cefalosporinas. Oral o intravenosas se administran si la fiebre dura más de 7 días.
- Probióticos. Los pacientes pueden ser tratados con probióticos para aliviar los síntomas gastrointestinales, ya que el SARS-CoV-2, también puede infectar células intestinales al contener el receptor ACE2.
- Plasma de pacientes convalecientes. Como posible tratamiento para pacientes con COVID-19, se está considerando, la utilización del plasma de individuos después de resolverse la enfermedad, ya que son ricos en inmunoglobulinas²⁷. Sin embargo, faltan datos para su uso en pacientes infectados por SARS-CoV-2.
- Falvinaipir. Los virus de la gripe A, B y C han sido tratados con éxito con falvinaipir. El falvinaipir es reconocido como sustrato de la enzima ARN polimerasa viral en varios virus ARN. En marzo de 2020, fue aprobado en China para el tratamiento de COVID-19. Se están llevando a cabo estudios clínicos combinando falvinaipir e interferón alfa y falvinaipir más baloxavir marboxil.
- Ribavirina. Es un antiviral análogo de guanosina, utilizado en otras infecciones como en el virus de la hepatitis C, virus sincitial respiratorio o RSV y en algunas fiebres hemorrágicas. La actividad antiviral in vitro contra el SARS-CoV-2, se estima en una concentración de 50 μ g/ml. El efecto adverso que tiene es la bajada de la hemoglobina, contraindicado en la insuficiencia respiratoria.

En los Estados Unidos, están probando un tratamiento israelí en pacientes con alto riesgo de muerte, por insuficiencia orgánica multisistémica. La empresa de biotecnología con sede en Haifa, utiliza células alogénicas de placenta expandida (PLX), procedentes de placentas en el momento del parto de mujeres menores de 35 años. Este tipo de células puede suprimir la sobreactivación del sistema inmune que causa la muerte por COVID-19²⁸. El mundo está desesperado por encontrar tratamientos que frenen el avance del SARS-CoV-2, por eso investigadores de todo el mundo, trabajan contra reloj para encontrar un tratamiento eficaz.

VI. DIVERSIDAD DE MUTACIONES ENCONTRADAS EN EL VIRUS SARS-COV-2

El SARS-CoV-2 tiene una alta tasa de mutación en su genoma como el resto de virus ARN. Las mutaciones o cambios en su material genético son habituales en la vida de un virus ARN. El ciclo de copia del virus puede ser del orden de horas, durante las cuales, se van acumulando mutaciones, de tal forma, que una misma persona infectada puede tener una población diversa de virus en su organismo.

Algunas mutaciones afectan a la funcionalidad de un virus, mientras otras no son relevantes. La mayoría de las mutaciones funcionales de un virus, afectan de manera negativa y se eliminan por selección natural. El modo de transmisión y virulencia están controlados por múltiples genes de un virus, el cual requiere de una gran variedad de mutaciones para evolucionar. Es difícil cuantificar la relevancia de las mutaciones en un virus como explica Nathan D. Grubaugh²⁹. En una investigación de la división de Microbiología clínica de la Universidad de Pittsburgh³⁰, se estudió la variación genética del SARS-CoV-2 en un número representativo de pacientes infectados procedentes de varios países, como China, Japón, Estados Unidos, Bélgica y Australia, entre otros, identificándose cuarenta y dos mutaciones en las proteínas del virus. Tres de ellas, se encontraron en la proteína espiga del virus que se une al receptor celular, para su entrada en la célula huésped. Estas mutaciones podrían cambiar la configuración espacial de la proteína S y alterar la antigenicidad, pero son necesarios más estudios para conocer mejor la variabilidad genética del nuevo coronavirus. La caracterización de mutaciones del SARS-CoV-2 proporciona información valiosa para conocer los mecanismos por los que el virus se evade del sistema inmune o su resistencia a los antivirales.

