

[Diagnóstico Microbiol Infect Dis](#) . 2020 Sep; 98 (1): 115094.

Publicado en línea el 30 de mayo de 2020. doi: [10.1016 / j.diagmicrobio.2020.115094](#)

PMCID: PMC7260568

PMID: [32623267](#)

Caracterización clínica, molecular y epidemiológica del virus SARS-CoV-2 y la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), una revisión exhaustiva de la literatura

[Esteban Ortiz-Prado](#) , ^{a,*} [Katherine Simbaña-Rivera](#) , ^a [Lenin Gómez- Barreno](#) , ^a [Mario Rubio-Neira](#) , ^b [Linda P. Guaman](#) , ^c [Nikolaos C Kyriakidis](#) , ^d [Claire Muslin](#) , ^a [Ana María Gómez Jaramillo](#) , ^e [Carlos Barba-Ostria](#) , ^a [Doménica Cevallos-Robalino](#) , ^f [Hugo Sanches-SanMiguel](#) , ^a [Luis Unigarro](#) , ^g [Rasa Zalakeviciute](#) , ^{h,i} [Naomi Gadian](#) , ^j y [Andrés López-Cortés](#) ^{k,l}

[Información del autor](#) [Notas del artículo](#) [Información sobre derechos de autor y licencia](#) [Aviso legal](#)

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

Datos asociados

[Materiales complementarios](#)

[Declaración de disponibilidad de datos](#)

Resumen

[Y:](#)

1. Antecedentes

La nueva enfermedad COVID-19 es causada por un nuevo coronavirus (SARS-CoV2) probablemente originado en Wuhan, China. A mediados de diciembre de 2019, las autoridades sanitarias de Wuhan detectaron pocos casos de neumonía atípica que finalmente se descubrió que era causada por un nuevo coronavirus. Probablemente saltó de un reservorio animal a un humano durante la primera semana de noviembre de 2019 ([Shanker, 2020](#)).

Investigaciones posteriores descubrieron que el agente etiológico era un virus de ARN relacionado con la misma familia de coronavirus que causó el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y la pandemia del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) durante 2003 y 2012 respectivamente ([Lu et al., 2020](#)).

El origen específico de esta nueva pandemia no se comprende totalmente. Al comienzo del brote, se creía que se produjo un salto viral entre un animal salvaje y un ser humano en uno de los *mercados húmedos* más poblados de Wuhan, China durante noviembre de 2019. Las investigaciones adicionales se centraron en identificar qué animales eran responsables de estas nuevas enfermedades zoonóticas. Aunque todavía no está claro qué animal es el huésped intermediario, es bien sabido que los

murciélagos son los principales reservorios de este tipo de virus y probablemente surgieron en una de las granjas locales de animales salvajes ([Giri et al., 2020](#); [Lorusso et al., 2020](#)).

1.1. Cronología de la pandemia

El Centro para el Control de Enfermedades de China (CDCC) informó que durante la última semana de diciembre de 2019 se observaron los primeros casos de neumonía atípica en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei en China Central. Días después, luego de que se reportaran los primeros casos, las autoridades sanitarias chinas decidieron cerrar el “mercado húmedo” de Huanan luego de que algunas investigaciones sugirieran este lugar como la probable fuente inicial de contagio ([Rothan y Byraredy, 2020](#)).

Durante la primera semana de enero, las autoridades de China anunciaron que la nueva neumonía atípica no fue causada ni por el SARS ni por el Coronavirus MERS, sino por una nueva variante de la familia Coronaviridae, un virus recién descubierto llamado SARS-CoV2 ([Rothan y Byraredy, 2020](#)).

El 11 de enero, se informó la primera muerte relacionada con el SARS CoV-2 y un día después, un grupo de investigadores chinos reveló el genoma del virus implicado en el brote de neumonía de Wuhan.

Desde el caso inicial informado en China, el virus SARS-CoV-2 se extendió por todo el mundo. Al comienzo del brote comenzó a moverse por Asia, pero solo unos días después se notificaron los primeros casos sospechosos en Europa y América del Norte. El 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró esta enfermedad como una pandemia de distribución mundial. Desde el primer caso y utilizando las últimas cifras del 14 de abril de 2020, más de 2 millones de personas habían sido infectadas con el virus, provocando más de 120.000 muertes en más de 210 países en todo el mundo ([Dong et al., 2020a](#)).

1.2. Tendencias epidemiológicas para COVID-19

Al revisar los datos recopilados de los informes de situación de la OMS-Enfermedad por coronavirus (COVID-2019), el Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins y las bases de datos de Worldometers, las últimas cifras del 20 de mayo de 2020 muestran que más de 5.090.118 personas habían sido infectados con el virus de más de 210 países, con más de 333.000 muertes en todo el mundo. También se han recuperado aproximadamente 2.546.198 casos.

La dinámica epidemiológica de COVID-19 ha cambiado drásticamente en el transcurso de meses. Al inicio del brote, el continente más afectado era Asia, siendo China el país más afectado a nivel mundial, sin embargo, en la actualidad, las Américas, impulsadas principalmente por EE.UU. y Brasil, han convertido a la región en la más afectada del planeta ([Simbana-Rivera et al., 2020](#)). Es importante enfatizar que la mortalidad tiene una variabilidad importante entre cada uno de los países, por ejemplo, Corea del Sur tiene tasas de mortalidad muy bajas, mostrando una estrategia de prueba muy eficiente y una excelente respuesta a la emergencia, mientras que otros países con menor capacidad de prueba, sistemas de salud más débiles y respuestas generales más

deficientes al virus, informan tasas más altas de ataque, mortalidad y letalidad ([Ortiz-Prado et al., 2020](#)).

La transmisión de COVID-19 es por gotitas expulsadas al hablar o estornudar a una distancia de 2 metros, o al estar en contacto con superficies expuestas. El cincuenta por ciento de las transmisiones ocurren como consecuencia de la exposición a personas asintomáticas. De hecho, un signo de infección por COVID-19 es un síntoma de anosmia (ver más abajo) en pacientes asintomáticos sin obstrucción nasal. Además, el paciente puede transmitir la infección hasta 2 semanas después de haberse recuperado de los síntomas de la enfermedad. Se informa que la transmisión a través de las heces fecales-orales es poco probable. No se ha detectado transmisión perinatal.

El número básico de reproducción (R_0 también conocido como R_0) es una medida que cuantifica el potencial epidémico de un patógeno. Este número se define como el número promedio de personas que una persona infectada puede transmitir el virus. Según las epidemias estándar, tener R_0 mayor que 1 podría conducir a una posible propagación de enfermedades. La tasa básica de reproducción del SARS-CoV-2 oscila entre 2,4 y 3,3, cifras que varían en relación con la movilidad, medidas de contención, susceptibilidad, población en riesgo entre otros parámetros. En este sentido, cada persona infectada infectaría a 2 o 3 personas más ([Peiris et al., 2004](#); [Zhu et al., 2020](#)).

El período de incubación de COVID-19 suele oscilar entre 2 y 14 días (98% de los pacientes), con un promedio de 5 días, aunque se han dado casos con períodos de incubación de hasta 24 días. Normalmente, el tiempo desde el inicio de la infección hasta el desarrollo de una enfermedad grave [incluida la hipoxia] es de una semana.

COVID-19 generalmente causa síntomas similares a los de la gripe, como fiebre (80-90%), tos no productiva (50%) y letargo (20-40%), aunque en algunos pacientes, la diarrea puede preceder a estos síntomas.

En grupos específicos de pacientes, particularmente los ancianos y aquellos con condiciones de salud crónicas, los síntomas pueden progresar a neumonía, con opresión, dolor en el pecho y fatiga. Después de una semana, puede provocar dificultad para respirar, y aproximadamente el 20% de los pacientes requieren tratamiento hospitalario. La infección por COVID-19 rara vez parece causar secreción nasal, estornudos o dolor de garganta [estos síntomas se han observado en aproximadamente el 5% de los pacientes]. En China, según se informa, el 80,9% de las infecciones por COVID-19 son leves [con síntomas similares a los de la gripe] y se recuperan en el hogar sin intervención hospitalaria. España tiene una cifra mucho menor de recuperación domiciliar sin ingreso hospitalario (70%). La recuperación desde el inicio de los síntomas en los casos leves es de aproximadamente 2 semanas y, en caso de enfermedad grave o crítica, de 3 a 6 semanas.

China tenía porcentajes mucho más bajos de la población que se evaluó y desarrolló una enfermedad compleja (incluida la neumonía) en comparación con España (13,8% frente a 23% respectivamente).

De nuevo, China tuvo menos pacientes críticos que España (4,7% frente al 7% en España). Las complicaciones críticas incluyen insuficiencia respiratoria, choque séptico y daño multiorgánico.

Es importante entender que estas cifras dependen del porcentaje de la población examinada, si se incluyeron pruebas repetidas y la demografía de los examinados. En promedio, la edad de la población en España es 13 años mayor que la de China ([Figura 1](#)).

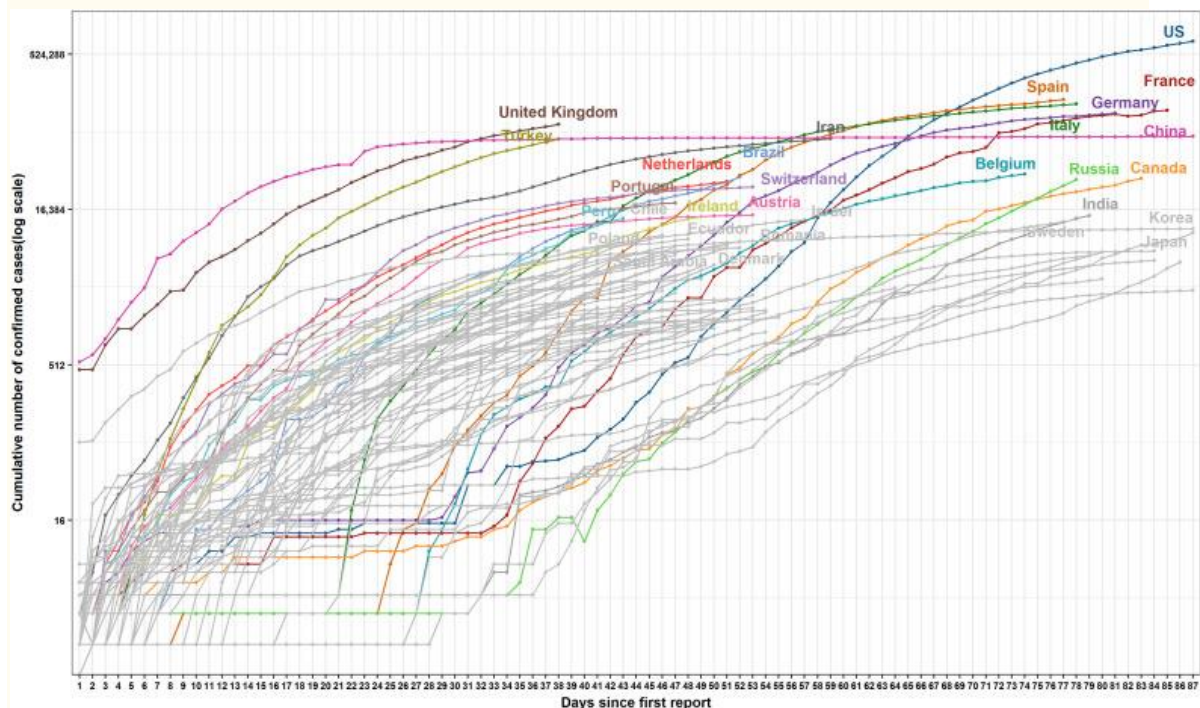


Figura 1

Número acumulado de casos confirmados en el mundo desde su primer día de notificación hasta el día 87.

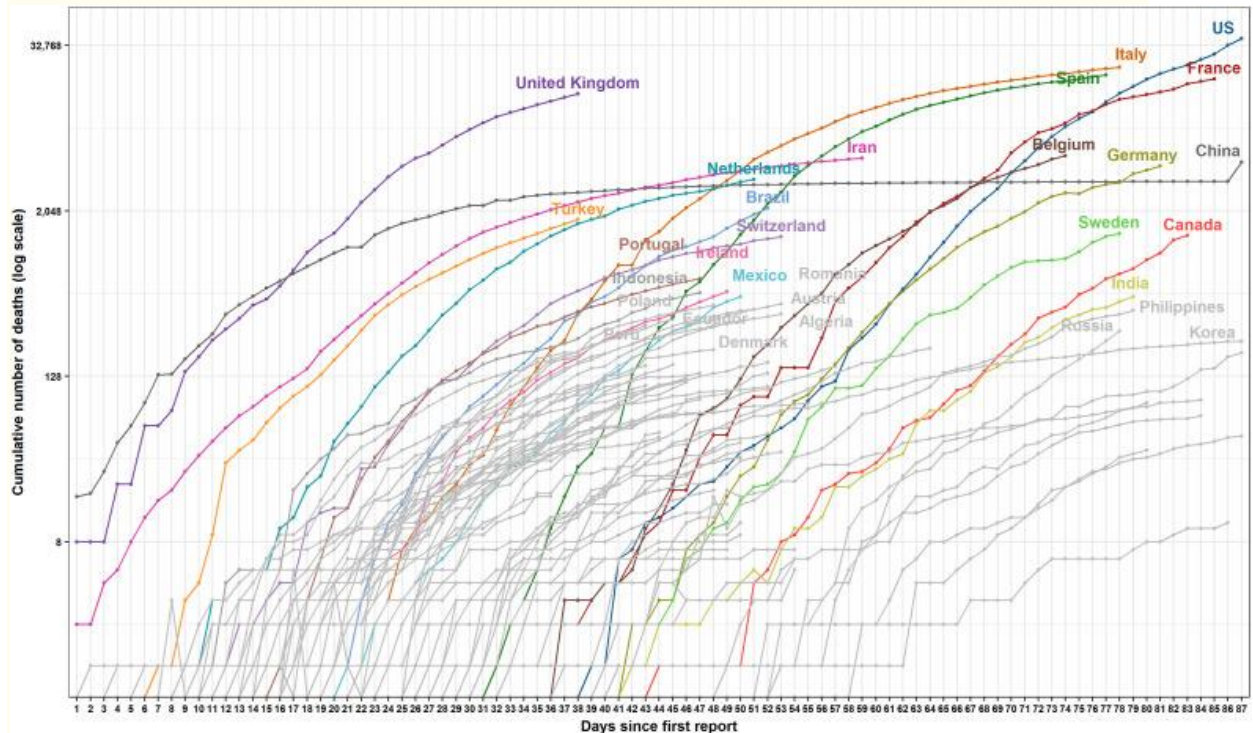
En relación a la detección radiográfica, la tomografía computarizada es mucho más sensible (86%) que la placa torácica (59%) para identificar a los que tienen COVID-19. Por lo general, las características radiográficas incluyen imágenes con patrones de vidrio esmerilado, a veces en parches, sin observar con frecuencia el patrón intersticial.

A nivel internacional, se reconoce que se observan relativamente pocos casos en niños y, en general, los casos son más benignos que en los adultos.

El riesgo de muerte aumenta a medida que envejece. La mortalidad en la serie china de estudios es <0,5% en pacientes menores de 50 años, 2% (50-59 años), 4% (60-69 años), 8% (70-79 años) y 16% (> 80 años). La mortalidad promedio internacional es del 3%, aunque existe una diferencia entre países en función de la edad promedio, la curva ascendente, el método utilizado para registrar el COVID-19 y los servicios de salud, especialmente las unidades de UCI. En España, en el momento de redactar este informe, la mortalidad es del 67% en los pacientes mayores de 80 años, del 20% en los de 70 a 79 años y del 8% de los de 60 a 69 años. Es importante señalar que si la

identificación de casos fuera universal en toda la población, estas cifras pueden variar considerablemente. Es fundamental que se disponga de datos fiables y comparables a nivel internacional para facilitar la comparación de los datos de mortalidad en Italia.

[Figura 2](#)).



[Figura 2](#)

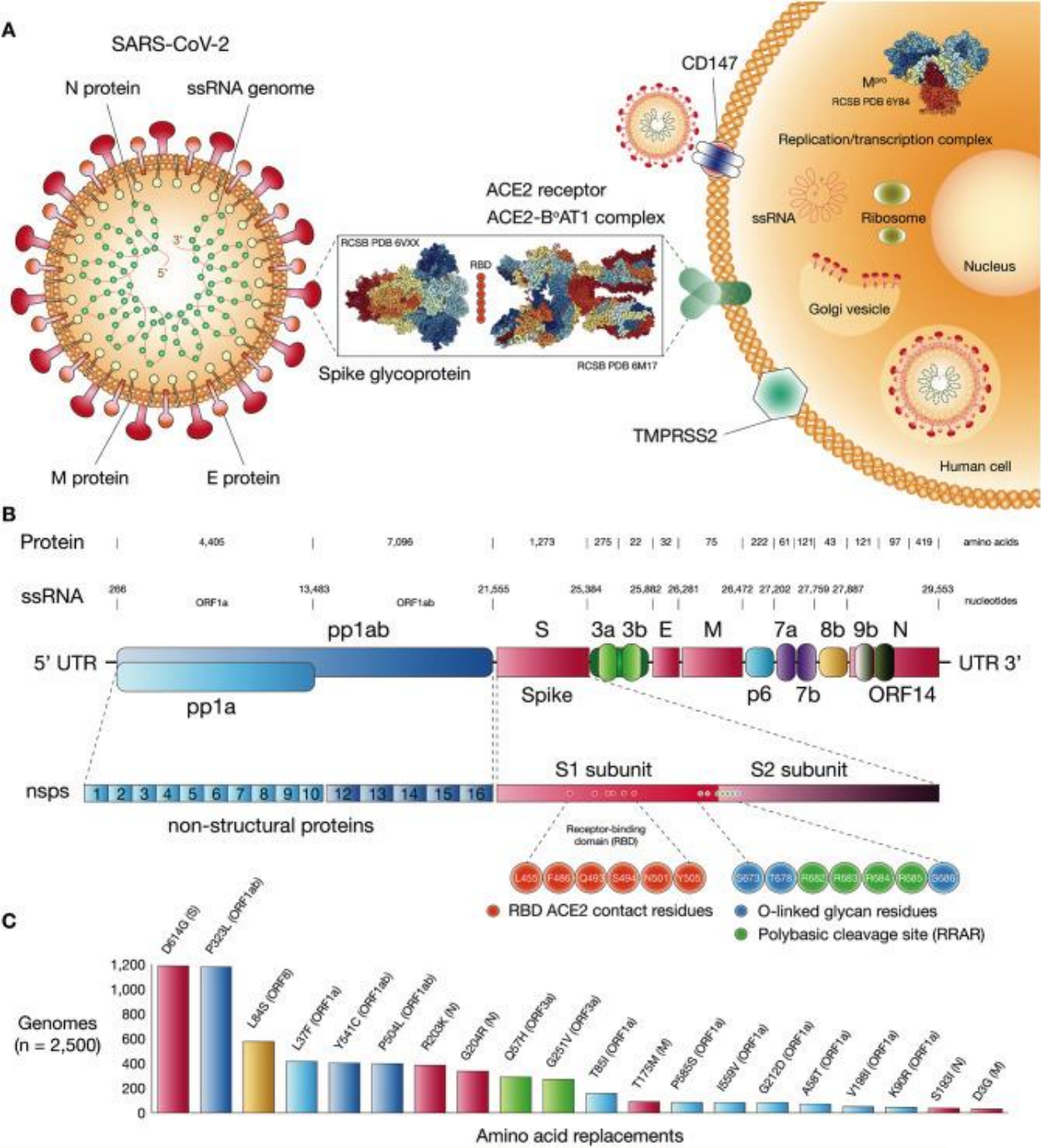
Número acumulado de muertes confirmadas en el mundo desde el primer día hasta el día 87.

Además de la edad, una comorbilidad adicional que está potencialmente asociada con una enfermedad grave asociada con COVID-19 es la hipertensión (presión arterial alta). Un estudio encontró que el 40% de los pacientes gravemente enfermos tenían hipertensión. Otras comorbilidades potencialmente asociadas con malos resultados incluyen diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares y pulmonares. Esta prevalencia de hipertensión ha llevado a asociar la posibilidad de tratamiento con IECA o ARA2 y la gravedad de COVID-19, que comentamos a continuación.

1.3. Estructura y genoma del virión SARS-CoV-2

La familia *Coronaviridae* es un gran grupo de virus que infectan a animales y humanos. Hay 7 tipos de coronavirus humanos que son principalmente patógenos respiratorios: 229E, NL63, OC43, KHU1, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 pertenecen al género *Betacoronavirus* y todos tienen altas tasas de mutación que resultan en diversidad genética viral, plasticidad y adaptabilidad para invadir una amplia gama de huéspedes ([Walls et al., 2020](#)).

Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 es un virus envuelto con viriones aproximadamente esféricos o moderadamente pleomórficos de aproximadamente 60 a 140 nm de diámetro (Fig. 3a) ([Yan et al., 2020](#)).



[Abrir en una ventana separada](#)

3

Estructura general y mecanismo de infección del SARS-CoV-2. A) Estructura y mecanismo de infección del nuevo coronavirus en células humanas a través de la glucoproteína de pico, la proteína del receptor ACE2 y el receptor CD147. La estructura de la glucoproteína de pico se tomó de RCSB PDB 6VXX según Walls et al. ([Zhang y col., 2020a](#)); la estructura del complejo ACE2-BoAT1 se tomó de RCSB PDB 6M17 según Yan et al. ([Zhou y col., 2020a](#)); por último, la estructura de

la proteasa principal (Mpro) se tomó de RCSB PDB 6Y84 según Zhang et al. ([Lu et al., 2020](#)). B) Estructura genómica y proteínas codificadas por SARS-CoV-2. C) Estructura genómica y proteínas codificadas por SARS-CoV-2. D) Reemplazos de aminoácidos más frecuentes en genomas analizados a nivel mundial.

La membrana viral contiene la glicoproteína de pico (S) que forma los peplómeros en la superficie del virión, dando al virus su "corona" – o morfología similar a la corona en el microscopio electrónico. La membrana (M) glicoproteína y la proteína envoltante (E) proporcionan la estructura del anillo. Dentro del interior del virión se encuentra un nucleocapsido helicoidal compuesto por la proteína nucleopéptida (N) compleja con un único genoma de ARN de cadena positiva de unos 30 kb de longitud ([Gralinski y Menachery, 2020](#)).

El primer genoma del SARS-CoV-2 llamado Wuhan-Hu-1 (secuencia de referencia NCBI NC_045512) fue aislado y secuenciado en China en enero de 2020 ([Gralinski y Menachery, 2020](#); [Yan et al., 2020](#)). El genoma del SARS-CoV-2 tiene similitudes con otros virus: aproximadamente 96% similitud con el coronavirus del murciélago BatCoV RaTH13; se estima que un 80% de similitud con SARS-CoV ([Gralinski y Menachery, 2020](#)), y una identidad estimada del 50% con MERS-CoV (Wu et al., 2020a; [Wu et al., 2020b](#)). SARS-CoV-2 tiene un genoma de ARN de una sola cadena de sentido positivo. Tiene aproximadamente 30.000 bases de longitud y consta de una estructura de tapa terminal de 5' y una cola de 3' de poli A. Según Wu y otros ([Elba y Buckland-Merrett, 2017](#)), este Novel Coronavirus (tensión IVDC-HB-01/2019) tiene 14 marcos de lectura abiertos (ORFs) que codifican 29 proteínas. El terminal de 5' del genoma contiene los genes ORF1ab y ORF1a. ORF1ab es el gen más grande y codifica la proteína pp1ab que contiene 15 proteínas no estructurales llamadas nsps (nsp1-nsp10 y nsp12-nsp16). ORF1a codifica la proteína pp1a y también tiene 10 nsps (nsp1-nsp10) ([Elba y Buckland-Merrett, 2017](#)). El terminal de 3' del genoma contiene 4 proteínas estructurales: glicoproteína pico (S); sobre (E) proteína; membrana (M) glicoproteína y fosfoproteína nucleocapsidas (N). También contiene 8 proteínas accesorias (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b y ORF14) ([Shu y McCauley, 2017](#)) (Fig. 3b).

La comunidad científica mundial de 58 países se ha unido para estudiar este nuevo coronavirus secuenciando y enviando 12,059 genomas del SARS-CoV-2 a la Iniciativa Global para Compartir Todos los Datos sobre la Influenza (GISAID) (<https://www.gisaid.org/>) entre Diciembre de 2019 y abril de 2020 ([Kirchdoerfer et al., 2016](#) ; [Yuan et al., 2017](#)). El SARS-CoV-2 ha acumulado mutaciones en su genoma de ARN a medida que avanza el brote.

De los 12.509 genomas virales de secuencias de SARS-CoV-2 analizados hasta la fecha en el brote, el proyecto CoV-GLUE (<http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk/#/home>) ha identificado 5.033 aminoácidos reemplazos donde se encontraron 952 mutaciones en nsp3 (ORF1a) correspondientes a la proteasa similar a la papaína (PL^{pro}) / dominio transmembrana 1, se encontraron 687 en la glicoproteína S; 457 se encontraron en nsp2 (ORF1a); 334 se encontraron en la fosfoproteína N; Se encontraron 310 en nsp12 (ORF1ab) correspondientes a la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp); Se encontraron 253 en nsp14 (ORF1ab) correspondientes a la exonucleasa 3'-5'; 200 se encontraron en nsp4 (ORF1a) correspondiente al dominio transmembrana 2; 222 se encontraron en nsp13 (ORF1ab) correspondiente al dominio de unión a zinc / dominio de helicasa; 261 se encontraron en nsp15 (ORF1ab) correspondientes a la endoARNasa; 228 se encontraron en ORF3a, 153 se encontraron en nsp16 (ORF1ab)

correspondientes a la 2'-O-ribosa metiltransferasa; 123 se encontraron en nsp6 (ORF1a) correspondientes al dominio transmembrana putativo; 116 se encontraron en ORF7a; Se encontraron 107 en nsp5 (ORF1a) correspondientes a la proteinasa similar a 3C; Se encontraron 116 en nsp1 (ORF1a); 95 se encontraron en la glicoproteína M; 103 se encontraron en ORF8; 48 se encontraron en nsp10 (ORF1a) y ORF6; 35 se encontraron en ORF10; 68 se encontraron en nsp8 correspondientes a la primasa putativa; 45 se encontraron en la proteína E; 43 se encontraron en nsp9 correspondientes al dominio de unión a ARNss; 32 se encontraron en nsp7; 40 se encontraron en ORF7b; y 9 se encontraron en nsp11. Los reemplazos de aminoácidos más prevalentes fueron D614G (glucoproteína S) en 6855 secuencias, P323L (RdRp) en 6819 secuencias, Q57H (ORF3a) en 2666 secuencias, T85I (nsp2) en 2184 secuencias y R203K (N fosfoproteína) en 1944 secuencias (43 se encontraron en nsp9 correspondientes al dominio de unión a ARNss; 32 se encontraron en nsp7; 40 se encontraron en ORF7b; y 9 se encontraron en nsp11. Los reemplazos de aminoácidos más prevalentes fueron D614G (glucoproteína S) en 6855 secuencias, P323L (RdRp) en 6819 secuencias, Q57H (ORF3a) en 2666 secuencias, T85I (nsp2) en 2184 secuencias y R203K (N fosfoproteína) en 1944 secuencias ([Fig. 3](#) y [Tabla complementaria 2](#)).

1.4. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2

Como microorganismo intracelular obligado, el coronavirus explota la maquinaria de la célula huésped para su propia replicación y propagación. Dado que las interacciones virus-hospedador forman la base de las enfermedades, el conocimiento sobre su interacción es de gran importancia, particularmente al identificar los objetivos clave de los antivirales.

La entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped está mediada por la glucoproteína S transmembrana que forma homotrímeros que sobresalen de la superficie viral ([Fig. 3a](#)) ([Zhang et al., 2020a](#)). La proteína S del coronavirus consta de 2 subunidades funcionales: subunidad S1, donde se encuentra el dominio de unión al receptor (RBD) y es responsable de unir los receptores de la superficie de la célula huésped y la subunidad S2, que media la fusión posterior entre las membranas celular viral y del huésped ([Li et al., 2003a](#) ; [Hoffmann et al., 2020a](#)).

SARS-CoV-2 RBD se une directamente al dominio peptídico de la enzima 2 que recubre la angiotensina (ACE2), que también es el receptor celular del SARS-CoV ([Wan et al., 2020](#) ; [Zhang et al., 2020a](#) ; [Zhou et al., 2020](#)). [al., 2020a](#) ; [Wu et al., 2020c](#)). El RBD es la parte más variable del genoma del SARS-CoV-2 ([Andersen et al., 2020](#) ; [Gralinski y Menachery, 2020](#)). Seis aminoácidos RBD (L455, F486, Q493, S494, N501 e Y505) están involucrados en la unión a los receptores ACE2 ([Donoghue et al., 2000](#)), y 5 de estos 6 residuos difieren entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 ([Liu et al., 2011](#)) ([Fig. 3a y B](#)).

La ACE2 es una proteína de membrana de tipo I que participa en la maduración de la angiotensina, una hormona peptídica que controla la vasoconstricción y la presión

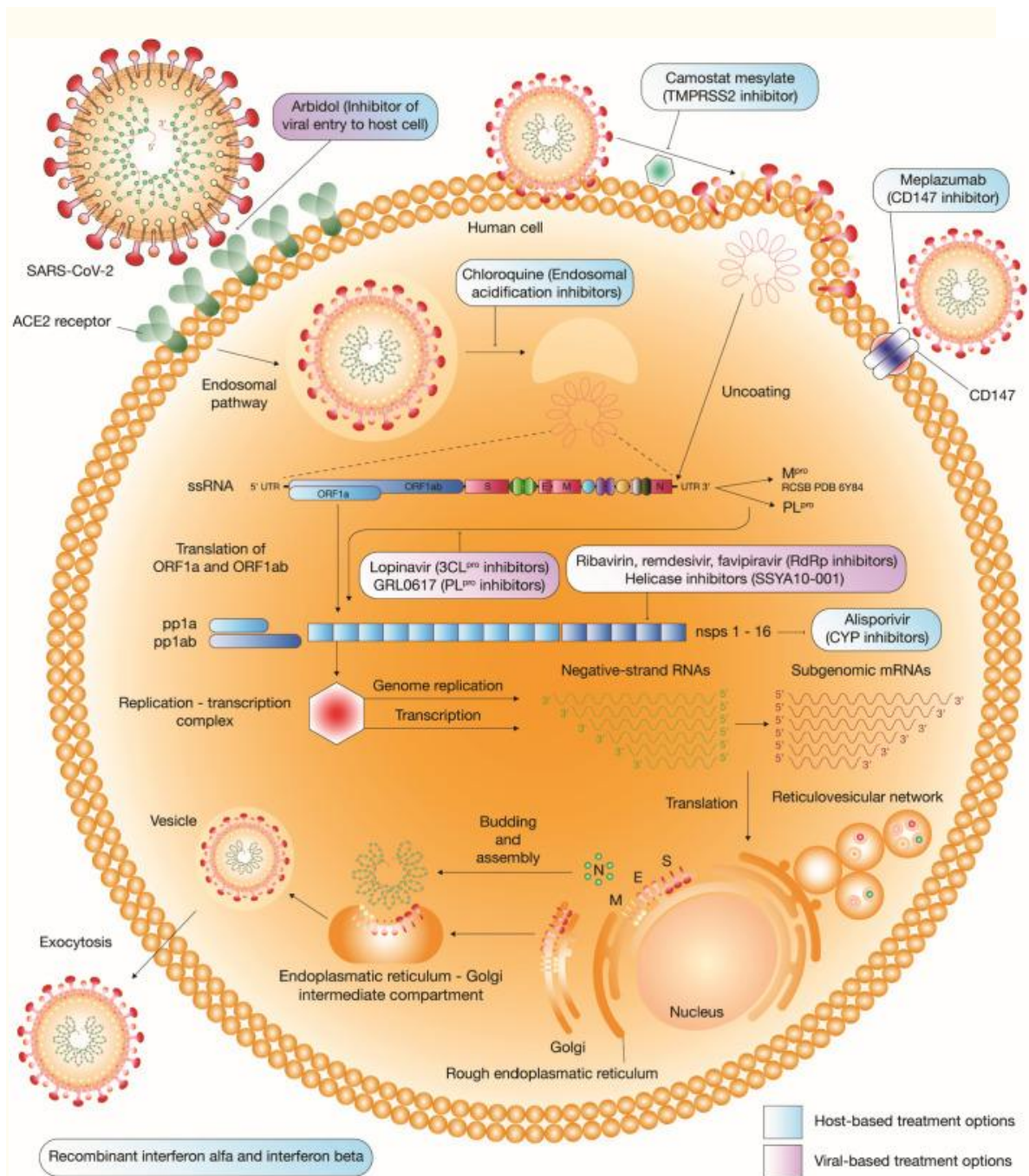
arterial ([Kuba et al., 2005](#)). En el tracto respiratorio, ACE2 se expresa ampliamente en las células epiteliales de los alvéolos, la tráquea, los bronquios, las glándulas serosas bronquiales ([Xu et al., 2020a](#)) y los monocitos y macrófagos alveolares ([Forrest et al., 2014](#)). Xu y *col.* informó de los datos de perfiles de RNA-seq ([Hoffmann et al., 2020b](#)) de 13 órganos con tejidos normales de paracarcinoma de The Cancer Genome Atlas (TCGA; <https://www.cancer.gov/tcga>) y 14 órganos con tejido normal de FANTOM5 CAGE (<https://fantom.gsc.riken.jp/>). Estos se utilizaron para validar la expresión del receptor de células humanas ACE2 en el virus y pueden indicar las posibles rutas de infección del SARS-CoV-2 ([Coutard et al., 2020](#)). Curiosamente, el receptor ACE2 se expresa más en la cavidad oral que en el pulmón. Esto podría indicar potencialmente que la susceptibilidad e infectividad del SARS-CoV-2 es mayor en las superficies de la mucosa oral ([Hoffmann et al., 2020b](#)).

Tras la unión del RBD en la subunidad S1 al receptor ACE2, la proteína SARS-CoV-2 S se corta por la célula de la superficie asociada a la promembrana serina 2 TMPRSS2, que activa el dominio S2 para la fusión de membranas entre la membrana viral y la célula ([de Wilde et al., 2018](#)). Se encontró un sitio de escisión polibásico funcional (furin) en el límite S1-S2 mediante la inserción de 12 nucleótidos ([Liu et al., 2011](#); [Lim et al., 2016](#); [Zhang et al., 2020a](#)). Los residuos S673, T678 y S686 de glicanos ligados en O flanquean el sitio de escote y son únicos en SARS-CoV-2 ([Liu et al., 2011](#)).

Además del complejo receptor S glycoprotein-ACE2, Wang et al. informaron de una ruta alternativa donde SARS-CoV-2 invade la célula huésped a través del complejo S glycoprotein – CD147. Estos hallazgos se validaron mediante co-inmunoprecipitación, ELISA y pruebas antivirales *in vitro* con meplazumab. Este anticuerpo anti-CD147 humanizado inhibió significativamente los virus de las células huésped invasoras (<https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345> ; Papel: SARS-CoV-2 invade las células huésped a través de una nueva ruta: la proteína CD147-spike).

Al igual que el SARS-CoV y otros coronavirus, es probable que el SARS-CoV-2 ingrese a las células diana a través de la endocitosis mediada por receptores, donde la fusión del virus envuelve las membranas del endosoma y conduce a la liberación de la nucleocápsida viral en el citosol de la célula infectada ([Knoops et al., 2008](#)).

Después de la liberación y la eliminación del ARN viral en el citoplasma, la replicación del coronavirus comienza con la traducción de ORF1a y ORF1b en poliproteínas pp1a y pp1ab a través de un mecanismo de cambio de marco ([Figura 4](#)) ([Weiss y Navas-Martin, 2005](#)). Posteriormente, las poliproteínas pp1a y pp1ab son procesadas por proteasas virales internas, incluida la proteasa principal M^{pro}, un objetivo farmacológico potencial cuya estructura cristalina se determinó recientemente para el SARS-CoV-2 ([Lu et al., 2020](#)). La escisión de poliproteínas produce 15 proteínas replicasa maduras, que se ensamblan en un complejo de replicación-transcripción que participa en la síntesis de ARN de cadena negativa. Se producen ARN de cadena negativa subgenómicos múltiples y de longitud completa. El primero sirve como molde para nuevos ARN genómicos de longitud completa y el último moldea la síntesis de los ARNm subgenómicos necesarios para expresar los genes de las proteínas estructurales y accesorias que residen en el cuarto proximal 3' del genoma ([Knoops et al., 2008](#)). La replicación del ARN del coronavirus ocurre en una red reticulovesicular inducida por virus de membranas del retículo endoplásmico (RE) modificado ([Neuman et al., 2011](#)).



[Abrir en una ventana separada](#)

Figura 4

. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 y sus inhibidores. La infección por SARS-CoV-2 comienza con la unión de la proteína pico (S) con el receptor de la célula huésped. Hasta ahora se han identificado dos receptores celulares para el SARS-CoV-2: la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y el CD147. Después de la interacción con el receptor, la escisión de la proteína S por la proteasa transmembrana serina 2 TMPRSS2 asociada a la superficie celular promueve la fusión de las membranas viral y celular. Después de la liberación de la nucleocápside al citoplasma, el ARN genómico viral se traduce a través del cambio de marco ribosómico para producir poliproteínas pp1a y pp1ab, que se someten a un procesamiento proteolítico cotraduccional en las 15 proteínas no estructurales (nsp1-nsp10 y nsp12-nsp16) que forman el complejo de replicación-transcripción (RTC). El RTC está involucrado en la

replicación del ARN genómico y en la transcripción de un conjunto de ARNm subgenómicos anidados necesarios para expresar los genes de las proteínas estructurales y accesorias. Los nuevos viriones se ensamblan por gemación en las membranas intracelulares de las membranas del compartimento intermedio ER-Golgi y se liberan mediante exocitosis. Además, hay opciones de tratamiento detalladas basadas en el anfitrión en azul y opciones de tratamiento basadas en virus en rosa.

El ensamblaje de viriones se produce rápidamente con la acumulación de nuevos componentes estructurales y de ARN genómico. La proteína N se compleja con el ARN del genoma, formando estructuras helicoidales. Luego, la proteína M transmembrana, localizada en las membranas intracelulares del compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC), interactúa con las otras proteínas estructurales virales (proteínas S, E y N) para permitir la gemación de viriones ([Chen et al., 2020a](#) ; [Huang et al., 2020a](#)). Después del ensamblaje y la gemación, los viriones se transportan en vesículas y finalmente se liberan por exocitosis.

1.5. SARS CoV-2 y respuestas inmunitarias humanas

Las respuestas inmunitarias normales contra la mayoría de los virus implican una fase de contención rápida mediada por componentes de inmunidad innata y, si es necesario, una fase de inmunidad adaptativa retrasada pero más sofisticada que debería poder erradicar el patógeno y, con suerte, generar una memoria inmunológica duradera. . El primero incluye interferones antivirales de tipo I (IFN) y activación de macrófagos y neutrófilos que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias y células NK. Por otro lado, las respuestas inmunitarias adaptativas antivirales implican un ataque coordinado adaptado al virus por células T citotóxicas CD8 + específicas de antígeno (CTL), el subconjunto Th1 de células T auxiliares CD4 + que orquesta la respuesta inmunitaria contra virus y otros patógenos intracelulares, específicas células plasmáticas productoras de anticuerpos y, finalmente, la producción de subconjuntos de células T y B de memoria.

Las respuestas inmunes después de la infección por SARS-CoV-2 pueden ser un arma de doble filo. Una respuesta orquestada de IFN tipo I rápida y robusta puede conducir a la eliminación del virus y, dado que los linfocitos antivirales se activan y expanden, la memoria inmunitaria. Por el contrario, una activación tardía de la inmunidad innata, posiblemente debido a, suele asociarse con una patología grave que puede conducir a neumonía, SDRA, shock séptico, insuficiencia multiorgánica y, finalmente, la muerte. En esta línea, una respuesta retardada al IFN de tipo I y un aclaramiento ineficaz del SARS-CoV-2 por parte de los macrófagos alveolares pueden promover una replicación viral excesiva que puede conducir a una patología grave acompañada de un aumento de la diseminación viral y, por tanto, de la transmisibilidad viral.

En consecuencia, en pacientes cuyo sistema inmunológico está debilitado o desregulado, como los hombres mayores con comorbilidades, es claramente más probable que ocurra COVID-19 grave ([He et al., 2020](#) ; [Yang et al., 2020a](#) ; [Zhou et al., 2020b](#)).