Maria Pachetti³¹ y sus colegas de la Universidad de Trieste y de la Universidad de Maryland, han analizado puntos críticos de mutación recurrentes en diversas áreas geográficas de Asia, Oceanía, Europa y América del Norte. Seleccionaron al azar 220 genomas completos del SARS-CoV-2 de la base de datos GISAID y las compararon con un genoma de referencia del SARS-CoV-2. Los genomas del grupo de Oceanía pertenecían a pacientes australianos. El grupo asiático lo conformaban genomas de pacientes procedentes de China, Japón e India. En el grupo europeo los genomas procedían de la Unión Europea (España, Italia, Portugal, Países Bajos, Bélgica, Luxemburgo, Alemania, Francia, Suiza, Suecia, Finlandia y Dinamarca). Por último, el grupo de América del Norte, procedían de pacientes estadounidenses y canadienses. Se analizó la frecuencia de las mutaciones que aparecían en cada grupo y encontraron que la aparición y el número de mutaciones aumentaba en los genomas procedentes de Europa y América del Norte. También descubrieron que las cepas de los grupos europeos y norteamericanos procedían de la cepa L, asiática. Durante el tiempo de propagación de la infección, observaron que el número de mutaciones aumentaba en Europa.

En la imagen 6, se representa el porcentaje de frecuencia de mutación que ha aparecido en diferentes proteínas del SARS-CoV-2 (diferentes colores), en los cuatro grupos geográficos analizados. En la figura se muestra que la frecuencia

de mutación es mayor en Europa y Norteamérica respecto a los genomas asiáticos. Las mutaciones de color negro, rojo, azul eléctrico y verde claro, se muestran principalmente en Europa, mientras que las mutaciones rosa, púrpura y azul claro se presentan en América del Norte.

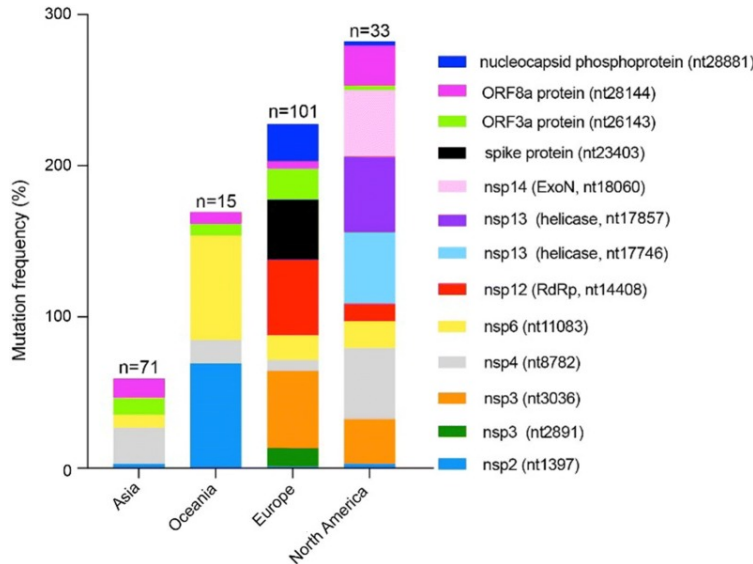


Imagen 6. Representación del porcentaje de frecuencia de mutación.

En la imagen 7, los investigadores representaron las diferentes mutaciones en varias proteínas (diversos colores) del SARS-CoV-2 que se conservaban con el tiempo y otras nuevas mutaciones que aparecían en diversas áreas geográficas.

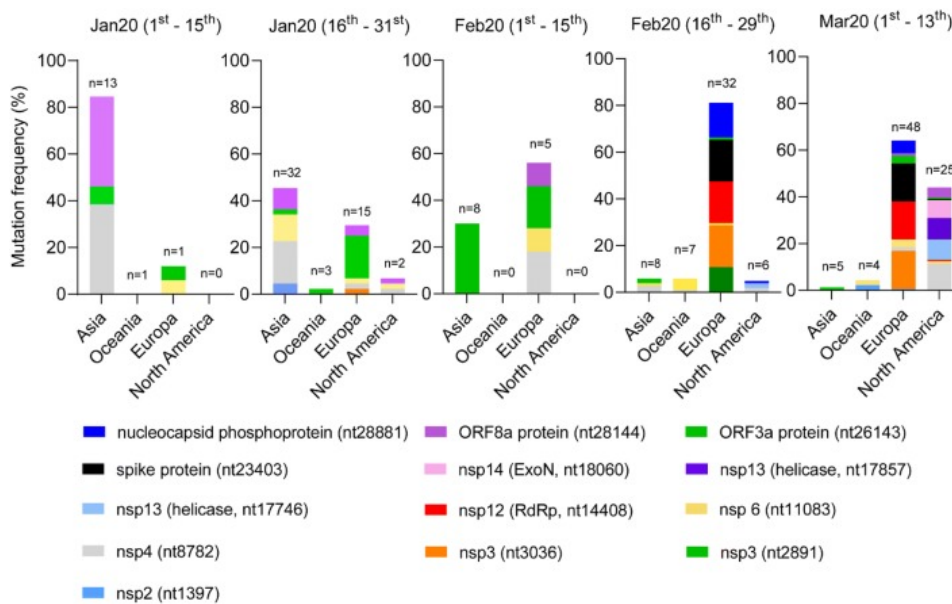


Imagen 7. Mutaciones en el tiempo de diversas áreas geográficas.

Como se puede comprobar, entre el 16 de febrero y el 29 de febrero de 2020, sorprendentemente se identificaron nuevas mutaciones en Europa (color negro, azul eléctrico y verde oscuro) y la representada en naranja, ya presente en enero, aumentó su frecuencia. Del 1 al 13 de marzo de 2020, los investigadores identificaron nuevas mutaciones en América del Norte. Una explicación sobre la gran virulencia del SARS-CoV-2 en Europa y América del Norte, podría ser la aparición de esas mutaciones, pero con tan solo estos datos no se puede confirmar.

VII. DIFERENTES RESPUESTAS FRENTE A LA PANDEMIA DE COVID-19

Muchos países están saliendo del bloqueo incluso cuando los científicos estamos advirtiéndolo que habrá una nueva ola de infecciones por COVID-19. Aunque el impacto negativo en la economía y la salud pública se podría evitar o minimizar si se actúa con rapidez y destreza.

A partir del 11 de marzo de 2020, fecha en la que la OMS declara la pandemia de COVID-19, los países empezaron a tomar medidas de contención de la infección, pero ya era tarde, puesto que docenas de países ya registraban más de 100 casos. Aquellos gobiernos que no pusieron en marcha medidas de contención rápidas y eficaces cuando apareció la infección en sus países, han tenido ocho veces más muertes por cada 100.000 habitantes, que aquellos que actuaron rápido incluso antes de confirmar sus primeros casos. Según Mark Dybul, profesor de salud global en el Centro Médico de la Universidad de Georgetown, “Si usted es lento, tiene un número de infecciones mucho mayor y eso es más difícil de controlar”. Desde el comienzo de una epidemia, cada día que pasa cuenta. Los países que reaccionaron más lentamente han tenido un mayor número de muertes, independientemente de sus medidas de restricción.

En la siguiente gráfica, se representan la media de muertes por millón de habitantes dependiendo de los diferentes tipos de respuesta frente a la pandemia de COVID-19:

- Respuestas fuertes. Fueron aquellas respuestas cuyo puntaje de rigurosidad máxima fue mayor o igual al promedio de la puntuación máxima de todos los países.
 - Respuestas débiles. Fueron aquellas respuestas inferiores a la media.
 - Respuestas rápidas. Fueron aquellas respuestas en las que los días transcurridos desde que se detectó el primer caso y la implantación máxima de las restricciones, fue menor o igual que el número promedio de días en el resto de países.
 - Respuestas lentas. Fueron aquellas respuestas, con un número de días superior a la media.

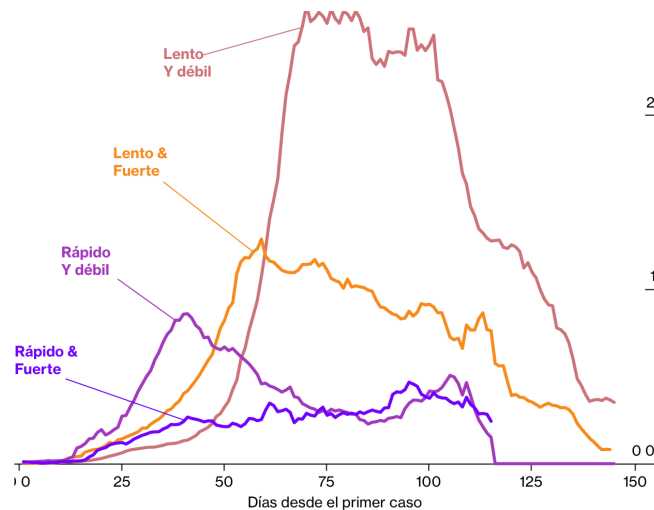


Imagen 8. Tipos de respuestas frente a la pandemia de COVID-19.