Un estudio reciente ha demostrado que la duración promedio de la diseminación viral del SARS-CoV-2 fue de 20 días después del inicio de COVID-19, lo que generó un debate sobre el momento óptimo de aislamiento del paciente ([Bai et al., 2020a](#)). Sin embargo, en términos de transmisión, la diseminación viral parece ser más relevante

en las primeras fases de la infección, ya que puede preceder a los síntomas de COVID-19 en 2-3 días, mientras que hasta el 50% de las infecciones se asocian con la diseminación viral en casos asintomáticos ([Schoggins y Rice, 2011](#) ; [Kell y Gale Jr, 2015](#) ; [Tong et al., 2020](#)) Por lo tanto, los individuos que generan respuestas inmunes en fase de contención eficientes acompañadas de respuestas inflamatorias disminuidas no experimentarán manifestaciones manifiestas mediadas por infección o respuesta inmune, pero pueden ser importantes propagadores silenciosos del SARS-CoV-2.

1.5.1. Inmunidad innata

Los IFN de tipo I son producidos principalmente por células dendríticas plasmocitoides (pDC) y tienen una gran cantidad de efectos antivirales, como bloquear la entrada de células y el tráfico de partículas virales, inducir la expresión de RNasa y DNasa para degradar el material genético del virus, mejorando la presentación de antígenos virales por MHC- I, inhibiendo la síntesis de proteínas, induciendo la apoptosis de las células infectadas y activando subconjuntos antivirales como los macrófagos y las células NK citotóxicas y los linfocitos T ([Yoneyama y Fujita, 2009](#)).

Los receptores de reconocimiento de patógenos como los citosólicos RIG-I y MDA-5 ([Diebold, 2008](#) ; [Ma y Suthar, 2015](#)) o los receptores endosomales tipo Toll (TLR) 7 y 8 que reconocen el ARN viral ([Nelemans y Kikkert, 2019](#)) son responsables de la activación de cascadas de señalización que activan los factores de transcripción NF- κ B, factor regulador de interferón (IRF) 3 e IRF7 que se traslocan al núcleo e inducen citocinas proinflamatorias y producción de interferón tipo I (IFN). A su vez, los IFN de tipo I activan la vía de la señal JAK-STAT aguas abajo, lo que da como resultado la expresión de genes estimulados por IFN (ISG) ([Dandekar y Perlman, 2005](#) ; [Channappanavar y Perlman, 2017](#)).

Nuestra experiencia de la infección por SARS-CoV y MERS-CoV ha demostrado que la producción retardada de IFN tipo I y el reclutamiento y activación excesivos de células proinflamatorias infiltrantes (neutrófilos y monocitos-macrófagos) son posibles mediadores de la disfunción pulmonar y factores de mal pronóstico para el resultado de la enfermedad. infección. La producción retardada de IFN tipo I permite una replicación viral altamente eficiente que, a su vez, da como resultado el reclutamiento de neutrófilos y monocitos hiperinflamatorios. Por lo tanto, los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) de estas células proinflamatorias reconocen un gran número de sus ligandos y posteriormente secretan cantidades excesivas de citocinas proinflamatorias que conducen a shock séptico, patología pulmonar, neumonía o síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Se ha demostrado que, en casos graves, tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV emplean de manera fructífera un mecanismo de evasión inmune mediante el cual se [atenúan las](#) respuestas tempranas de IFN tipo I a la infección viral ([Channappanavar y Perlman, 2017](#)). Esto se puede lograr bloqueando la señalización tanto en sentido ascendente como en sentido descendente de la expresión de IFN de tipo I. El SARS-CoV puede inhibir la translocación nuclear de IRF3, mientras que el MERS-CoV puede impedir la modificación de las histonas ([Kindler et al., 2016](#)). Además, ambos virus pueden inhibir la señalización de IFN al disminuir la fosforilación de STAT1 ([de Wit et al., 2016](#)). Debido a las muchas similitudes de secuencia de SARS-CoV-2 con SARS-CoV y MERS-CoV, sería

tentador especular que también están presentes mecanismos similares, sin embargo, se necesitan más estudios para arrojar luz a esta hipótesis.

Los neutrófilos y los monocitos-macrófagos hiperactivados son la fuente habitual de la tormenta de citocinas. En este aspecto, los recuentos absolutos de neutrófilos y la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) se asociaron fuertemente con la gravedad de la enfermedad en una gran cohorte de pacientes con COVID-19 y se propusieron como marcadores de pronóstico adverso de la enfermedad ([Qin et al., 2020](#)).

Curiosamente, el aumento de la cantidad de citocinas proinflamatorias en el suero asociado con la inflamación pulmonar y el daño pulmonar extenso descrito tanto en el SARS ([Wong et al., 2004a](#)) como en las enfermedades MERS ([Mahallawi et al., 2018](#)) también se informó en el estudio inicial de 41 pacientes con COVID-19 en Wuhan ([Huang et al., 2020a](#)). La evidencia muestra que la principal causa de mortalidad por COVID-19 es la insuficiencia respiratoria causada por el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Existe una asociación con una tormenta de citocinas mediada por altos niveles de citocinas proinflamatorias que incluyen IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF- α . El SDRA se asoció con un aumento de la mortalidad y los estudios posteriores confirmaron que la IL-6 y la proteína C reactiva están reguladas significativamente al alza en los pacientes que murieron en comparación con los pacientes convalécientes ([Kindler et al., 2016](#)). Además, un estudio reciente de 452 pacientes en Wuhan identificó que los casos mostraron citocinas y quimiocinas significativamente más altas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10 expresadas ([Qin et al., 2020](#)).

De acuerdo con estos hallazgos, se están probando estrategias terapéuticas. Un ensayo controlado aleatorizado de fase 3 del bloqueo de IL-1 (anakinra) en la sepsis ha demostrado un beneficio de supervivencia significativo en pacientes con hiperinflamación, sin un aumento aparente de los eventos adversos ([Shakoorv et al., 2016](#)). Actualmente, se está probando un ensayo controlado aleatorio multicéntrico de tocilizumab (bloqueo del receptor de IL-6, autorizado para el síndrome de liberación de citocinas) en pacientes con neumonía COVID-19 que presentan niveles altos de IL-6 en China (ChiCTR2000029765) ([Chinese Clinical Registro de prueba, 2020](#)). Además, varios ensayos clínicos están explorando si el antiviral bien establecido ([Savarino et al., 2003](#)) y los efectos antiinflamatorios de la hidroxicloroquina serán eficaces en el tratamiento de pacientes con COVID-19, como se sugirió anteriormente para la infección por SARS-CoV ([Vincent et al., 2005](#)). Esto también se ha demostrado *in vitro* para el SARS-CoV-2 ([Yao et al., 2020](#)). Por el contrario, la inhibición de la quinasa Janus (JAK) se ha propuesto como un tratamiento potencial para reducir tanto la inflamación como la entrada viral celular en COVID-19 ([Richardson et al., 2020a](#)). Por lo tanto, no sorprende que en una correspondencia reciente, los autores de Lancet hayan identificado las siguientes opciones terapéuticas potenciales para el síndrome de tormenta de citocinas, incluido el SDRA, el uso de corticosteroides, el bloqueo selectivo de citocinas (p. Ej., Anakinra o tocilizumab) e inhibición de JAK ([Mehta et al., 2020](#)).

1.5.2. Inmunidad adaptativa

La presentación del virus a los diferentes subconjuntos de células T se encuentra en la encrucijada entre las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Los estudios sobre la

presentación del SARS-CoV y MERS-CoV ([Hajeer et al., 2016](#)) han identificado varios alelos HLA que confieren susceptibilidad y protección. La escasez de datos similares sobre la presentación del antígeno del SARS-CoV-2 a las células T y los posibles mecanismos de evasión del virus de este proceso sugiere que es un campo de investigación virgen por explorar.

Además de la inflamación sostenida y la tormenta de citocinas, la linfopenia se ha implicado como un factor de riesgo importante para el SDRA y la mortalidad en el contexto de COVID-19 ([Chan et al., 2020a](#)). Se describieron hallazgos similares para pacientes infectados con SARS-CoV que tenían disminuciones considerables de linfocitos T CD4 + y T CD8 + ([Keicho et al., 2009](#)). Sin embargo, en pacientes convalecientes, aún se encontraron respuestas de memoria de células T específicas al SARS-CoV 6 años después de la infección ([Tang et al., 2011](#)). Aunque todavía es muy temprano para rastrear las respuestas de memoria contra el SARS-CoV-2, las observaciones que relacionan la linfopenia con patología grave son similares a las de los pacientes diagnosticados con síndrome respiratorio agudo severo (SARS) durante la epidemia de 2003.

En un estudio de 452 pacientes chinos en Wuhan, los casos graves tendían a tener recuentos de linfocitos más bajos. Esta escasez de linfocitos se atribuyó principalmente a recuentos de células T significativamente más bajos en casos graves. Se encontró que el número de linfocitos T CD8 + responsables de reconocer y matar las células infectadas era significativamente menor en pacientes con manifestaciones graves de COVID-19. Además, los pacientes gravemente afectados presentaron una relación más alta de CD4 + vírgenes a células T de memoria, lo que sugiere que el sistema inmunitario adaptativo en el subgrupo de infección grave estaba menos activado. Además, estos pacientes tenían menos células T reguladoras (Tregs), especialmente las Tregs inducidas. Las Treg forman el subconjunto de células T responsables de controlar las respuestas inflamatorias excesivas y su ausencia puede conducir a la producción de una tormenta de citocinas y al aumento de la patología tisular. En general, estos datos sugieren que la desregulación de las respuestas inmunitarias mediadas por células T puede desempeñar un papel fundamental en la patogenia y la gravedad de COVID-19 ([Qin et al., 2020](#)).

La producción de anticuerpos antivirales protectores y células B de memoria de larga duración son fundamentales para evitar la reinfección con el virus y constituyen los principios básicos de la vacunación. Se ha realizado menos investigación relacionada con la inmunidad humoral en comparación con la celular contra los coronavirus. Sin embargo, en vista de que los sueros de los pacientes con COVID-19 muestran cierta reactividad cruzada con el SARS-CoV, pero no con otros coronavirus, podría implicar que se podría esperar un montaje similar de respuestas humorales ([Zhu et al., 2020](#)). Los estudios realizados durante la epidemia de SARS han revelado que la seroconversión se induce tan pronto como el día 4 después del inicio de la enfermedad y que los anticuerpos protectores IgG duraron hasta 2 años después de la infección ([Liu et al., 2006](#)) IgM anti-SARS-CoV a su vez desapareció después de 12 semanas ([Li y col., 2003b](#)).

Los datos preliminares sugieren que las respuestas humorísticas son robustas y siguen un patrón similar. Un estudio que incluyó 173 pacientes chinos positivos COVID-19 mostró que el 93,1% de los pacientes demostró seroconversión anti-SARS-CoV-2. No había datos en etapas tardías disponibles para el resto de pacientes. Los anticuerpos

anti-SARS-CoV-2 se detectaron tan pronto como 4 días después de la aparición de la enfermedad, siendo respectivamente un tiempo medio de positividad para la seroconversión IgM e IgG, 11 y 14 días después de la aparición de la enfermedad. Curiosamente, no siempre se encontró que los altos niveles de anticuerpos eran suficientes para eliminar el virus, ya que se encontró que los pacientes en estado crítico tenían títulos de anticuerpos específicos de virus significativamente más altos. Sin embargo, los autores sostienen que la combinación de ácido nucleico viral y detección de seroconversión elevó significativamente la sensibilidad de detección para los pacientes ([Zhao et al., 2020a](#)). Otro estudio reciente en el que se desarrolló un nuevo ensayo ELISA para la detección de anticuerpos específicos anti-SARS-CoV-2 informó de la existencia de anticuerpos específicos de IgA en el suero de los pacientes, aparte de los isotipos IgM e IgG esperados. En particular, entre los subtipos de IgG probados IgG3 exhibió la mayor reactividad seguida por IgG1, mientras que IgG4 no mostró reactividad con antígenos virales. Sin embargo, el pequeño número de sueros utilizados (*n*.4) implica que se necesita una investigación adicional para corroborar estos resultados ([Amanat et al., 2020](#)). No obstante, dado que actualmente estamos en las primeras etapas de la pandemia SARS-CoV-2, es necesario realizar más estudios para arrojar luz sobre la persistencia de anticuerpos (tanto IgM como IgG) y efectos protectores.

Recientemente, los macacos reexpuestos con SARS-CoV-2 después de una infección primaria no mostraron signos de reinfección, lo que sugiere que la inmunidad protectora y las respuestas de memoria se desarrollaron de manera fructífera. Este hallazgo también puede afectar las estrategias de producción de vacunas ([Bao et al., 2020](#)).

Es importante destacar que se demostró que los sueros de convalecientes de COVID-19 son prometedores como una alternativa de inmunoterapia pasiva para facilitar la contención de la enfermedad ([Casadevall y Pirofski, 2020](#)). Hasta donde sabemos, al menos una compañía farmacéutica, Takeda, se está preparando para purificar preparaciones de anticuerpos a partir de sueros de convalecientes COVID-19 contra el SARS-CoV-2 ([Hopkins, 2020](#)).

Un informe de caso publicado recientemente de un paciente con COVID-19 leve a moderado reveló la presencia de un aumento de células T CD4 + activadas y células T CD8 +, células secretoras de anticuerpos (ASC), células T auxiliares foliculares (células TFH) y anticuerpos IgM e IgG anti-SARS-CoV-2, lo que sugiere que tanto las respuestas celulares como las humorales son importantes para contener el virus e inhibir la patología grave ([Thevarajan et al., 2020](#)).

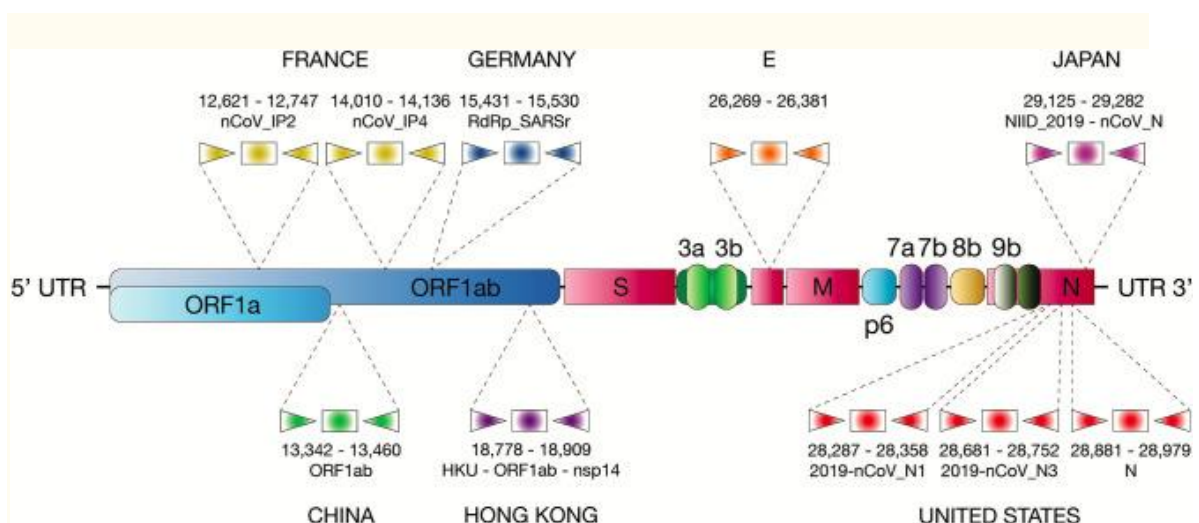
La mejora dependiente de anticuerpos (ADE) es un mecanismo por el cual los anticuerpos no protectores producidos durante una infección con un agente median el aumento de la absorción de este agente en las células diana o reconocen cruzadamente un patógeno diferente y facilitan su entrada a las células diana ([Sariol et al., 2018](#)). Las pruebas que han surgido en las últimas dos décadas sugieren que los anticuerpos contra diferentes coronavirus pueden reaccionar de forma cruzada hasta cierto punto y mediar en la EA ([Yang et al., 2005](#)). Se pensaba que el ADE en el contexto del SRAS-CoV estaba mediado por anticuerpos producidos contra 229E-CoV ([Yip et al., 2014](#)) y se consideró que contribuía a las altas tasas de mortalidad en China ([Ho et al., 2005](#)). El mecanismo descrito sugiere que los anticuerpos anti-proteína Spike de baja afinidad o

título bajo en lugar de neutralizar el virus dan como resultado una infección de las células inmunes mediada por el receptor Fc, lo que agrava aún más la desregulación de las respuestas inmunes anti-SARS-CoV ([Jaume et al., 2011](#)). De hecho, los modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el ADE dificulta la capacidad de controlar la inflamación en el pulmón y en otros lugares. Esto puede conducir a SDRA y otras manifestaciones clínicas inducidas por hiperinflamación también observadas en varios de los casos documentados de COVID-19 grave ([Yoshikawa et al., 2009](#) ; [Channappanavar et al., 2016](#)). Si bien la respuesta molecular e inmunológica del huésped a la infección por SARS-CoV-2 aún no se ha dilucidado por completo para confirmar que se está produciendo ADE, se ha demostrado que los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 tienen una reacción cruzada parcial con el SARS-CoV, lo que sugiere que la mejora es una posibilidad. Teniendo esto en cuenta, el ADE en poblaciones previamente expuestas a otros coronavirus puede explicar parcialmente las discrepancias geográficas observadas en la patogénesis y gravedad de COVID-19. Finalmente, el ADE puede tener varias implicaciones en el desarrollo de vacunas, ya que las vacunas que producen anticuerpos de baja afinidad o títulos bajos pueden incrementar la susceptibilidad en lugar de conferir protección contra el patógeno, como se ha descrito anteriormente para una vacuna contra el dengue ([Halstead, 2016a](#) ; [Halstead, 2016b](#) ; [Halstead, 2016c](#)).

1.6. Métodos de diagnóstico molecular para detectar COVID-19

1.6.1. RT-qPCR

Los métodos de detección basados en amplificación nucleica se utilizan a menudo en el caso del SARS-CoV, MERS-CoV y otros virus debido a su alta sensibilidad y especificidad, particularmente en la fase aguda de la infección ([Kelly-Cirino et al., 2019](#)). La identificación de casos y la vigilancia de la propagación de COVID-19 se lleva a cabo principalmente mediante RT-PCR cuantitativa (RT-qPCR) dirigida a las secuencias del SARS-CoV-2. Recientemente, la OMS compiló una lista que incluye varios protocolos para la detección del SARS-CoV-2, desarrollado por investigadores en China, Alemania, Hong Kong, Japón, Tailandia, Francia y EE. UU. (OMS 2020). Las posiciones relativas de los conjuntos de sonda-cebador RT-qPCR en el genoma del SARS-CoV-2 se muestran en [Figura 5](#) y detallado en [tabla 1](#) . (Ver [Figura 6](#) .)



[Figura 5](#)

Posiciones del conjunto de cebador-sonda de qRT-PCR enumeradas por la OMS. EE. UU. CDC (2019-nCoV_N1, N2 y N3), la Universidad de Hong Kong (HKU-N y HKU-ORF1b_nsp14), Charité universitätsmedizin Berlín establecimiento de virología en Alemania (RdRp_SARSr y E), Instituto Nacional de Salud en Tailandia (WH -NIC N), Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas de Japón (NIID_2019-nCoV_N), CDC de China (N y Orf1ab), Institut Pasteur, París, Francia (nCoV_IP2, IP4 y E). E: gen de la proteína de la envoltura, S: gen de la proteína de espiga; N: gen de la proteína de la nucleocápside. Nsp14: gen de la proteína 14 no estructural, Orf1: marco de lectura abierto 1; RdRp: gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN; El número debajo de los amplicones son posiciones del genoma que se enumeran en SARS-CoV-2, GenBank MN908947.3

tabla 1

Información de cebadores y sondas recomendados por la OMS.

Objetivo	País	Instituto	Número	Posición	Referencia
RdRp / Orf 1	China	China CDC	ORF1ab - F	13342– 13362	(China, 2020)
			ORF1ab - R	13442– 13460	
			ORF1ab - P	13377– 13404	
	Alemania	Caridad	RdRp_SARSr - F	15431– 15452	(Corman et al., 2020a)
			RdRp_SARSr - R	15505– 15530	

Objetivo	País	Instituto	Número	Posición	Referencia
			RdRp_SARSr - P2	15470- 15494	
	Hong Kong	HKU	HKU - ORF1b - nsp14F	18778- 18797	(Universidad de Hong Kong, 2020)
			HKU - ORF1b - nsp14R	18889- 18909	
			HKU - ORF1b - nsp14P	18849- 18872	
	Francia	Instituto Pasteur, París	nCoV_IP2- 12669F	12621- 12641	(Instituto Pasteur, París, 2020)
			nCoV_IP2- 12759R	12727- 12747	
			nCoV_IP2- 12696bP	12696- 12716	
			nCoV_IP4- 14059F	14010- 14030	

Objetivo	País	Instituto	Número	Posición	Referencia
			nCoV_IP4- 14146R	14116– 14136	
			nCoV_IP4- 14084P	14084– 14104	
Norte	Japón	Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas	NIID_2019 - nCOV_N_F2	29125– 29144	(OMS, 2020a)
			NIID_2019 - nCOV_N_R2	29263– 29282	
			NIID_2019 - nCOV_N_P2	29222– 29241	
	Tailandia	Instituto Nacional de Salud	WH - NIC N - F	28320– 28339	(Departamento de Ciencias Médicas, Ministerio de Salud Pública, Tailandia, 2020)
			WH - NIC N - R	28358– 28376	
			WH - NIC N - P	28341– 28356	

Objetivo	País	Instituto	Número	Posición	Referencia
	Estados Unidos	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades	2019 - nCoV_N1 - F	28287– 28306	(Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2020)
			2019 - nCoV_N1 - R	28335– 28358	
			2019 - nCoV_N1 - P	28309– 28332	
			2019 - nCoV_N2 - F	29164– 29183	
			2019 - nCoV_N2 - R	29213– 29230	
			2019 - nCoV_N2 - P	29188– 29210	
			2019 - nCoV_N3 - F	28681– 28702	
			2019 - nCoV_N3 - R	28732– 28752	

Objetivo	País	Instituto	Número	Posición	Referencia
----------	------	-----------	--------	----------	------------

2019 -	28704-
nCoV_N3 - P	28727

[Abrir en una ventana separada](#)

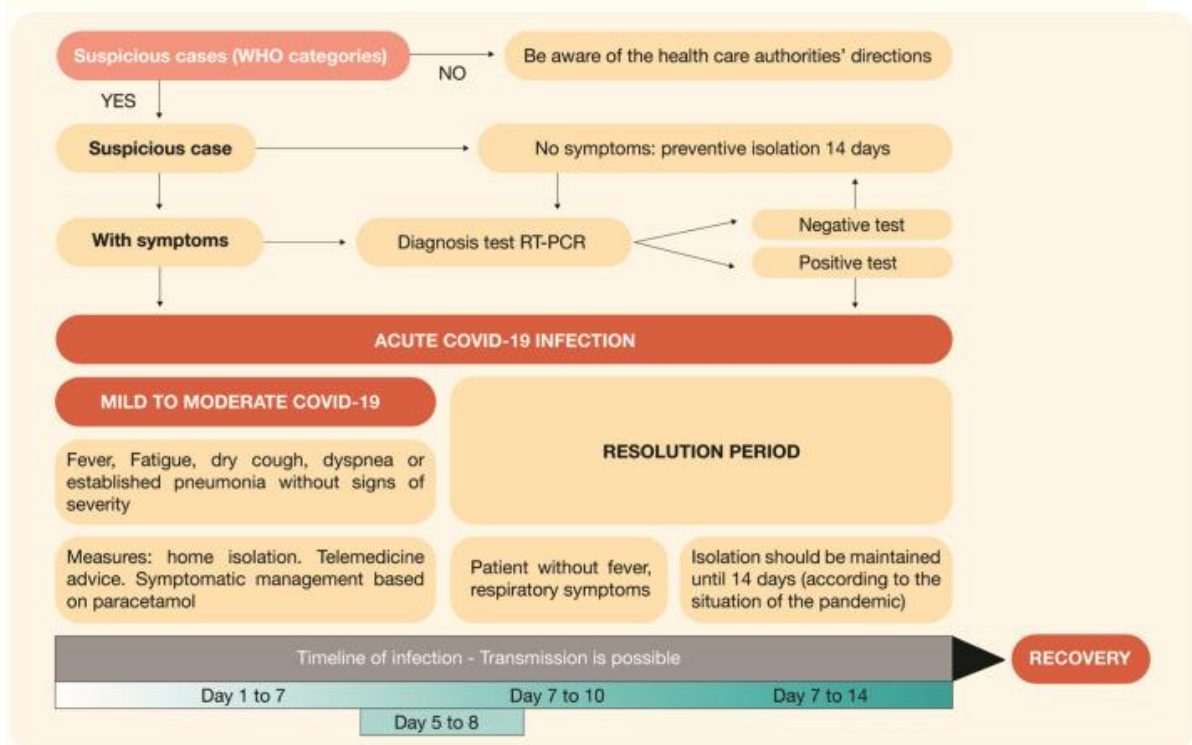


Figura 6

Características clínicas de los pacientes con COVID-19.

Aunque el ensayo RT-qPCR se considera el método estándar de oro para detectar virus como el SARS-CoV y el MERS-CoV ([Drosten et al., 2003](#) ; [Corman et al., 2012](#)), los ensayos RT-qPCR actualmente disponibles dirigidos al SARS-CoV -2 tienen consideraciones importantes. En primer lugar, debido a la similitud del genoma del SARS-CoV-2 con el SARS-CoV (82% de identidad de nucleótidos ([Chan et al., 2020b](#))), algunos de los conjuntos de cebadores y sondas descritos por diferentes grupos y enumerados en el Coronavirus de la OMS (COVID-19) guía técnica ([OMS, 2020a](#)), tienen una reacción cruzada con el SARS-CoV y otros virus relacionados con el SARS asociados con murciélagos, por lo tanto, es importante realizar pruebas de confirmación.

La mayoría de las pruebas incluidas en esta revisión están actualmente disponibles para su uso bajo un EUA por parte de la FDA, una política que tiene como objetivo acelerar el proceso de aprobación para los laboratorios de EE. UU. Que desarrollan

pruebas para COVID-19. La aprobación es parte de un esfuerzo concertado para recuperar el tiempo perdido después de los retrasos y luego una escasez global de los productos químicos esenciales necesarios para realizar nuevas pruebas ([Tabla 2](#)). Algunas empresas han desarrollado equipos de alto rendimiento que automatizan la extracción de ARN de muestras, el ensamblaje de PCR y la detección, evitando así algunos cuellos de botella durante el procesamiento de muestras causados principalmente por la falta de disponibilidad de reactivos, consumibles y la falta de personal capacitado. Por ejemplo, Xpert® Xpress SARS-CoV-2 está diseñado para su uso en los sistemas GeneXpert® de Cepheid que permite la adición de la muestra del paciente en cartuchos donde se lleva a cabo la extracción de ARN y la PCR, lo que permite un diagnóstico rápido de un gran número de casos ([Prueba AvellinoCoV2.nd](#)).

Tabla 2

Pruebas de diagnóstico COVID-19 disponibles comercialmente con estatus EUA.

Empresa /Organización	Nombre de la prueba	Instrumento	Tipo de prueba	Hora	Árbitro.
Salud del carbono	Kits de prueba para el hogar COVID-19	N/A	Pcr	3 horas	(Coronavirus en California, 2020)
IDbyDNA	Explify Platform para enfermedad es respiratoria s	N/A	Ngs	24 horas	(IDbyDNA, 2020)
Cefeida	Xpert® SARS-CoV-2	Sistema GeneXpert ®	Pcr	45 minuto s	(https://www.cepheid.com/de/2020)

Empresa /Organización	Nombre de la prueba	Instrumento	Tipo de prueba	Hora	Árbitro.
Roche	Prueba cobas SARS- CoV-2	cobas 6800 y 8800	Pcr	4 horas	(Prueba Roche. Cobas® SARS-CoV-2, 2020)
Abbott	Prueba Abbott RealTime SARS-CoV-2 EUA	m2000 Sistema RealTime	Pcr	1200 en 24 horas	(Abbott, 2020)
CDC EE. UU.	Panel de diagnóstico de RT-PCR en tiempo real (CDC) de los CDC 2019-Nuevo coronavirus (2019- nCoV)	N/A	Pcr	4 horas	(CDC, 2020)
DiaSorin Molecular	Simplexa COVID-19 Directo	ENLACE® MDX	Pcr	6 horas	(Prueba COVID-19 DiaSorin Molecular, 2020)

Empresa /Organización	Nombre de la prueba	Instrumen to	Tipo de prueba	Hora	Árbitro.
Thermo Fisher	Kit combinado TaqPath COVID-19	Applied Biosystem s 7500	Pcr	3.5 horas	(Thermo Fisher Scientific, 2020)
Hologic	Panther Fusion® prueba SARS-CoV-2,	Sistema ® de Fusión Panther,	Pcr	1150 en 24 horas	(Actualización de Coronavirus, 2020)
Quidel	Lyra SARS- CoV-2	Applied Biosystem s 7500 Fast DX	Pcr	75 minuto s	(Quidel, 2020)
Diagnóstico GenMark.	Prueba ePlex SARS- CoV-2	Sistema ePlex	Pcr	2 horas	(GenMark recibe, n.d.)
Tecnologías integradas del ADN	Kit de Coronavirus IDT 2019- Novel	Na	Pcr	5 horas	(IDT, 2020)

Empresa /Organización	Nombre de la prueba	Instrumen to	Tipo de prueba	Hora	Árbitro.
LGC, Tecnologías de Biosearch	2019-nCoV kits de sonda y primer calificados por CDC para SARS- CoV-2	Na	Pcr	-	(https://www.biosearchtech.com/products/pcr-kits-and-reagents/pathogen-detection/2019-ncov-cdc-probe-and-primer-kit-for-sars-cov-2 , n.d.)
Wadsworth Center	Panel de diagnóstico RT-PCR en tiempo real SARS-CoV-2 de Nueva York	Na	Pcr	-	(Wadsworth Center, 2020)
Diagnóstico de Quest	Prueba de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	Na	Pcr	4 días	(IDT, 2020)

Empresa /Organización	Nombre de la prueba	Instrumen to	Tipo de prueba	Hora	Árbitro.
BioMérieux/BioFire e Defense	Prueba de BioFire COVID-19	Filmarray® 2.0 y Antorcha	Pcr	45min	(IDT, 2020)
Laboratory Corporation of America	LabCorp 2019 Prueba de Coronavirus Novel	Na	Pcr	4 horas	(https://www.labcorp.com/coronavirus-disease-covid-19, n.d.)
Novacyt/Primer sign	COVID-19 Ensayo de PCR en tiempo real de Genesig	Na	Pcr	-	(https://www.genesig.com/products/10039-coronavirus-covid-19-ce-ivd, n.d.)
PerkinElmer	Kit de detección de ácido nucleico PerkinElmer nuevo	Na	Pcr	-	(https://perkinelmer-appliedgenomics.com/home/products/new-coronavirus-2019-ncov-nucleic-acid-detection-kit/, n.d.)
Abad	ID AHORA™ prueba COVID-19	Plataform a ID NOW	Amplificaci ón isotérmica	5 min.	(Abbott, 2020)

Empresa /Organización	Nombre de la prueba	Instrumen to	Tipo de prueba	Hora	Árbitro.
Bgi	Kit rt-PCR fluorescent e en tiempo real para detectar SARS-2019- nCoV	Na	Pcr	3 horas	(https://www.genesig.com/products/10039-coronavirus-covid-19-ce-ivd , n.d.)
Cellex	qSARS-CoV- 2 IgG/IgM Prueba Rápida	Na	Serológica	10 min.	(https://medcitynews.com/2020/04/fda-oks-cellex-antibody-based-test-for-covid-19/ , n.d.)
Diagnóstico de Ipsium	Ensayo COV-19 IDx	Na	Pcr	4 horas	(https://www.genomeweb.com/molecular-diagnostics/ipsium-diagnostics-coronavirus-test-gets-fda-emergency-use-authorization , n.d.-a))
Diagnóstico Molecular de Luminex	Assa de panel extendido NxTAGCoV	Sistemas ARIES® M1	Pcr	4 horas	(Corporación , nd)
Mesa Biotech	Prueba Accula SARS-CoV-2	Sistema Accula	Pcr	30 minuto s.	(https://www.genomeweb.com/regulatory-news-fda-approvals/mesa-biotech-covid-19)

Empresa /Organización	Nombre de la prueba	Instrumento	Tipo de prueba	Hora	Árbitro.
					19-test-receives-fda-emergency-use-authorization, nd-b)
NeuMoDx Molecular	Neu EnsayoMoD x SARS-CoV- 2	Sistemas molecular es NeuMoDx TM	Pcr	80 min.	(NeuMoDx Secures, 2020)
Qiagen	Panel respiratorio QiaStat-Dx SARS-CoV-2	Analizador QIAstat- Dx,	Pcr	1 hora	(https://corporate.qiagen.com/newsroom/press-releases/2020/20200318_qiastat_covid19-ce-ivd_sin_fecha)

[Abrir en una ventana separada](#)

Tabla 2 Resume las pruebas de diagnóstico COVID-19 disponibles comercialmente con el estado EUA actualizado al 26 de marzo de 2020. Para obtener la lista de pruebas aprobadas después de esta fecha, consulte la [Tabla complementaria 1](#) .

1.7. Amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP)

La amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) es una reacción de amplificación isotérmica de un solo paso que acopla la amplificación de una secuencia objetivo con 4 a 6 cebadores, para garantizar una alta sensibilidad y especificidad, en condiciones isotérmicas (63-65 ° C), utilizando una polimerasa con alta actividad de desplazamiento de hebras ([Notomi et al., 2000](#)). En el caso de una muestra de ARN, LAMP, está precedido por la transcripción inversa del ARN de la muestra. RT-LAMP se ha utilizado antes para la detección de varios patógenos ([Perera et al., 2017](#)). incluidos el SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios ([Park et al., 2020](#) ; [Shen et al., 2020a](#)). Recientemente, recibió la autorización de uso de emergencia (EUA) de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para una prueba en el lugar de atención para la detección del nuevo coronavirus (COVID-19), que arrojó resultados positivos en tan solo 5 minutos y resultados negativos en 13 minutos ([Abbott, 2020](#)).

1.7.1. Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas también, llamadas inmunoensayos, son alternativas rápidas y simples para la detección de personas que han estado expuestas al SARS-CoV-2 basadas en la detección cualitativa o cuantitativa de antígenos del SARS-CoV-2 y / o anti-SARS-CoV-2 anticuerpos. Hay varios tipos de pruebas serológicas disponibles, que incluyen ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas), IIFT (prueba de inmunofluorescencia indirecta), inmunoensayos de flujo lateral y pruebas de neutralización. Los ensayos de inmunoensayos son muy útiles porque permiten estudiar la (s) respuesta (s) inmune al SARS-CoV-2 de manera cualitativa y cuantitativa. Además, ayuda a determinar la tasa precisa de infección ([Amanat et al., 2020](#); [Pang et al., 2020](#)), y a determinar con mayor precisión la tasa de letalidad de la infección ([Amanat et al., 2020](#)). Varias pruebas serológicas dirigidas al SARS-CoV-2 están disponibles comercialmente o en desarrollo ([FIND, nd Li et al., 2020](#)). A pesar de su lectura simple y rápida y su potencial para ser utilizado fuera de los entornos de laboratorio (junto a la cama, pequeñas clínicas, aeropuertos, estaciones de tren, etc.), las pruebas serológicas tienen una desventaja crítica; dado que los anticuerpos dirigidos específicamente al virus normalmente aparecerían después de 6 días o más ([Cohen, 2020](#)) después del inicio de la enfermedad ([Al Johani y Hajeer, 2016](#)). Un kit desarrollado recientemente, informó una sensibilidad del 88,66% y una especificidad del 90,63% ([Li et al., 2020](#)) utilizando la prueba rápida de anticuerpos combinados SARS-CoV-2 IgG-IgM (en 15 minutos) (), pruebas basadas en este principio tienen un período de retraso de aproximadamente 4 a 7 días después de la infección. Durante este período de retraso, tanto los individuos infectados como los no infectados tendrán un resultado negativo. Además, es importante destacar que debido a que las pruebas serológicas dependen de la capacidad de producir anticuerpos, las diferencias inmunológicas intrínsecas y / o respuestas entre individuos pueden afectar significativamente el resultado de estas pruebas. Recientemente, algunos inmunoensayos disponibles comercialmente recibieron la marca CE para uso profesional ([Shenzhen Bioeasy Biotechnology, nd](#); [Diagnostics, 2020](#)) y, por lo tanto, están registrados como dispositivos de diagnóstico in vitro.

Actualmente, hay una gran cantidad de pruebas de anticuerpos para COVID-19 con rendimiento variable (sensibilidad que varía de 45 a 100%, especificidad de 96 a 100%, revisada en (Foundation for Innovative New Diagnostics) ([FIND, nd](#)). Los ensayos serológicos declaran que sus ensayos no tienen reactividad cruzada con otros coronavirus humanos y otros virus respiratorios. Sin embargo, a pesar de los datos proporcionados por los fabricantes, estudios recientes destacaron que varias de las pruebas disponibles comercialmente tienen problemas de sensibilidad y / o especificidad que deben considerarse para utilizando y analizando los resultados de muchas de estas pruebas ([Adams et al., 2020](#); [Gonzalez et al., 2020](#); [Kontou et al., 2020](#); [Lassaunière et al., 2020](#); [Whitman y col., 2020](#)).

Como se mencionó anteriormente, los inmunoensayos, en particular las pruebas que detectan IgM y / o IgG anti-SARS-CoV-2, indican que la persona ha estado expuesta al virus. En el caso de otras infecciones virales, tener anticuerpos dirigidos a un patógeno a menudo se ha considerado una indicación de tener inmunidad contra ese patógeno ([Rouse y Sehwat, 2010](#)). Con base en esta idea, algunos gobiernos han sugerido el uso de pruebas serológicas para determinar quién ha desarrollado inmunidad contra el SARS-

CoV-2 y proporcionar a las personas positivas un "certificado libre de riesgo" o "pasaportes de inmunidad", que les permitiría viajar o volver al trabajo, asumiendo que están protegidos contra la reinfección (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>, nd). Sin embargo, en base al conocimiento limitado de cómo funciona la inmunidad a este virus ([Tay et al., 2020](#)), no hay evidencia suficiente para declarar a una persona inmune o para confirmar que las personas que tienen anticuerpos anti-SARS-CoV-2 están protegidas de una reinfección. .

1.7.2. Metodos alternativos

Aunque el COVID-19 se puede diagnosticar utilizando qPCR como el estándar de oro, el acceso inadecuado a los reactivos y equipos ha ralentizado la detección de enfermedades incluso en países desarrollados como EE. UU. Se han descrito varias pruebas rápidas y de bajo costo que utilizan diferentes enfoques.

La técnica SHERLOCK (Desbloqueo de reportero enzimático específico de alta sensibilidad) basada en CRISPR para la detección de COVID-19 y el prototipo de kit de diagnóstico de detección rápida DETECTR (desarrollado por Mammoth Biosciences) que utiliza CRISPR para detectar el SARS-CoV-2 en muestras humanas descrito ([Broughton et al., 2020](#)).

El uso de aptámeros de ARN ha surgido recientemente como una poderosa tecnología sin antecedentes para la obtención de imágenes de ARN de células vivas debido a sus propiedades fluorogénicas al unirse al ligando, una tecnología que podría ser útil para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2 ([Cawte et al., 2020](#)).

Finalmente, el uso de la secuencia de próxima generación (Explify®) podría usarse para detectar e identificar patógenos bacterianos, virales, fúngicos y parasitarios por sus secuencias genómicas únicas ([IDbyDNA, 2020](#)).

1.8. Características clínicas de COVID-19

En la infección sintomática por COVID-19, la presentación clínica puede variar desde escenarios leves hasta críticos. Los síntomas de una infección de las vías respiratorias inferiores, la neumonía, son la manifestación más grave de la infección por COVID-19.