Los datos de la gráfica de la imagen 8 corresponden a partir del 14 de junio de 2020³² y las muertes representadas son un promedio de siete días. Las respuestas rápidas se dieron en aquellos gobiernos que implementaron sus medidas de contención dentro de los primeros 35 días desde que se notificó el primer caso de infección. En cuanto a las respuestas lentas, fueron aquellas en las que se incluyeron las estrategias de inmunidad de grupo como en el caso del Reino Unido o se implementaron gradualmente las restricciones a medida que las infecciones aumentaban. Aquellos países que implementaron restricciones en el tamaño de las reuniones y los viajes nacionales e internacionales, tuvieron una respuesta más fuerte. Sin embargo, aquellos países como Japón, que no limitó los viajes en metro ni limitó las reuniones tuvieron respuestas más débiles. Casi todos los países impusieron límites de movimientos y reuniones, como cierres de colegios y de fronteras, pero hubo otros países como Argentina que fueron más allá. Argentina obtuvo una mayor puntuación en el índice de rigurosidad de Oxford³³. El índice de rigurosidad registra la rigurosidad del bloqueo en el comportamiento de las personas. Se cerraron escuelas y servicios no esenciales, el transporte interurbano fue suspendido, se cerraron las fronteras internacionales (incluso para los ciudadanos) y se instalaron controles en carreteras para aquellos que incumplían la cuarentena, con penas de prisión de hasta dos años. No obstante, Brasil adoptó la estrategia opuesta. La respuesta de Brasil liderada por el presidente Jair Bolsonaro fue tardía, con un número de muertos 11 veces superior a la de Argentina por cada 100.000 habitantes, ya que incluso, alentó a volver al trabajo.

Uno de los primeros países en enterarse de la aparición de una nueva neumonía producida por un coronavirus parecido al SARS que se estaba propagando por China fue Taiwán. El gobierno taiwanés, se enteró de la epidemia, por declaraciones de profesionales médicos en las redes sociales chinas. Este país actuó rápidamente, cancelando todos los vuelos procedentes

de Wuhan, estableciendo controles de temperatura en los aeropuertos, cuarentenas forzadas para los casos detectados y rastreo de contactos. Taiwán reaccionó rápido por su experiencia con la epidemia de SARS-CoV en 2003, construyendo un sistema de respuesta de emergencia frente a enfermedades infecciosas. Durante años, permanecieron en alerta y mantuvieron este sistema de respuesta para contener el virus. Cuando surgió el SARS-CoV-2, lo trataron como una epidemia grave desde el primer día. Desde el primer caso de COVID-19, Taiwán ha informado de menos de 500 casos de infección y tan solo 7 muertes.

Nueva Zelanda impuso en tan solo 27 días uno de los bloqueos más estrictos y rápidos del mundo. Antes de informar de una sola infección, canceló todos los vuelos a China y cuando reportó que el primer caso de COVID-19 provenía de Irán, también cerró frontera con este país. Al detectar las 28 infecciones siguientes la primera ministra, Jacinda Arden, cerró la frontera a toda persona que no fuera residente permanente, estudiante extranjero o trabajadores temporales. Una semana más tarde, se cerraron los colegios, trabajos no esenciales y transportes públicos, prohibió las reuniones y ordenó que los ciudadanos se quedaran en casa. El fin del confinamiento de siete semanas llegó el 14 de mayo de 2020 y el distanciamiento social se levantó el 8 de junio de 2020 cuando llevaban dos semanas sin ningún caso de infección, pero dos ciudadanos que llegaron del Reino Unido el 16 junio de 2020 estaban infectados a pesar de que las fronteras estaban cerradas a los extranjeros.