Estudios derivados de la población de Wuhan han establecido las características clínicas más comunes al inicio de la enfermedad: fiebre, fatiga y tos ([Wang et al., 2020a](#)). Otros estudios descriptivos de pacientes de Wuhan con COVID-19 confirmado han informado una gama similar de hallazgos clínicos. En cohortes de pacientes fuera de Wuhan, este comportamiento clínico es similar. En la cohorte de 62 personas de la provincia de Zhejiang, solo 1 caso requirió asistencia de ventilación mecánica ([Xu et al., 2020b](#)).

1.9. Evolución de la enfermedad: espectro de manifestaciones clínicas.

El espectro de síntomas de la infección por COVID19 es característico de una enfermedad leve en la mayoría de los casos, sin embargo, es importante señalar que la progresión podría conducir a una dificultad respiratoria grave.

1.9.1. Infección asintomática

La infección asintomática (mientras ocurre la incubación) se describió tanto en los primeros casos en Wuhan como en otras cohortes. Un grupo de pacientes aislados fue examinado para SARS-CoV-2, donde el 17% (629 casos) dieron positivo para la prueba y la mitad de estos casos no presentaban síntomas. Por otro lado, existen reportes de casos sin síntomas manifiestos en los que había imágenes en vidrio esmerilado en la tomografía de tórax hasta en el 50% de los pacientes ([Shen et al., 2015](#)).

De los casos asintomáticos estudiados en la ciudad de Wuhan, el 2,5% de las personas expuestas desarrollaron síntomas específicos en 2,2 días, y el 97,5% restante presentó síntomas en los 11,5 días siguientes (IC, 8,2-15,6 días). La mediana del período de incubación estimado fue de 5,1 días (IC del 95%, 4,5 a 5,8 días) ([Lauer et al., 2019](#)).

1.9.2. Infección aguda: leve y moderada

Algunos pacientes con síntomas inicialmente leves tuvieron una progresión de los síntomas en el transcurso de una semana ([Chen et al., 2020b](#)). Los estudios descriptivos disponibles hasta el momento han concluido que la mayoría de los casos son infecciones leves (más del 80% de los casos); con hasta un 15% de los pacientes en severidad en la mayoría de las cohortes, y menos del 5% se han considerado casos críticos con alto riesgo vital ([Medical Association A., 2019](#)).

En un estudio que describió a 138 pacientes con neumonía COVID-19 en Wuhan, se describieron las características clínicas más comunes al inicio de la enfermedad. Esto es consistente con otras cohortes internacionales ([Tabla 3](#)) ([Wang et al., 2020a](#)).

Tabla 3

Manifestaciones clínicas de la infección por COVID 19.

Manifestaciones clínicas	Presentación n = 138n (%)	UCI * n a 36n (%)	Fuera de UCI n = 102n (%)
Fiebre	136 (98,6)	36 (100)	100 (98)
Fatiga	96 (70)	29 (80,6)	67 (65,7)
Tos seca	82 (59,4)	21 (58,3)	61 (59,8)

Manifestaciones clínicas	Presentación n = 138n (%)	UCI * n a 36n (%)	Fuera de UCI n = 102n (%)
Anorexia	55 (40)	24 (66,7)	31 (30,4)
Mialgia	48 (34,8)	12 (35,3)	36 (35,3)
Disnea	43 (31,2)	23 (63,9)	20 (19,6)
Producción de esputo	37 (27)	8 (22,2)	29 (28,4)
Faringalgia	24 (17,4)	12 (33,3)	12 (11,8)
Diarrea	14 (10,1)	6 (16,7)	8 (7,8)
Náusea	14 (10,1)	4 (11,1)	10 (9,8)
Mareo	13 (9,4)	8 (22,2)	5 (4,9)
Dolor de cabeza	9 (6,5)	3 (8,3)	6 (5,9)
Dolor abdominal	5 (3,6)	3 (8,3)	0 (0)

Manifestaciones clínicas	Presentación n = 138n (%)	UCI * n a 36n (%)	Fuera de UCI n = 102n (%)
--------------------------	---------------------------	----------------------	---------------------------

Vómitos	5 (3,6)	3 (8,3)	2 (2,0)
---------	---------	---------	---------

[Abrir en una ventana separada](#)

* UCI: unidad de cuidados intensivos, Fuente: Wang D et al., 2020 ([Wang et al., 2020a](#)).

Es importante señalar que la fiebre no siempre está presente y hasta el 20% de los pacientes podrían tener una temperatura de bajo grado entre 37,5 a 38 grados Celsius o temperatura normal ([Huang et al., 2020b](#)). Si estos pacientes requirieron hospitalización, el 89% desarrolló fiebre durante el curso de la enfermedad. Los síntomas acompañantes más raros incluyeron dolor de cabeza sin signos de advertencia, odinofagia y rinorrea. Los síntomas gastrointestinales como náuseas y diarrea líquida fueron relativamente raros ([Xu et al., 2020b](#)).

La disnea se desarrolla después de una mediana de 5 a 8 días desde el inicio de los síntomas. Es importante notar que, si la disnea es un hallazgo clínico importante, no todos los pacientes con este síntoma desarrollarán dificultad respiratoria severa o requerirán suplementos de oxígeno ([Wang et al., 2020a](#)).

Según las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infección por COVID-19 puede presentarse como neumonía sin signos de gravedad y podría tratarse de forma ambulatoria. Esto es aplicable a aquellos pacientes que no necesitan oxígeno suplementario ([Who, 2020](#)).

1.9.3. Infección grave y estado crítico

Como se mencionó anteriormente, la manifestación más grave de la infección por COVID 19 es la neumonía, caracterizada por tos, disnea e infiltrados en las imágenes de tórax; este último es indistinguible de otras infecciones pulmonares virales.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación importante de la neumonía COVID en pacientes con enfermedad grave. Esto se desarrolla en un 20% después de una mediana de 8 días. La ventilación mecánica se implementa en el 12,3% de los casos ([Guan et al., 2020a](#)).

En diferentes informes de casos, la necesidad de oxígeno suplementario a través de la cánula nasal fue necesaria en aproximadamente el 50% de los pacientes hospitalizados. El 30% requirió ventilación mecánica no invasiva y menos del 3% requirió ventilación mecánica invasiva con o sin Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO) ([Wu et al., 2020d](#)).

Es importante mencionar que la proporción de casos graves es altamente dependiente de la población de estudio y puede estar relacionada con el comportamiento epidemiológico de la infección en cada país. Además, el número de personas evaluadas

influirá en el denominador. En Italia, la edad media de las personas infectadas por COVID-19 se sitúa entre los 60 y los 65 años, y el 16% de los hospitalizados requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) ([Remuzzi y Remuzzi, 2020](#)).

Las recomendaciones de la OMS habían establecido que la enfermedad COVID-19 grave podía definirse mediante los siguientes parámetros en [Cuadro 4](#) ([Quién, 2020](#)).

Cuadro 4

Definiciones de enfermedad grave por COVID-19 en adultos.

Escenario clínico	Criterios
Adolescente o adulto: fiebre o sospecha de infección respiratoria, más uno de:	Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min Dificultad respiratoria severa; o SpO2 ≤ 93% en aire ambiente.
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA): Inicio: 1 semana después de una agresión clínica conocida o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.	Imágenes de tórax (radiografía, tomografía computarizada o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales, que no se explican completamente por sobrecarga de volumen, colapso lobular o pulmonar, o nódulos. Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Necesita una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir la causa hidrostática de infiltrados / edema si no hay ningún factor de riesgo presente.

Escenario clínico

Criterios

Deterioro de la
oxigenación en
adultos

SDRA leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, o sin ventilación)

SDRA moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, o sin ventilación)

SDRA severo: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, o sin ventilación).

Cuando no se dispone de PaO_2 ,
 $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 315$ sugiere SDRA
(incluso en pacientes no ventilados).

[Abrir en una ventana separada](#)

Adaptado de: OMS, 2020. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) cuando se sospecha la enfermedad por COVID-19 ([OMS, 2020c](#)).

La Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (SSC) ha dirigido algunas recomendaciones a la población con COVID 19. Esta guía se centra en el manejo crítico de los casos graves y hace recomendaciones a través de una revisión exhaustiva de la literatura. Para más detalles, el algoritmo clínico incluye esas recomendaciones en el escenario crítico ([Poston et al., 2020](#)).

1.9.4. Factores de riesgo de enfermedad grave

Entre los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de SDRA se encuentran la edad mayor de 65 años, la diabetes mellitus y la hipertensión, en al menos el 40% de los pacientes ([Xu et al., 2020b](#)).

Cabe aclarar que, aunque la edad avanzada se identifica como un factor de riesgo para una infección grave, las personas de cualquier edad pueden sufrir una enfermedad

grave por COVID-19. Las descripciones realizadas hasta el momento de los pacientes de China han determinado que casi el 90% de los pacientes tenían entre 30 y 79 años (cohorte de 44.500 casos) ([Asociación Médica A., 2019](#)).

En otros entornos poblacionales, como en los Estados Unidos, más del 60% de los pacientes confirmados tenían más de 45 años. (CDC, et al.2020) En la mayoría de las cohortes descritas, la mortalidad se asoció con la edad, siendo el 80% de los fallecidos en China mayores de 65 años, y en los EE.UU. la tasa de letalidad fue de hasta el 15% en adultos más de 70 años.

El Hospital General de Massachusetts ha sugerido factores adicionales que pueden considerarse de riesgo de infección grave por COVID 19, que se detallan en [Cuadro 5](#) ([Ginsberg, 2010](#)).

Cuadro 5

Factores de riesgo de infección grave por COVID-19 Adaptado de: Ginsberg, LE (2010). "Si está clínicamente indicado:" ¿Lo es? Radiología, 254 (2), 324–325. <https://doi.org/10.1148/radiol.09091736>

Epidemiológico - Categoría 1	Signos vitales - Categoría 2	Laboratorio - Categoría 3
Edad> 55 años	Frecuencia respiratoria> 24 respiraciones / min	Dímero D> 1000 ng / ml
Diabetes mellitus	Frecuencia cardíaca> 125 latidos / min	CPK> 2 pliegues por encima del límite superior
Hipertensión y alto riesgo cardiovascular	Spo ₂ <90% en aire ambiente	LDH> 245 U / L
Inmunosupresión y uso de fármacos biológicos.		Troponina elevada
		Troponina alta

Pacientes con VIH independientemente
del recuento de CD4

Recuento de linfocitos <0,8

Ferritina > 300 g / L

[Abrir en una ventana separada](#)

El documento fue desarrollado por la División de Enfermedades Infecciosas junto con los departamentos de apoyo de primera línea. Sus recomendaciones se actualizan continuamente a medida que aparecen más datos.

1.9.5. Diagnóstico y cribado clínico

Se han descrito las características clínicas de los casos sintomáticos y su gravedad. Además de los síntomas informados por los pacientes, los hallazgos en el examen físico pueden estar ausentes durante la infección leve por COVID-19. Aquellos con infección por COVID-19 de moderada a grave tienen varios signos durante la auscultación pulmonar, sin embargo, los hallazgos más comunes incluyen: estertores húmedos; disminución global de los sonidos respiratorios y aumento de la emoción ([Jin et al., 2020](#)).

El reconocimiento temprano es fundamental para clasificar los casos como casos potenciales e iniciar una de las medidas más importantes para contener la pandemia, el aislamiento.

El Centro de Control de Enfermedades (CDC) y la OMS han establecido escenarios clínicos que deben considerarse como una alta sospecha de infección por COVID 19:

- 1.

Contacto cercano con un caso de COVID-19 confirmado o presunto, incluso a través del trabajo en entornos de atención médica. El contacto cercano incluye estar a aproximadamente 2 metros de un paciente durante un período prolongado de tiempo sin usar equipo de protección personal o tener contacto directo con secreciones infecciosas sin usar equipo de protección personal.

- 2.

Cualquiera que haya residido o viajado a áreas donde se ha informado de una transmisión comunitaria generalizada.

- 3.

Cualquier paciente que haya tenido una posible exposición al asistir a eventos o que haya pasado un tiempo en entornos específicos donde se han informado casos de COVID-19.

Los escenarios descritos responden al contexto de alta sospecha de infección por COVID-19. Las autoridades sanitarias mundiales (CDC, OMS) actualizan continuamente estos contextos. Ha habido múltiples definiciones de casos y aclaraciones sobre cuándo realizar una prueba de COVID-19:

- Han señalado la importancia de la fiebre, la tos y la disnea como síntomas centinelas, ya que deben formar parte del juicio clínico que guía a los médicos. Esto permite ampliar el grupo de pacientes sospechosos.
- En casos de dificultad respiratoria severa de etiología indeterminada y que no cumplan con los criterios anteriormente indicados, estaría indicado un cribado de COVID-19.
- En áreas de escasos recursos se sugiere priorizar los casos que requieran atención hospitalaria, y de esta manera orientar el cerco epidemiológico para ordenar el aislamiento y proteger a las personas más vulnerables (enfermos crónicos y mayores de 65 años), así como realizar pruebas. aquellos con mayor posibilidad de exposición (viajeros y personal sanitario).

1.9.6. Descubrimientos de laboratorio

Actualmente, no existe un perfil de datos de laboratorio que esté enmarcado en la infección por COVID 19. De una cohorte de 43 pacientes confirmados con COVID 19, estos hallazgos se clasificaron como enfermedad leve, moderada y grave ([Gao et al., 2020](#)).

Los valores de IL-6, D-Dimer, glucosa, TTP, fibrinógeno y PCR se asociaron con la mayor diferencia en la desviación de sus valores. Por lo tanto, el umbral óptimo y el área bajo la curva ROC para IL-6 fueron 24,3 pg / mL y 0,795 respectivamente, mientras que para D-Dimer fueron 0,28 µg / L y 0,750, respectivamente. El área bajo la curva ROC IL-6 (AUC) combinada con D-Dimer fue 0,840. La especificidad de IL-6 y D-Dimer fue de hasta 93,3%, mientras que la sensibilidad de IL-6 y D-Dimer en COVID grave fue de 96,4%, especialmente en las primeras etapas de infección grave.

Los niveles elevados de dímero D y la linfopenia más grave se han asociado con la mortalidad por un estado protrombótico que determina la insuficiencia multiorgánica.

En general, la leucopenia y / o leucocitosis se pueden encontrar en la interpretación de la biometría sanguínea; sin embargo, el hallazgo más descrito es la linfopenia ([Gorbalenya, 2020](#)). Se debe considerar que en el contexto de la neumonía viral los biomarcadores como la procalcitonina y la PCR no son útiles, ya que a menudo estos biomarcadores se encuentran en el rango normal para los pacientes con COVID-19.

Entre otros hallazgos, los estudios descriptivos han informado elevaciones considerables de lactato deshidrogenasa y ferritina, así como alteración de las aminotransferasas; aunque no se han establecido rangos de elevación para estos parámetros ([Guan et al., 2020b](#)).

1.9.7. Hallazgos de imagen

Acerca de los hallazgos de las imágenes, la neumonía viral COVID 19 tiene características similares en las imágenes a otras infecciones virales.

Aunque la tomografía computarizada (TC) es la prueba de elección, no es útil para un diagnóstico definitivo debido a la gran variedad de imágenes que se pueden encontrar en pacientes con infección por COVID 19. Esta declaración se deriva de una gran cohorte de más de 1000 pacientes de Wuhan, donde se analizaron correspondientemente la confirmación por RT-PCR de COVID 19 y las imágenes de TC de tórax de estos pacientes. Se determinó que las imágenes de TC tenían una sensibilidad del 98%; sin embargo, la especificidad fue solo del 25% ([Ai et al., 2019](#)).

En general, la mayoría de los estudios descriptivos coinciden en que el hallazgo de opacificaciones en vidrio esmerilado es más común. Suele ser basal y bilateral, y rara vez se asocia con consolidación subyacente. Un estudio chino multicéntrico que revisó retrospectivamente las tomografías computarizadas de 101 pacientes encontró que el 87% tenía imágenes típicas de vidrio esmerilado y hasta el 53% tenía este hallazgo junto con consolidaciones. Estos hallazgos fueron más frecuentes en los grupos de pacientes más graves y de mayor edad ([Zhao et al., 2020b](#)).

Se hicieron comparaciones de los hallazgos de la imagen entre 205 pacientes con neumonía viral con un panel respiratorio positivo para otros virus versus 219 pacientes con SARS-CoV-2 positivos. Los hallazgos más infrecuentes en las imágenes de TC de pacientes con COVID 19 fueron: distribución central de opacificaciones (14%), broncograma aéreo (14%), engrosamiento pleural (15%), derrame pleural (4%) y linfadenopatía (2,7%). ([Bai et al., 2020b](#)).

1.10. Métodos de diagnóstico para detectar COVID-19

La aparición y el brote de SARS-CoV-2, el agente causante de COVID-19, se ha convertido rápidamente en una preocupación mundial que destaca la necesidad de herramientas rápidas, sensibles y específicas para monitorear la propagación de este agente infeccioso.

Los protocolos de diagnóstico para detectar el SARS-CoV-2 mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) se enumeraron en el sitio web de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como guía, sin embargo, varias instituciones y gobiernos han optado por establecer sus propios protocolos que podría no estar disponible públicamente o no estar incluido en la lista de la OMS.

Existen importantes desafíos asociados con la vigilancia cercana del brote actual de SARS-CoV-2. En primer lugar, el rápido aumento de casos ha superado la capacidad de las pruebas de diagnóstico en muchos países, lo que destaca la necesidad de una canalización escalable y de alto rendimiento para el procesamiento de muestras ([Myhrvold et al., 2018](#) ; [Wee, 2020](#)). En segundo lugar, dado que el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado con otros coronavirus ([Chan et al., 2020b](#)), algunos de los ensayos de detección de ácido nucleico disponibles actualmente pueden dar como resultado falsos positivos ([Wang et al., 2020b](#)). En tercer lugar, la preocupación fundamental para la detección molecular es la baja sensibilidad informada para los ensayos de RT-qPCR ([Ai et al., 2019](#)) y las pruebas serológicas ([Li et al., 2020](#)), particularmente en las primeras etapas de la infección. Además, la mayoría de los ensayos de RT-qPCR disponibles requieren el

procesamiento de muestras y equipos solo disponibles en laboratorios de diagnóstico y / o investigación.

Las pruebas más comunes para COVID-19 implican tomar un hisopo de la nariz y la garganta de un paciente y revisar estos hisopos para ver la huella genética del virus. Se llaman "pruebas de PCR". La primera prueba de PCR para COVID-19 se desarrolló dentro de las 2 semanas posteriores a la identificación de la enfermedad ([Li et al., 2020](#)).

Aunque la mayoría de los diagnósticos disponibles se han centrado en RT-PCR, los métodos adicionales incluyen el uso de microarray o tecnologías microfluídicas, CRISPR para aislar segmentos genéticos para diagnósticos, secuenciación serológica y genética completa están disponibles. Es importante tener en cuenta que la FDA ha concedido hasta ahora el estado de Autorización de Uso de Emergencia (EUA) sólo a algunas pruebas basadas en PCR.

1.11. Diagnóstico diferencial

La neumonía COVID-19 se presenta como un cuadro clínico que, como se ha dicho anteriormente, puede ser indistinguible de otras neumonías virales. Cualquier virus que cause neumonía debe incluirse en el diagnóstico diferencial de COVID-19. Esto incluye gripe, parainfluenza, adenovirus, virus respiratorio sincitial, rinovirus, metaneumovirus humano, SARS-CoV, etc.

Es importante mencionar que la coinfección es una posibilidad, como han descrito algunos informes de Italia y China. Los patógenos más comunes en la coinfección fueron el virus de la influenza (H1N1, H3N2), el rinovirus y el virus sincitial respiratorio (A / B). Por el contrario, la coinfección bacteriana fue poco frecuente ([Bordi et al., 2020](#) ; [Corman et al., 2020b](#)).

La etiología infecciosa bacteriana con similitudes clínicas y radiográficas con COVID-19 son el micoplasma y la clamidia. La etiología que causa lesiones pulmonares no infecciosas con características similares son aquellas enfermedades autoinmunes con afectación pulmonar como vasculitis, dermatomiositis y otras neumonitis.

1.12. Riesgo de VIH y COVID-19

Es interesante saber si existe un mayor riesgo de contraer una infección por SARS-CoV-2 como persona que vive con el VIH (PLWH). Hasta el momento, a pesar de la avalancha de información, existen descripciones aisladas de casos de PLWH y COVID-19.

Patogénesis viral del SARS-CoV-2 frente al VIH

En la infección por SARS-CoV-2, la unión a las células se realiza principalmente por los receptores ACE2 a la glicoproteína S (pico estructural); este es un determinante primario en la patogenia viral y la respuesta inmune, siendo un proceso independiente del receptor CD4 y por lo tanto diferente del VIH. El ensamblaje de viriones es diferente entre estos 2 virus, ya que el SARS-CoV-2 lo hace en el retículo endoplásmico y el VIH lo hace por gemación ([Xiao et al., 2020](#)).

El proceso fisiopatológico viral en COVID-19 resulta en una tormenta de citocinas y alteraciones que conducen a un peor pronóstico como la linfopenia, asociada al riesgo de SDRA y muerte. Por tanto, se puede afirmar que dados los diferentes mecanismos de infección, no existiría sinergia entre ambos virus, por lo que COVID-19 no debería tener una peor expresión clínica en PLWH.

Características clínicas de la infección por COVID-19 y VIH

Para comprender la vulnerabilidad de una infección en PVVS, se deben establecer los escenarios clínicos de estos pacientes. Así, podemos decir que una PLWH puede presentarse como: 1) Paciente con carga viral suprimida, 2) Paciente con carga viral suprimida y discordancia inmune (recuento de células CD4 + <350 células / mm³ a pesar de la supresión del ARN del VIH-1), y finalmente 3) Paciente indetectable con recuento de CD4 + en recuperación considerable (recuento de células CD4 + > 350 células / mm³).

Teniendo en cuenta que, en este momento la pandemia de SARS-CoV-2 supera los 3 millones de personas, los reportes de casos de coinfección por VIH y COVID-19 no han mostrado ninguna evidencia de que las PVVS estén en mayor riesgo de adquirir dicha infección o padecer enfermedades graves. complicaciones. Con base en los escenarios clínicos descritos, tampoco ha habido impacto de la carga viral o el recuento de células CD4 + sobre el riesgo de contraer COVID-19 y / o desarrollar complicaciones graves.

Por otro lado, las PVVS controladas por tener una mayor esperanza de vida pueden tener más comorbilidades, las cuales se han relacionado con un mayor riesgo de padecer COVID-19 (diabetes, hipertensión, etc.) sin que esto esté directamente relacionado con el VIH y algún tipo de enfermedad. sinergia con el SARS-CoV-2. Recientemente, investigadores de España y Estados Unidos (EE.UU.) han publicado varios informes detallando las características de los pacientes con COVID-19 confirmado y que padecen VIH. De estos informes, ninguno de ellos muestra evidencia de un peor pronóstico para las PVVS y siguen siendo la minoría de los casos.

En España, menos del 1% de los casos de una cohorte corresponden a PLWH, que han tenido una evolución satisfactoria y menos de la mitad requirió una unidad de cuidados [intensivos \(Blanco et al., 2020\)](#). En los Estados Unidos, de los 5.700 pacientes hospitalizados en el área de Nueva York, sólo 47 pacientes tenían VIH, mientras que en San Francisco se publicaron datos sobre 1233 personas que habían diagnosticado con infección por SARS-CoV-2, de los cuales menos del 3% tenían VIH y ninguno de ellos desarrolló COVID-19 grave ([Richardson et al., 2020b](#)).

1.13. Terapia antirretroviral y protección/acción contra el SARS-CoV-2

A pesar de la existencia de estudios in vitro sobre la eficacia del uso de lopinavir/ritonavir, actualmente se sabe que su efecto en casos de COVID-19 moderado y grave es nulo, por lo que por el momento no se puede dar ninguna recomendación ni cómo se puede dar tratamiento, mucho menos como profilaxis ([Cao et al., 2020a](#)).

Esta aclaración es importante dado que existe la creencia de que los PLWH podrían protegerse si toman tratamiento antirretroviral. Por lo tanto, las recomendaciones

actuales para los PLWH son mantener la terapia antirretroviral con el objetivo de controlar el VIH, así como seguir los mismos estándares de atención que la población en general para evitar adquirir una infección SARS-CoV-2 ([Organización Panamericana de la Salud, 2020](#)).

1.14. COVID-19 en mujeres embarazadas

En cuanto a la infección por SARS-nCoV en mujeres embarazadas, actualmente hay pruebas limitadas sobre el efecto del virus en la madre o el feto. Sin embargo, debido a los cambios fisiológicos típicos del embarazo, especialmente en el sistema inmunitario (inmunosupresión) y el sistema cardiopulmonar, se cree que las mujeres embarazadas son más susceptibles a desarrollar síntomas graves cuando adquieren la enfermedad respiratoria viral. En 2009, cuando se produjo la infección por influenza A H1N1, sólo el 1% de la población infectada estaba embarazada, pero representaba el 5% de las muertes relacionadas con la infección ([Yang y Wang, 2020](#)).

Algunas de las directrices relacionadas con los efectos del coronavirus en mujeres embarazadas y el feto se debe a estudios previos de varios virus. Durante la pandemia del SARS-CoV en 2002 y 2003, en un estudio muy pequeño de 12 pacientes, las mujeres infectadas durante su primer trimestre tuvieron una alta tasa de aborto espontáneo (57%). Durante su segundo y tercer trimestre desarrollaron restricción del crecimiento intrauterino (40%) y parto prematuro (80% [uno espontáneo y 3 inducido por condición materna]), y 3 mujeres murieron durante el embarazo (25%) ([Wong et al., 2004b](#)). En otro estudio de 11 pacientes embarazadas infectados con MERS-CoV, 9 presentaron resultados adversos (91%), 6 neonatos fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (55%) y 3 de ellos murieron (27%) ([Alfaraj et al., 2019](#)). Sin embargo, es importante tener en cuenta el pequeño tamaño de la muestra que podría aumentar el riesgo de sesgo y baja potencia del estudio.

Con información obtenida hasta ahora del brote de Wuhan SARS-CoV-2, la infección parece ser menos grave para las mujeres embarazadas, en comparación con los brotes anteriores de SARS-CoV y MERS-CoV ([Yang y Wang, 2020](#)). Sin embargo, es importante tener en cuenta que los datos obtenidos son de revisiones consistentes en un pequeño número de pacientes. Además, la mayoría de los embarazos con neumonía confirmada por ELS-Cov-2 fueron en el tercer trimestre y hubo muy pocos en el primer y segundo trimestre. Por lo tanto, se debe recopilar más información con un mayor número de mujeres embarazadas con la infección. Se debe fomentar el seguimiento de las mujeres embarazadas diagnosticadas positivamente durante el primer y segundo trimestre, para comprender el impacto de la nueva infección por coronavirus en la madre embarazada, el feto y el curso del embarazo ([Chen et al., 2020c](#)).

Mullins et al. llevaron a cabo una revisión bibliográfica de todas las pruebas recogidas hasta el 10 de marzo de 2020, relacionadas con cualquier mujer embarazada con coronavirus diagnosticado durante su embarazo o puerperio. Se incluyeron veintitrés estudios, pero existe una alta probabilidad de que los casos notificados se superpongan. En total, encontraron 32 mujeres afectadas por COVID-19, incluyendo una con un embarazo gemelo. Se notificó el parto de 30 recién nacidos, 27 por cesárea y 3 por parto vaginal ([Mullins et al., n.d.](#)).

El tratamiento de las pacientes embarazadas con COVID-19, en general, sigue los mismos principios que para la población en general. Es vital considerar que la madre, el feto y, posteriormente, el recién nacido siempre se consideran una población de alto riesgo. El tratamiento debe incluir aislamiento temprano, oxigenoterapia si es necesario, evitar la sobrecarga de líquidos, terapia antibiótica empírica (debido al riesgo de infección bacteriana), monitoreo fetal materno, se recomienda la ecografía Doppler dentro de la vigilancia obstétrica. En pacientes asintomáticos, el manejo del hogar es aceptable bajo la salvedad de que deben buscar más consejo médico si sus síntomas se desarrollan en una enfermedad más grave. Todas las madres que se recuperen de la infección por COVID-19 deben ser monitorizadas con un ultrasonido Doppler cada 2 semanas, debido al riesgo de desarrollar restricción del crecimiento intrauterino ([Favre et al., 2020](#); [Rasmussen et al., 2020](#)).

El momento de la interrupción del embarazo, así como el método, también dependen de varios factores, incluyendo la edad gestacional, la condición materna en relación con la infección por SARS-CoV-2, la presencia de comorbilidades maternas y la condición fetal. Las decisiones deben tomarse en colaboración durante las discusiones de equipo multidisciplinario, con planes de gestión individualizados establecidos para cada paciente ([Zhang et al., 2020b](#)).

Un diagnóstico de COVID-19 por sí solo no es una indicación para la terminación del embarazo, sino que debe hacerse en combinación con la consideración de la morbilidad y mortalidad tanto del feto como de la madre. Después del parto, se recomienda el uso de corticoesteroides para la maduración pulmonar fetal prenatal, con betametasona o dexametasona ([Liang y Acharya, 2020](#)); teniendo especial cuidado en pacientes que amamantan críticamente, ya que esto puede empeorar su estado, y puede retrasar el parto, que es necesario para el tratamiento de estos pacientes ([Poon et al., 2020](#); [Rasmussen et al., 2020](#)).

1.15. COVID-19 en niños

Los síntomas que los niños presentan son similares a los adultos, al igual que el período de incubación que oscila entre 1 y 14 días (media de 5,2). La tos es el síntoma de presentación más frecuente (65%) seguido de fiebre (60%). Hay una mayor aparición de síntomas gastrointestinales incluyendo diarrea (15%), náuseas, vómitos (10 %) y dolor abdominal. Estos síntomas gastrointestinales suelen ser más variables en niños que en adultos y a veces son la única manifestación clínica en asociaciones con fiebres. ([Dong et al., 2020b](#); [Xu et al., 2020c](#)).

La progresión clínica y la gravedad de la enfermedad en pacientes pediátricos es marcadamente diferente de la de los adultos. Más del 90% de los niños afectados son asintomáticos o tienen enfermedad de leve a moderada ([Dong et al., 2020b](#)). La mayoría de los casos graves en niños están relacionados con aquellos con comorbilidades significativas como enfermedades del corazón, inmunosupresión, etc. Hasta la fecha de esta revisión, sólo se han notificado algunos casos de niños sin comorbilidades subyacentes como resultado de COVID 19. Esta diferencia de gravedad de la enfermedad entre adultos y niños no se ha aclarado, sin embargo, se han postulado varias teorías. Estos incluyen que los niños expresan más receptores ACE2 en sus

pulmones que confieren cierta protección a lesiones graves como las causadas por el VHS y que disminuirían dramáticamente con la edad (Gu [et al., 2016](#); Xia [et al., 2020](#)).

Los factores inmunológicos también pueden influir en los resultados, ya que en la infancia estamos más expuestos a desafíos frecuentes, incluidos virus estacionales recientes como el del VHS en los meses de invierno. Lo más probable es que sea multifactorial y depende de factores tanto del host como del propio virus ([Xia et al., 2020](#)).

Los hallazgos radiológicos anormales (TC) se encuentran en niños asintomáticos y consisten en lesiones pulmonares bilaterales (50%). CRP elevado (C – proteína reactiva), Procalcitonina PCT (80%), y enzimas hepáticas están presentes en la mayoría de los niños afectados, a diferencia de los adultos en los que PCT no es un marcador fiable.

La eliminación del virus a través de las heces incluso después de la negatividad en la mucosa nasofaríngea y la desaparición de los síntomas los convierte en una fuente potencial de contagio a través de la vía fecal-oral ([Lee et al., 2020](#)).

1.16. Infección por SARS-COV-2 y cáncer

Los pacientes con cáncer son generalmente más susceptibles a las infecciones que las personas sanas, porque tienen un estado de inmunosupresión sistémica que se exacerba durante la quimioterapia o radioterapia ([Liang et al., 2020](#)).

En China, según datos de vigilancia nacional, la infección por coronavirus se produce en el 1,3% de los pacientes con tumores malignos. Esta es una proporción mucho mayor que la incidencia general del 0,3% ([Fuhai et al., 2020](#)). Al comparar tumores no malignos pacientes con tumores malignos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar una infección más grave (O 5.34; 95% IC: 1.80–16.18; $P = 0.0026$) y se acelera el deterioro de la salud (HR 3,56; IC del 95%: 1,65–7,69; $P < 0.0001$) incluso después de ajustar la edad ([Liang et al., 2020](#)). Otras investigaciones, completadas en un hospital terciario en Wuhan, China, encontraron de manera similar que el 25% de los pacientes con cáncer e infección por SARS-COV-2 murieron, la mayoría de ellos mayores de 60 años de edad ([Yu et al., 2020](#)).

Debido a estos hallazgos, han sido propuestos por muchas entidades internacionales que durante la pandemia, para la prevención, se requiere un plan individualizado basado en las condiciones específicas del paciente, con el objetivo de minimizar el número de visitas a las instituciones de salud.

- Para pacientes en estadio temprano con necesidad de quimioterapia adyuvante postquirúrgica, especialmente aquellos cuya estadificación biológica clínica, patológica y molecular sugieren un mejor pronóstico, la hora de inicio de la quimioterapia adyuvante puede retrasarse hasta 90 días después de la cirugía sin afectar el efecto general del tratamiento ([Chávez-MacGregor et al., 2016](#)).
- Para los pacientes con cáncer avanzado, el enfoque principal debe ser minimizar la hospitalización en instalaciones positivas COVID-19. Se puede considerar la sustitución del régimen de tratamiento intravenoso existente por quimioterapia oral durante este período especial, para garantizar que el

tratamiento no se interrumpa durante mucho tiempo durante la pandemia ([Binliang et al., 2020](#)).

Sin embargo, si hay sospecha de infección por COVID-19 en este grupo de población, se deben seguir las mismas pautas diagnósticas actualizadas y el tratamiento correspondiente en función de su gravedad de la enfermedad. Además, se debe esbozar un plan de seguimiento individualizado debido a una mayor probabilidad de complicaciones en este grupo de población ([Jazieh et al., 2020](#)).

Cabe señalar que los pacientes que asisten a citas ambulatorias para el cáncer tienen niveles más altos de ansiedad, depresión y otros problemas de salud mental que la población general. Los estudios han demostrado que aproximadamente el 50% de los sobrevivientes de tumores malignos tienen un temor moderado a grave a la recurrencia tumoral ([Reiche et al., 2004](#)). Por esta razón, se debe considerar la vigilancia psicóloga de los pacientes ambulatorias en cuarentena o durante la hospitalización.

1.17. Complicaciones de la infección por SARS-CoV-2

Las complicaciones notificadas derivadas de COVID-19 describen una enfermedad grave que requiere tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en aproximadamente el 5% de las infecciones probadas. Las complicaciones comunes incluyen: insuficiencia respiratoria; disfunción cardiovascular; cardiomiopatía y lesión renal aguda. La duración media entre la aparición de los síntomas y la disnea y la admisión a la UCI se ha estimado en 7 y 10 días, respectivamente. Esto sugiere que hay un deterioro gradual en la mayoría de los casos. Los pacientes de edad avanzada (media >60 años) parecen ser más susceptibles a las complicaciones potencialmente mortales. Actualmente se desconoce el riesgo de transmisión de paciente a paciente en la UCI, por lo que la adherencia a las precauciones de control de infecciones es primordial ([Murthy et al., 2020](#); [Yang et al., 2020b](#)).

El deterioro progresivo de la función respiratoria es, sin duda, la complicación más común y potencialmente mortal de la infección. La prevalencia de insuficiencia respiratoria hipoxica en pacientes con COVID-19 es del 19%, y puede progresar al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SED), con la necesidad de apoyo de ventilación mecánica a los 10,5 días de media. Un estudio encontró que entre el 10 y el 32% de los pacientes hospitalizados requieren ingreso en la UCI debido al deterioro respiratorio ([Murthy et al., 2020](#)). Como las complicaciones respiratorias son la causa más común de deterioro grave, la identificación temprana de las mismas sin duda ayudará en el apoyo oportuno. El apoyo proporcionado debe adaptarse para tener en cuenta factores de riesgo como la edad avanzada, la neutrofilia y la disfunción orgánica para el desarrollo de la ERS. El soporte diagnóstico de la tomografía pulmonar es sin duda una herramienta válida; las imágenes en pacientes con diferentes tipos clínicos de COVID-19 tienen manifestaciones características, pero puede convertirse en un problema operativo debido a la dificultad para realizar imágenes en pacientes en estado crítico. Por el contrario, el ultrasonido pulmonar en la cama podría proporcionar una alternativa a las radiografías y la tomografía durante el diagnóstico de COVID-19 ([Soldati et al., 2019](#); [Soldati et al., 2020](#)).

Dado que más del 70% de los pacientes hospitalizados requerirán oxígeno suplementario, se recomienda que el oxígeno se inicie cuando los valores de oximetría de pulsos caigan por debajo del 90%. Debe establecerse un límite superior de saturación del 96%, ya que se ha demostrado que los valores más altos son perjudiciales ([Chu et al., 2018](#); [van den Boom et al., 2020](#)). En cuanto al uso de la oxigenoterapia de la cánula nasal de alto flujo (HFNC), se registró una gran variabilidad de los resultados. Esto se debió en parte a que no era posible determinar si los resultados dependían de la progresión a la orointubación, la mortalidad o el riesgo de contaminación para el personal sanitario. HFNO se sigue recomendando para su uso en lugar de la ventilación mecánica no invasiva siempre que sea clínicamente posible (NIMV). El uso de HFNC debe ser estrechamente monitoreado y los pacientes atendidos en un entorno donde la intubación puede ser facilitada en caso de descompensación. Esto se debe a la tasa de fallas y la necesidad de intubación de emergencia. Si esto se llevó a cabo en un entorno incontrolado, aumenta el riesgo de infección nosocomial de los proveedores de salud ([Hui et al., 2019](#); [Loh et al., 2020](#); [Cera y Cristiano, 2020](#)).

La recomendación para comenzar con NIMV es de muy baja calidad, y es de alto riesgo tanto para los pacientes como para el personal sanitario. En adultos con COVID-19 insuficiencia respiratoria hipoxica, no hay evidencia directa para apoyar el uso de NIMV; Además, algunos estudios anteriores sugirieron que puede estar asociado con un mayor riesgo de transmisión de infecciones a los trabajadores sanitarios y puede empeorar las formas graves de lesión pulmonar como resultado de presiones transpulmonares dañinas y grandes volúmenes de marea (TV). También puede retrasar el inicio de la ventilación mecánica invasiva, dando lugar a intubaciones emergentes que podrían aumentar el riesgo de transmisión al equipo sanitario y hay un mayor riesgo para el paciente ([Brochard et al., 2014](#); [Alraddadi et al., 2019](#); [Cheung et al., 2020](#)).

Para el inicio de la ventilación mecánica invasiva, se mantiene la recomendación para la ventilación altamente protectora, con el uso de TV baja (6 ml/kg de peso ideal), presión de meseta inferior a 30 cm H₂O, presión de conducción entre 13-15 cmH₂O, la frecuencia respiratoria se puede llevar hasta 35 por minuto, según sea necesario. Si la hipoxemia progresa a valores inferiores a 100-150 mmHg de PaFio₂, hay varias opciones terapéuticas, aumentando inicialmente la presión espiratoria positiva (PEEP) en 2-3 cmH₂O cada 15 a 30 minutos para mejorar la saturación de oxígeno a 88-90%, manteniendo una meseta de menos de 30 cm H₂O. Las maniobras de reclutamiento son probablemente de poco valor, pero podrían utilizarse en casos seleccionados en presencia de un médico para controlar la hemodinámica. Si hay una asincronía considerable con ventilación de presión positiva, acompañada de un aumento en la presión de la meseta y la hipoxemia refractaria, se debe utilizar sedación profunda seguida de una rápida institución de bloqueo neuromuscular. Si se ha alcanzado hipoxemia refractaria a las medidas antes mencionadas, se recomienda pasar rápidamente a la ventilación en la posición propensa y como medida final venosa a ECMO venoso (VV) si está disponible o derivar al paciente a un centro ECMO ([Petrucchi e Iacovelli, 2004](#); [Munshi et al., 2017](#); [Yasuda et al., 2017](#); [Fielding-Singh et al., 2018](#); [Papazian et al., 2019](#); [Matthay et al., 2020](#)). Se ha desaconsejado el uso rutinario de corticoesteroides, y restringiendo excepcionalmente a los pacientes que desarrollan ARDS, aunque sin informes de mejora en la supervivencia, con discrepancias en los resultados de un tiempo de ventilación mecánica más corto y estancia en la UCI ([Wang et al., 2020c](#)).