La respuesta de Estados Unidos a la infección por SARS-CoV-2 fue más lenta y débil que otros muchos países. A pesar de que el primer caso se detectó en enero no cerraron colegios y no cancelaron reuniones hasta mediados de marzo de 2020. El confinamiento se llevó a cabo por los gobiernos estatales y locales, que no estaban seguros de la gravedad de la pandemia y pensaron que el confinamiento total no valía la pena por el impacto negativo que tendría en sus economías. A pesar del cierre de fronteras con China y más tarde con Europa, los ciudadanos americanos continuaban viajando entre estados. Puede que Estados Unidos, no esté preparada para una segunda ola de infecciones si la movilidad de ciudadanos, se queda en manos de los estados. Otros países como Alemania o Corea del Sur detuvieron los primeros brotes de la infección de una forma más localizada, haciendo uso de los test de diagnóstico y rastreo de contactos.

Los gobiernos están llegando a acuerdos para que sus ciudadanos, viajen entre países, pero aquellos que están reportando un mayor número de casos se están quedando fuera. Por ejemplo, Noruega ha abierto frontera a todos sus vecinos nórdicos excepto a Suecia que evitó el confinamiento total. Según Stephen Morrison, director del Centro de Política Global de Salud del Centro de Estudios Estratégicos e Internacionales de Washington, declaró que las respuestas de los países frente a brotes de COVID-19 será diferente, siendo bastante variada la recuperación, ya que muchos países tendrán subidas y bajadas de las infecciones.

VIII. Bibliografía

1. Yan-Rong Guo et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* 7, Article number: 11 (2020).
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
3. Drosten et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May15;348(20):1967-76.
4. Zaika AM et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with phenumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1814-20.
5. Wang C et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virology* 2020.
6. World- Health-Organization Update 49 - SARS case fatality ratio, incubation period. January 2020.
7. World- Health-Organization Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). January 2020.
8. Marta Giovanetti. The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? *J Med Virol.* 2020, 92(5): 518-521.
9. Carmen Aguilar García, Philip Whiteside y Rajpreet Malli. Sky news. Virus Outbreak.
10. Worldometer info, 2020.
11. Imagen 1. Raphael Dunant, Gajmar (maintainer). Covid-19 data and Population. Wikipedia. Blank Map World Secondary Political Divisions.svg.
12. Alexandra C. Walls. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.*
13. Imagen 2. Estructura del SARS-CoV-2. (2020). Asociación española de pediatría. Coronavirus: medidas de control y prevención mediante vacunas.
14. Imagen 3. Ignacio López Goñi. (@microbioblog), Universidad de Navarra. Norarte visual science.
15. Imagen 4. Terese Winslow. Visión general de las células del sistema inmunitario. U.S. Govt.
16. Imagen 5. Células presentadoras de antígeno. Wikimedia.
17. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507-513.
18. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
19. Li X. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020.
20. He-Wei Jiang. Global profiling of SARS-CoV-2 specific IgG/ IgM responses of convalescents using a proteome microarray. *MedRxiv*, 2020.
21. Sasmita Poudel. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9: 29.
22. Van Doremalen. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-Cov-1. *N Engl J Med* 2020; 382:1564-1567.
23. Vicent M.J. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol. J.* 2005; 2:69.
24. Silvia Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *MedRxiv Preprint*, 2020.
25. Chandwani A. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008;4(5):1023–1033.
26. Khan A. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2017;21(1):234
27. Bloch E. M. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J. Clin. Invest.* 2020.
28. Emily Jones. Israeli COVID-19 Treatment With 100% Survival Rate Tested on First US Patient. Israel. CBN News,2020.
29. Nathan D. Grubaugh. (2020). We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks. *Nature Microbiology*, Vol 5, pages 529-530.
30. Tung Phan. (2020). Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. Infection, genetics and evolution.
31. Imagen 6 y 7. Maria Pachetti. (2020). Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *Journal Transl Med.* 2020; 18:179.
32. Imagen 8. Chloe Whiteaker, Adrian Leung y Jeremy Scott Diamond. Bloomberg, junio de 2020.
33. Escuela de Gobierno Blavatnik de la Universidad de Oxford. Junio de 2020.