El deterioro hemodinámico tiene una variabilidad de presentación, esto depende de la población del estudio y la definición ([Wu y McGoogan, 2020](#)) – la presencia de choque en la unidad de cuidados intensivos puede estar presente entre 25% y 35% ([Wang et al., 2019](#); [Yang et al., 2020b](#)). La cardiomiopatía relacionada con la infección viral es una de las principales causas de perjuicio hemodinámico, que ocurre en hasta el 23% de los pacientes con COVID-19 ([Zhou et al., 2020b](#)). La insuficiencia hemodinámica es una de las principales causas de muerte en estos pacientes, con porcentajes de hasta el 40%, factores de riesgo no concluyentes asociados hasta la fecha como diabetes, hipertensión, linfopenia y elevación de D-dímer ([Ruan et al., 2020](#)). La lesión renal aguda (AKI) está presente en hasta el 12% de los pacientes en estado crítico, los podocitos y las células del tubo proximal son células huésped potenciales para el SARS-CoV-2, causado por el efecto citopático inducido por el virus. El diagnóstico se basa en marcadores de lesión renal temprana y producción urinaria ([Wax and Christian, 2020](#)).

El manejo inicial del shock se basa en la reanimación de fluidos, basado en la aplicación de parámetros dinámicos para predecir la respuesta a los fluidos, como la variación en el volumen de carrera (SVV), la variación en el volumen de presión del pulso (PPV) y el cambio en el volumen de la carrera con elevación pasiva de la pierna o desafío de fluido por encima de los parámetros estáticos ([Ruan et al., 2020](#)). Las variables como la temperatura de la piel, el tiempo de recarga capilar y/o la medición del lactato sérico son herramientas actualmente válidas para evaluar el choque. El volumen de líquidos utilizados en la reanimación debe restringirse y administrarse en relación con la evaluación dinámica. No se recomienda una estrategia liberal de reanimación del agua, más bien un equilibrio de cristaloides sobre coloides, ya que se deben fomentar los líquidos de reanimación y evitar el uso de almidones hidroxietilo, albúmina, dextrans o gelatinas ([Silversides et al., 2017](#); [Lewis et al., 2018](#)). La evidencia indirecta sugiere que la presión arterial media objetivo (TAM) para pacientes con shock séptico es de 65 mmHg utilizando soporte vasoactivo ([Lamontagne et al., 2020](#)). Se mantiene la recomendación de uso de norepinefrina como el primer agente. Si la noradrenalina no está disponible, se podría utilizar vasopresina o epinefrina, evitando el uso de dopamina como vasopresor inicial debido al desarrollo potencial de arritmias ([Gamper et al., 2016](#); [M'ller et al., 2018](#)). En pacientes con COVID-19 y shock con evidencia de disfunción cardíaca e hipoperfusión persistente a pesar de la reanimación de líquidos y el uso de norepinefrina, se recomienda dobutamina como inotrópico. Dado el desarrollo de shock séptico refractario, se mantiene la sugerencia del uso de hidrocortisona en perfusión continua, como evidencia indirecta, a favor de reducir la duración de la estancia en la UCI y el tiempo de resolución del shock ([M'ller et al., 2018](#)).

1.18. Pronóstico clínico

Según la misión de investigación de la OMS en China, la tasa de letalidad osciló entre el 5,8% en Wuhan y el 0,7% en el resto de China. De estos casos, las muertes se fueron principalmente en pacientes con enfermedades crónicas (enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión y cáncer) y los ancianos. (OMS, et al. 2020).

Otros informes de China han coincidido con este perfil de riesgo clínico, por ejemplo, un estudio que incluyó 41 casos confirmados, 12 pacientes que tenían ARDS tenían

como principales enfermedades subyacentes: diabetes y presión arterial alta. De estos casos, 6 pacientes murieron [\(Huang et al., 2020b\)](#).

1.19. Recuperación de la infección por COVID-19

Según la OMS, se estima que el tiempo de recuperación es de 2 semanas para los pacientes con infecciones leves y de 3 a 6 semanas para aquellos con enfermedades graves. Por otro lado, los CDC establecieron que las personas que tenían síntomas en el espectro leve a moderado y mantuvieron el aislamiento en el hogar tienen una resolución de 3 días después de la disminución de la fiebre, y hubo una mejora sustancial en los síntomas respiratorios, incluso sin el uso de medicamentos.

El aislamiento puede limitarse a 7 días a partir de la resolución de los síntomas, sin embargo, debe adaptarse a las circunstancias poblacionales de la epidemia [\(Guan et al., 2020a\)](#).

1.20. Estrategias de tratamiento actuales

1.20.1. Medidas no farmacológicas

La evolución de la curva epidemiológica en el brote COVID-19 hace que se consideren estrategias de contención en China principalmente, y en otros países basadas en intervenciones no farmacéuticas (NPI). Según la OMS, la medida más eficaz es el lavado de manos [\(OMS, 2020d\)](#).

Cinco intervenciones no farmacéuticas diferentes (NPI) implementadas individualmente y en combinación como medidas de salud pública redujeron las tasas de contacto en la población y, por lo tanto, reducen la transmisión del virus ([Cuadro 6](#)) [\(Ferguson et al., 2020\)](#).

Tabla 6

Medidas no farmacológicas.

Medida	Descripción
Aislamiento en el hogar	Permanecer en casa es la indicación para las personas con síntomas durante 7 días. Esta medida permite reducir los contactos externos en un 75%.
Cuarentena domiciliar voluntaria	Si se identifica algún contacto con los síntomas en casa, la cuarentena debe mantenerse para todos los miembros durante 14 días. Esta medida permite reducir los contactos externos en un 75%.

Medida	Descripción
Distanciamiento social de personas mayores	Disminución de los contactos externos en un 75%.
Medida masiva: distanciamiento social	Evitar y disminuir los contactos del exterior (escuelas, empleos) en un 75%.
Poner fin a las actividades en los centros educativos	Cierre de todas las escuelas, el 25% de las universidades permanecen abiertas. Las tasas de contacto de los hogares para las familias estudiantiles aumentan en un 50% durante el cierre. Los contactos en la comunidad aumentan un 25% durante el cierre.

[Abrir en una ventana separada](#)

Aumentar el nivel de limpieza de las manos al 60% en lugares con una alta concentración de personas, como todos los aeropuertos del mundo tendrían una reducción del 69% en el impacto de una posible propagación de enfermedades ([Nicolaidis et al., 2019](#)).

La evolución epidemiológica de la pandemia COVID-19 a través de fases ha requerido la aplicación de medidas específicas según el tiempo o la fase en que se encuentre el virus en cada país. La evolución de las medidas no farmacológicas ha sido tan variable como las farmacológicas, de tal manera, desde enero a marzo, se aseguró que el uso de máscaras faciales se limitaba sólo a las personas que tenían contacto con focos epidemiológicos, no a personas sanas ([Feng et al., 2020a](#)). Este concepto también fue reforzado por los CDC, con el fin de optimizar el uso de máscaras para el personal de salud. Definitivamente, el curso de la pandemia estaba cambiando rápidamente, lo que también exigía el cambio de las medidas de contención a la mitigación. Las recomendaciones en el contexto actual siguen siendo sobre el uso de una máscara facial en la comunidad, pero su optimización es importante para los profesionales de la salud. El uso de la mascarilla no sustituye el lavado de manos y las medidas de distanciamiento social, ya que estas juntas permiten evitar partículas virales en aerosoles o gotas, como medida de bajo costo y accesible para la población general ([Cheng et al., 2020](#); [OMS, 2020e](#)). Todavía hay información no específica para la recomendación de máscaras, en general, teniendo en varios estudios afirmando que las máscaras de tela quirúrgica o de algodón no impiden la propagación del virus SARS-CoV-2 ([Bae et al., 2020](#)). La evidencia sobre la transmisión del virus en el período asintomático también cambió las medidas de contención, lo que sugiere el uso comunitario de máscaras. Es a partir de

esto que las recomendaciones para el uso racional de las máscaras surgen ya que en algunos países se informó del uso masivo de máscaras N95, máscaras indicadas para el uso del personal médico (Feng et al., 2020b). En cuanto a estas recomendaciones no farmacéuticas, los estudios sugieren a los priories los recursos de la población vulnerable, en zonas endémicas, personas mayores, adultos con comorbilidades y personal sanitario. Todavía se necesitan estudios sobre la duración del efecto protector de las máscaras y, sobre todo, la posibilidad de su reutilización para la optimización de los recursos. Mientras tanto, la recomendación más importante sigue siendo su uso además de la higiene de las manos y el distanciamiento social (Feng et al., 2020b).

1.20.2. Tratamiento farmacológico

Es urgente aplicar estrategias terapéuticas en el contexto de COVID-19, como pandemia. En términos de esta urgencia de salud pública es importante considerar 2 definiciones importantes: reasignación de drogas y uso compasivo de drogas. El primero, la reasignación de medicamentos es un acuerdo de crisis en el que los medicamentos que ya se han demostrado seguros en los seres humanos, en virus o objetivos similares en el proceso de infección, se redirigen contra el objetivo único: SARS-CoV 2 (estructura viral, proceso de infección). El segundo, el uso compasivo de drogas es el uso de un nuevo medicamento no oficial, aún no probado para tratar a un paciente enfermo grave en ausencia de otros tratamientos disponibles. Estos conceptos se han aplicado con el tratamiento COVID-19.

La identificación de dianas para el uso farmacológico ha sido importante para desarrollar medicamentos terapéuticamente con funciones en la estructura del virus y el proceso de infección (Fig. 4). Algunos medicamentos representativos existentes actúan sobre objetivos en virus de ARN similares como el ébola, la hepatitis C, la gripe y otros como virus MERS y SRAS. Los objetivos estudiados más importantes son las 2 proteasas virales implicadas en los péptidos virales de escisión para la replicación del virus, 3CLpro y PLpro. Así como la reasignación de fármacos aparece Lopinavir y Ritonavir (Liu et al., 2020). RdRp es otro objetivo importante como la polimerasa a cargo de la síntesis de ARN viral, ARN polimerasa, estorado por Remdesivir y Favipiravir. Acerca del proceso de endocitosis en células huésped, la proteína de pico viral y su interacción con el receptor ACE2 constituyen otro objetivo importante bloqueado por el arbitraje, utilizado también en la gripe. ACE2 es un regulador negativo, receptor del sistema de renina-angiotensina, implicado en el control de la presión y la enfermedad pulmonar inflamatoria. Por el conocimiento de la fisiopatología de la infección COVID-19, sabemos que las actividades de los receptores ACE2 se alteran, por lo que algunos fármacos están siendo estudiados en torno a estos objetivos, pero también de manera in vitro y experimental. Algunos modelos de fármacos objetivo homólogos se han propuesto entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 debido a algunas similitudes virales como el receptor RBD en proteína S con 76% de similitud de secuencia. De la misma manera con secuencias PLpro con 83% sitios activos similares (Liu et al., 2020).

Otros medicamentos como la cloroquina y los análogos (Hidroxicloroquina) actúan directamente sobre el pH y bloquean el proceso de glicosilación ACE2. En general, las intervenciones farmacéuticas más estudiadas para el tratamiento con COVID-19 incluyen remdesivir, hidroxicloroquina, cloroquina, azytromicina, ritonavir, darunavir,

lopinavir, favipiravir, interferones, plasma convaleciente, terapia biológica, inmunoglobulina humana, oseltamivir, tocilizumab y metilprshonsona. Los medicamentos enumerados con sus mecanismos de acción sobre COVID 19, y los efectos adversos se pueden encontrar en [la Tabla 7](#) .

Tabla 7
Medicamentos y metas en SARS-CoV-2. *

Tipo de medicamento	Objetivo	Otras indicaciones de enfermedades	Mecanismo de acción en COVID 19 (Reutilización de Drogas)	Actividad contra SARS-CoV-2	Efectos secundarios
Medicamentos antivirales					
Favipiravir	RdRp, ARN dependiente del ARN polimerasa	Influenza. Ebola, fiebre amarilla, chikungunya, norovirus.	Inhibidor de ARN polimerasa rna viral. Inhibidor de la ARN polimerasa derivada de la pirazinacarboxamida.	<i>In vitro</i>	Nd
Arbidol	Proteína S, ACE2	Influenza	Entrada. Receptor S protein- AC2	<i>In vitro</i>	Efectos gastrointestinales

Medicamentos antirretrovirales

Tipo de medicamento	Objetivo	Otras indicaciones de enfermedades	Mecanismo de acción en COVID 19 (Reutilización de Drogas)	Actividad contra SARS-CoV-2	Efectos secundarios
Lopinavir + Ritonavir	Proteasas virales: 3CLpro o PLpro	Combinación para la infección por VIH	Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. Rito mejorar la acción de otros fármacos por inhibición del CYP3A4 Puede inhibir las proteasas virales: 3CLpro o PLpro	<i>In vitro.</i> <i>In vivo</i>	Erupción, malestar gastrointestinal, pruebas hepáticas anormales
Remdesivir	RdRp, ARN dependiente del ARN polimerasa	virus del Ebola y Marburgo, SARS-CoV-1 y MERS	Inhibir la replicación viral	<i>In vitro,</i> <i>in vivo</i>	Pruebas hepáticas anormales, GI
Darunavir	Inhibidor de la proteasa	Inhibidor de la proteasa del VIH	En combinación con cobicistat, un inhibidor del CYP3A,	Nd	Erupción, malestar gastrointestinal, pruebas

Tipo de medicamento	Objetivo	Otras indicaciones de enfermedades	Mecanismo de acción en COVID 19 (Reutilización de Drogas)	Actividad contra SARS-CoV-2	Efectos secundarios
					hepáticas anormales
Medicamentos antipalúdicos					
Cloroquina	endosoma/ ACE2	Acciones antipalúdicas, la cloroquina tiene cierta eficacia en el VIH-SIDA	Inhibición de la glicosilación y elevar el pH endosomal e interferir con la glicosilación ACE2	<i>In vitro</i>	Retinopatía, prolongación QT,
Hidroxiclороquina	endosoma/ ACE2	Acciones antipalúdicas, la cloroquina tiene cierta eficacia en el VIH-SIDA	Inhibición de la entrada de virus en las células del huésped	<i>In vitro</i>	QTprolongation
Antibióticos					

Tipo de medicamento	Objetivo	Otras indicaciones de enfermedades	Mecanismo de acción en COVID 19 (Reutilización de Drogas)	Actividad contra SARS-CoV-2	Efectos secundarios
Azitromicin	Síntesis de proteínas bacterianas, bloqueando la ribosomal 50S	Infecciones bacterianas	Para sospechas de superinfección bacteriana	Nd	Efectos gastrointestinales

MEDICAMENTOS ANTIVIRALES. NO ESPECÍFICO

Interferón	PKR, proteína Mx	Virus de la hepatitis B y el VHC	Inhibir la replicación viral por inhibición de PKR	Nd	Depresión, inyección de reacción en el lugar, flulikesyndrome
------------	------------------	----------------------------------	--	----	---

INHIBIDOR DE NEUROAMINIDASA

Tipo de medicamento	Objetivo	Otras indicaciones de enfermedades	Mecanismo de acción en COVID 19 (Reutilización de Drogas)	Actividad contra SARS-CoV-2	Efectos secundarios
Osetamivir	Inhibidor de la neuroaminidasa	Influenza	No está bien estudiado	<i>In vitro</i>	
Tipo de medicamento	Objetivo	Otras indicaciones de enfermedades	Mecanismo de acción en COVID 19 (reutilización de fármacos)	Actividad	Efectos secundarios
Anticuerpo monoclonal					
Tocilizumab	Receptores IL-6 (solubles y unidos a membrana)	artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, poliartritis idiopática juvenil, arteritis de células gigantes	Inhibir IL-6. Sistema inmunitario cónico en pacientes críticos	Nd	Pruebas hepáticas anormales, perforación gastrointestinal

Tipo de medicamento	Objetivo	Otras indicaciones de enfermedades	Mecanismo de acción en COVID 19 (Reutilización de Drogas)	Actividad contra SARS-CoV-2	Efectos secundarios
---------------------	----------	------------------------------------	---	-----------------------------	---------------------

MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS

Corticosteroides	Cascada de inflamación	Respuestas inflamatorias	Para pacientes con shock refractario o síndrome de dificultad respiratoria aguda	Nd	Cushing Sd., diabetes, aumento de peso.
------------------	------------------------	--------------------------	--	----	---

Otros

Acetilcisteína	Mucolítico	Alivio sintomático;	Alivio sintomático	Nd	Náuseas, fiebre, vómitos,
----------------	------------	---------------------	--------------------	----	---------------------------

Bloqueadores de receptores de angiotensina	Receptores ACE2			Nd	Mareos, náuseas, diarrea, dolor de cabeza
--	-----------------	--	--	----	---

Talidomida	Inmunosupresor	Mieloma	Inhibir la producción de TNF- α , actividad antiangiogénica.	Nd	Fiebre, recuento bajo de células, ansiedad,
------------	----------------	---------	---	----	---

Tipo de medicamento	Objetivo	Otras indicaciones de enfermedades	Mecanismo de acción en COVID 19 (Reutilización de Drogas)	Actividad contra SARS-CoV-2	Efectos secundarios
					aumento de peso o pérdida
Pirfenidona		Fibrosis pulmonar idiopática	Reduce la proliferación de fibroblastos, la producción de proteínas asociadas a la fibrosis y citoquinas	Nd	
Vitamina C	Antioxidante	Sepsis, proceso crónico,	Módulo de señalización redox	Nd	

[Abrir en una ventana separada](#)

* Hay varios medicamentos en estudio que se deben considerar en el tratamiento de COVID-19. Esta tabla resume lo más importante en términos de resultados principales en ensayos clínicos o actividad in vitro. ND - No datos.

En realidad, hay un gran esfuerzo para construir pruebas sólidas. Hay 1.053 ensayos clínicos en curso. Algunos antivirales, antipalúdicos y antibióticos también han demostrado tener actividad in vitro contra SARS CoV 2, pero no garantiza la eficacia clínica. Para estos hay varios estudios clínicos completados y en curso. Algunos de ellos como Darunavir se encuentran en fase II, Remdesivir, cloroquina e hidroxiclороquina se encuentran en fase III de ensayos clínicos, Lopinavir y Ritonavir (Kaletra) y Umifenovir o Arbidol en fase IV. Con el fin de recopilar datos rápidamente y obtener información de muchos países el 20 de marzo de 2020, la OMS anunció un gran ensayo mundial, llamado SOLIDARIDAD. Los tratamientos incluidos en este gran ensayo son: remdesivir, cloroquina e hidroxiclороquina, ritonavir / lopinavir-ritonavir / lopinavir e

interferón beta. Los ensayos clínicos y completados con evidencia que los favorece se enumeran en ([Tabla complementaria 3](#)) ([OMS, 2020c](#)).

Los resultados principales y secundarios evaluados en ensayos clínicos en COVID-19 son diversos desde el tiempo hasta la recuperación clínica TCCR, la reducción de la mortalidad, a los cambios desde el inicio en algunos marcadores sanguíneos de la función orgánica, entre los más importantes. Podemos presentar una breve evaluación de cada medicamento considerado en el tratamiento COVID-19.

1.20.2.1. Remdesivir

Actualmente, Remdesivir ha sido clasificado como el primer fármaco potencial en tratamiento para COVID-19, por las últimas publicaciones. Remdesivir es un fármaco análogo de nucleótidos, antiviral desarrollado por Gilead Sciences. Hay datos limitados en términos de interacciones fármaco-drogas, su uso es solo intravenoso y su administración no puede continuar si el aclaramiento de creatinina cae por debajo de 30 ml/min o ALT va por encima de 5× el límite superior de lo normal. Hay 21 ensayos que estudian esta molécula, 12 en reclutamiento, 1 terminado, 1 suspendido y los otros en la inscripción u otro estado. Los resultados del estudio completado único de Remdesivir se publicaron el 29 de abril (Wang [et al., 2020d](#)), sin resultados estadísticamente significativos con respecto a la diferencia de tiempo con la mejora clínica, con una relación de riesgo de 1.23. El mismo día, fue anunciado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (NIAID) los buenos resultados preliminares de Remdesivir basados en 2 ensayos clínicos en curso (NCT04280705, NCT04292899), con un tiempo de recuperación un 31% más rápido que los que recibieron placebo ($P < 0.001$), tiempo menor de recuperación 11 días' frente a 15 con el beneficio posible y la supervivencia posible; después de lo cual la FDA aprobó el uso de emergencia de remdesivir en pacientes con COVID-19 grave.

1.20.2.2. Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir y Ritonavir (LPV/r) son inhibidores de la proteasa, específicamente en la acción de la proteasa 3CL de SARS COV-2, utilizado en el tratamiento del VIH. Se incluyen en la re-purposing de medicamentos para su uso en pacientes con COVID-19 y, además, tuvieron actividad antiviral en las últimas pandemias de SARS-CoV y MERS-CoV. Lopinavir ha mostrado actividad in vitro para SARS COV- 2. Ritonavir aumenta la vida media de lopinavir ([Ford et al., 2020](#)). Ambos fármacos tienen algunas interacciones con otros medicamentos, también comparten un evento adverso con otros en la prolongación del intervalo QT.

Hay 53 estudios registrados en ensayos clínicos de LPV/RV, solos o combinados con otros fármacos, 31 en reclutamiento, 2 ensayos aleatorios (LOTUS ([Cao et al., 2020b](#)) y ELACOI ([Yueping, 2020](#))), 6 estudios observacionales e informes de casos.

Las conclusiones de los 2 ensayos aleatorizados reportados son similares en términos de sus principales resultados. El ensayo LOTUS incluyó pacientes adultos hospitalizados, positivos para SARS-COV-2, en los que, los pacientes reciben Lopinavir/Ritonavir (400/100) dos veces al día durante 14 días, más atención estándar (99 pacientes), o simplemente atención estándar (100 pacientes). En cuanto a la diferencia significativa en el tiempo de mejora clínica, como el resultado principal en

este estudio, no se identificaron diferencias, ya sea en otras variables como la mortalidad, estancia de hospitalización, suplementos de oxígeno y carga viral. Lopinavir/Ritonavir no ha demostrado un beneficio frente a la atención estándar. El ensayo ELACOI incluyó pacientes hospitalizados con COVID-19 leve/moderado. Un grupo recibió LPV/r (200 mg/50 mg dos veces al día), otro grupo recibió arbidol y el último no recibió tratamiento antiviral. En términos de tiempo hasta el aclaramiento viral (negatividad PCR) o progresión a enfermedad grave, el LPV/r no demostró ningún beneficio. En general, la evidencia para el uso de LPV/r es baja, teniendo en cuenta algunos puntos críticos: diseños, riesgo de sesgo en el tamaño de la muestra y certeza de evidencia.

1.20.2.3. Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina (HCQ) inicialmente consideró un fármaco antipalúdico, que, debido a sus propiedades antivirales contra el VIH por medio de 2 vías, inhibiendo la entrada del virus en las células huésped y alterando la síntesis de proteínas virales, a través de la glicosilación, se estudió in vitro como una posible acción contra el nuevo coronavirus humano.

Desde el comienzo de la pandemia se ha estudiado la eficacia in vitro de HCQ (hidroxicloroquina) con resultados inicialmente alentadores. Los puntos a evaluar son: Mejora clínica; reducción de la carga viral, en días después del inicio de la terapia con HCQ; la mortalidad y la seguridad, la tolerancia y los efectos indeseables del tratamiento con HCQ.

Relacionado con la mejora clínica, como estudio realizado en 25 hospitales metropolitanos de Nueva York en los que se estudió la relación entre HCQ y la mejora clínica. No se encontraron diferencias significativas en el uso de HCQ en relación con el aumento o disminución del riesgo de muerte asociado con COVID-19. Un solo estudio muestra que el número de días de tos fue menor en pacientes que tomaron HCQ (2,0 x 0,2 días) en comparación con el grupo de control (3,1 x 1,5 días) ([Chen et al., 2020d](#)). Sobre la reducción de la carga viral, se llevaron a cabo estudios clínicos controlados en 30 pacientes adultos con positividad para COVID-19 en Shanghai – China, en muestras de muestras de secreción faríngea en las que se realizó PCR. El resultado del estudio no fue concluyente, ya que 13 pacientes de 15 pacientes tratados con HCQ tenían PCR negativo frente a 14 de 15 pacientes en el grupo de control tratados sin HCQ (LD [y LD, 2020](#)). Un importante estudio francés fue uno de los más controvertidos porque a partir de este estudio, comenzó el uso masivo de hidroxicloroquina. Este estudio no aleatorizado de etiqueta abierta incluyó pacientes leves o asintomáticos, de los cuales 20 pacientes recibieron HCQ y 16 pacientes estaban en el grupo de control. El aclaramiento nasofaríngeo del transporte de PCR se encontró en el 70% del grupo que recibió HCQ frente al 12,5% en el grupo de control hasta el 60 día del inicio del tratamiento. Este efecto es reforzado por la azitromicina. Hubo los mejores resultados en términos de reducción de la carga viral, a pesar de que se mencionan algunas limitaciones en el estudio como el tamaño pequeño de la muestra, un seguimiento de resultados a corto plazo, y la deserción de 6 pacientes del estudio ([Gautret et al., 2020](#)). En cuanto a las tasas de mortalidad, se realizó un estudio en Nueva York con 1376 pacientes hospitalizados y que necesitan oxígeno en reposo y la asociación entre el uso de HCQ y el deterioro respiratorio y/o la muerte se observó en pacientes con pruebas

positivas de PCR para COVID-19, en los cuales, 811 pacientes (59%) HCQ para un promedio de 5 días, 565 (41%) no fueron tratados con HCQ. El riesgo de anomalías del ECG (incluyendo prolongación del intervalo QT o arritmia) entre los pacientes que recibieron HCQ frente a los que no recibieron fue de 1,50 (0,88-2,58), de un paro cardíaco de 1,91 (0,96-3,81) y de fallecimiento hospitalario de 1,08 (0,63-1,85). Por lo tanto, concluye que el uso de HCQ no está asociado con una disminución o aumento de la insuficiencia clínica, intubación o muerte ([Geleris et al., 2020](#)) Resultados reforzados por otros estudios en 1438 pacientes hospitalizados con diagnóstico COVID-19 en la ciudad de Nueva York, que recibieron tratamiento con hidroxiclороquina, azitromicina, o ambos fármacos no se asociaron con una reducción significativa de la mortalidad ([Rosenberg et al., 2020](#)).

En relación con la seguridad de este fármaco, en un estudio realizado en 200 pacientes en el que se evaluaron las complicaciones teóricas del uso de HCQ y su combinación con macrólidos (azitromicina) mediante electrocardiogramas serie, se obtuvieron los siguientes resultados. En el 5% de los pacientes (10) recibieron cloroquina, el 95% (191) recibieron HCQ y el 59% (119) recibieron tratamiento combinado con azitromicina. No se observó ningún caso de Torsade de Pointes, ni diferencias significativas en el intervalo QT corregido antes del inicio entre los 3 grupos de pacientes. El intervalo QT corregido fue significativamente más largo en el grupo de terapia combinada. El 3,5% (7) de los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a un alargamiento anormal del intervalo QT corregido. No se notificaron muertes por arritmias ([Moussa et al., 2020](#)). En un estudio de Nueva York, se informa que el 15,5% de los pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina + azitromicina desarrollaron paro cardíaco, hallazgos anormales de ECG en 27,1%; similar en grupo de hidroxiclороquina sola con 13,7% y 27,3, respectivamente, frente a la azitromicina sola (6,2% y 16,1%, respectivamente) y ninguno de los dos fármacos (6,8% y 14,0%, respectivamente) ([Rosenberg et al., 2020](#)).

Aunque todas las limitaciones descritas se encuentran en los estudios, FDA decide aprobar el uso de emergencia para los pacientes afectados por COVID-19 el 27 de febrero de 2020. Actualmente, todo el sesgo se tomó en recuento, por lo que los estudios más recientes, que tienen un mayor número de pacientes, toman HCQ como un medicamento con poca evidencia para el beneficio de los pacientes con COVID-19.

1.20.2.4. Interferón

El interferón (INF) es un medicamento antineoplásico biológico, utilizado para tratar múltiples neoplasias malignas hematológicas y enfermedades de la piel. Hay varios tipos de INF. Los IFN alfa / beta se clasifican como IFN de tipo I, II y III. INF I y II promueven el sistema antiviral de citoquinas. La expresión de genes inducidos por INF que estimulan el estado antiviral celular junto con el reclutamiento de células inmunitarias específicas, son la base para los ensayos clínicos en los virus MERS-CoV y SARS-CoV, siendo el último el más similar al SARS-CoV-2. Por lo tanto, la OPS ha propuesto el INF como un tratamiento probablemente eficaz para pacientes con nueva infección ([Rosa y Santos, 2020](#)).

En cuanto al desequilibrio descubierto en la expresión de INF-1 de la interacción virus-huésped, INF actúa como un protector, si se aplica al principio de la infección por EL

SRAS ([Spiegel et al., 2004](#)). Como se ha señalado anteriormente, para la infección por COVID-19, se están llevando a cabo ensayos clínicos controlados por humanos. Actualmente, se han notificado 3 ensayos clínicos en curso. Las investigaciones proponen combinaciones de intervenciones farmacológicas de Interferón solo (1 estudio) y en combinación con lopinavir / ritonavir (2 ensayos). En general, no hay evidencia clínica en humanos sobre la acción del INF en las infecciones por SRAS y MERS Coronavirus. Las directrices de NIH no recomiendan su uso ([NIH, 2020](#)). Las terapias de apoyo en la regulación inmune, junto con el uso de antivirales, son importantes a tener en cuenta, especialmente en aquellos pacientes en un estado grave y crítico, en el que podrían mejorar la respuesta clínica y tal vez evitar lesiones pulmonares residuales.

1.20.2.5. Plasma convaleciente

El plasma convaleciente se extrae de individuos recuperados de una infección, siendo un medio de transferencia de anticuerpos para proporcionar inmunidad pasiva (anticuerpos neutralizantes y globulina). El objetivo es proporcionar una respuesta inmune rápida hasta que el paciente pueda desarrollar su propia respuesta inmune activa con la esperanza de que haya una mejora clínica ([Duan et al., 2020a](#)). La propuesta para el uso de plasma convaleciente en COVID-19 se deriva del éxito aparente en otras infecciones como mers, SRAS y Influenza. Cuando se analizó por metanálisis (casos, estudios observacionales y literatura gris) hubo un menor riesgo de mortalidad en el grupo tratado con plasma convaleciente (OR agrupado, 0,25; IC del 95%, de .14 a .45; $P < 0.001$; I2 a 0%) ([Mair-Jenkins et al., 2015](#)). Sin embargo, la falta de estudios adecuadamente diseñados y sesgos de presentación de informes que favorezcan la intervención, limita el análisis y se consideraría evidencia de mala calidad.

Actualmente, la evidencia disponible del uso de plasma convaleciente en COVID-19 se basa en informes de pacientes confirmados en estado crítico. Así, podemos mencionar el primer estudio piloto realizado de enero a febrero en China con pacientes de diferentes centros (10 casos) a los que se administró plasma hiperinmune (títulos superiores a 1:640) más antivirales y soporte convencional. Este estudio demostró una mejora clínica moderada en la mayoría de los individuos, así como la supresión viral 7 días después del tratamiento ([Duan et al., 2020b](#)). En el mismo país, en el Hospital de Shenzhen, se notificaron 5 casos de pacientes con COVID-19 grave que cumplían con criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), a quienes se les administró plasma convaleciente (valoración superior a 1:1000 y anticuerpos neutralizantes superiores a 40). Se encontró que la recuperación clínica se produjo aproximadamente 12 días después de la transfusión (4 pacientes) y 3 de los 5 pacientes fueron dados de alta 55 días después del ingreso. Es importante mencionar que este grupo de pacientes también recibieron antivirales, metilprednisolona y todas las medidas de apoyo necesarias en cuidados intensivos ([Shen et al., 2020b](#)).

Tras este estudio, una investigación observacional retrospectiva llevada a cabo en el Hospital Universitario de Zhengzhou, China, analizó 6 pacientes con COVID-19 grave confirmado, a los que se administró plasma convaleciente (valoración de anticuerpos no descrita) en comparación con un grupo de control. La mortalidad en el grupo de tratamiento fue de 5/6 pacientes y en el grupo de control fue 14/15 ($P = 0,184$). Cada grupo tenía un paciente recuperado, respectivamente. Los 5 pacientes que murieron (100% de las muertes) en el grupo de tratamiento presentaron viremia negativa

después de la transfusión plasmática, en comparación con el 21,4% (3/14) del control (P a 0,005). El período de supervivencia del grupo de tratamiento fue más largo que el grupo de control (P a 0,029) ([Zeng et al., 2020](#)).

Con las limitadas pruebas disponibles hasta ahora, cabe señalar que, a pesar de que algunos estudios tienen un grupo de control, los otros no lo hacen y, además, en todos los casos descripciones, los pacientes recibieron terapias antivirales y antiinflamatorias junto con múltiples estrategias de apoyo a la ventilación mecánica; por lo tanto, el análisis multivariado es esencial antes de atribuir la mejora clínica al plasma convaleciente en los pocos casos exitosos. Por lo tanto, estos hallazgos no establecen un efecto causal, y la eficacia del plasma convaleciente sigue siendo desconocida.

En los Estados Unidos, la FDA ha aceptado la investigación del plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 grave o potencialmente mortal a través de ensayos clínicos y en emergencias. La dificultad para llevar a cabo estos ensayos clínicos radica en encontrar donantes adecuados y establecer pruebas para confirmar la actividad neutralizadora del plasma. Actualmente, se han registrado más de 50 ensayos clínicos controlados a www.clinicaltrials.gov, y ninguno ha reportado resultados preliminares. De los ensayos en curso, 14 estudios tienen muestras grandes y diseños de alta calidad (más de 1000 pacientes, aleatorizados y doble ciego), y buscan el resultado primario del impacto en la mortalidad y la mejora clínica evidente (Tabla [Suplementaria 2](#)).

1.20.2.6. Otros

Oseltamivir inhibe la neuraminidasa viral, utilizada en terapias de gripe A y B. No tiene resultados efectivos en pacientes con COVID-19. Tocilizumab, un inhibidor de la IL-6 se considera en un grupo de pacientes críticos, en el que el 75% maldijo con la mejora de la función respiratoria después del tratamiento. El 27 de abril se notificaron los resultados preliminares de un estudio importante: CORIMUNO-TOCI (NCT04331808), un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta de pacientes que permanecen en el hospital con COVID-19 recibiendo tocilizumab vs estándar de atención solo; y los resultados preliminares informan que los participantes que murieron o necesitan ventilación fueron más bajos en el grupo que reciben Tocilizumab. No hay pruebas suficientes para recomendarla o rechazarla ([NIH, 2020](#)). Sarilumab es un anticuerpo receptor recombinante y recombinante anti-interleucina-6. Además, los resultados preliminares reportados el 27 de abril, anunciaron que el ensayo (NCT04315298) es aleatorizado y está en la fase 2 con sarilumab 400 mg o placebo. El anuncio fue Sarilumab reducción de la CRP, que 79% de la reducción en el sarilumab 400 mg, 77% en el grupo 200, y 21% en el grupo placebo. El 28% de los pacientes del grupo de sarilumab 400 mg habían muerto o estaban en un respirador, frente al 46% en el grupo de sarilumab 200 mg y al 55% en el grupo placebo. La tasa de mortalidad más elevada se produce con el 23% de los del grupo de sarilumab 400 mg muertos en comparación con el 27% en el grupo placebo. Estos se cataloga como resultados negativos en pacientes graves.

En cuanto a los corticoesteroides; se asociaron con la eliminación del virus retardado en anteriores pandemias de MERS y SARS ([NIH, 2020](#)). Basado en el conocimiento de la tormenta inflamatoria que causa lesiones pulmonares, los corticoesteroides aparecen como el medicamento perfecto debido a sus propiedades antiinflamatorias. El uso de corticoides depende de la etapa de la enfermedad COVID-19: no se recomienda en

pacientes graves, sin síndrome respiratorio de dificultad aguda, ni en pacientes con ventilación mecánica. Se recomienda para pacientes con COVID-19 y shock refractario, y solo pacientes con UCI. Los estudios chinos sugieren un curso corto de corticoesteroides en pacientes con desaturación de oxígeno. Si el paciente tiene una afección crónica que utiliza corticoides como tratamiento, no debe suspenderse [\(NIH, 2020\)](#).

Otros medicamentos como ivermectina, nitazoxanida, y otros se han estudiado en el contexto del tratamiento con COVID-19, pero los resultados son inconsistentes. Todas las pruebas de los ensayos clínicos, que apoyan o contra el uso de los medicamentos mencionados se detallan en ([Tabla complementaria 2](#)).

Esta revisión resumió algunos agentes de reasignación de fármacos que antes se sabía que tienen eficacia contra otros virus como SARS-CoV, MERS-CoV, gripe. En realidad, existen algunos nuevos fármacos con alta acción potencial en las dianas para las terapias COVID-19. Es importante notar que no existe un tratamiento específico para el enfoque del coronavirus. En el contexto de la evidencia científica expuesta y las características clínicas particulares de cada paciente, el lector será capaz de tomar las mejores decisiones clínicas y terapéuticas.

1.21. Desarrollo de vacunas

Cuando se trata del diseño y la fabricación de vacunas, los principales objetivos son garantizar su seguridad, su eficacia en la activación de respuestas inmunitarias adaptativas específicas y la producción de -idealmente- memoria a largo plazo. Por lo tanto, es de suma importancia obtener respuestas inmunitarias protectoras, incluidos anticuerpos de neutralización y/o generación de CTL.

Es necesario abordar enormes desafíos para minimizar el largo y engorroso proceso de generación de vacunas. Entre ellos, es necesario identificar las metas de antígeno candidatas, investigar las rutas de inmunización y los sistemas de administración, establecer modelos animales, optimizar los adyuvantes, considerar la escalabilidad y las instalaciones de producción, seleccionar la población objetivo y evaluar la seguridad de las vacunas y la eficiencia a largo plazo.

Actualmente no existen vacunas aprobadas contra ningún coronavirus humano, lo que sugiere que su generación es bastante novedosa. Varias vacunas candidatas contra el SARS-CoV habían demostrado ser prometedoras para alcanzar los ensayos clínicos de Fase I o Fase II ([Song et al., 2019](#); [Yong et al., 2019](#)), pero la rápida contención de la expansión SARS-CoV los hizo redundantes, no permitió una población de prueba para los ensayos de Fase III y, por lo tanto, puso fin a su evaluación adicional.

Sin embargo, la experiencia acumulada de diseños anteriores de vacunas contra el coronavirus y la secuencia y similitud estructural de SARS-CoV y SARS-CoV-2 son ventajas significativas en el esfuerzo actual. Estudios exhaustivos realizados en células T específicas del SARS-CoV de pacientes convalcientes del SARS han demostrado que todas las respuestas de los células T de memoria están dirigidas a las proteínas estructurales SARS-CoV. El mapeo de epítomos de células T mostró que las respuestas CD8+ estaban dirigidas a la membrana SARS-CoV (M) y las proteínas Nucleocapsid (N) y la memoria CTL podrían durar hasta 11 años después de la infección ([Ng et al., 2016](#)). Estos datos sugieren que las estrategias de vacunas que emplean proteínas estructurales

virales que pueden obtener respuestas eficaces de los glóbulos T de memoria a largo plazo podrían producir resultados fructíferos.

Por otro lado, la región de proteína de espiga S1 que contiene el dominio de unión de receptores ACE (RDB) es la opción obvia cuando se consideran las respuestas de anticuerpos neutralizantes ([Du et al., 2007](#); [Du et al., 2009](#); [Al-amri et al., 2017](#)). De hecho, se creó un antígeno vacunante SARS candidato consistente en el RBD de la proteína SARS-CoV Spike y encontró que podría provocar respuestas robustas de anticuerpos neutralizantes y protección a largo plazo en animales vacunados ([Chen et al., 2014](#)).

El hecho de que los sueros convalecientes COVID-19 muestren potencial como un enfoque terapéutico ([Casadevall y Pirofski, 2020](#)) se alinea con la teoría de que las respuestas eficientes de las células B están montadas y conducen a la producción de anticuerpos protectores. Dos grupos diferentes, utilizando un enfoque inmunoinformático mapearon varios epítomos de células CTL y B en diferentes proteínas del virus ([Baruah y Bose, 2020](#); [Grifoni et al., 2020](#)). Además, se encontró que varios epítomos CTL eran ranuras de unión de péptidos MHC clase I a través de múltiples contactos, ilustrando su capacidad probable para obtener respuestas inmunitarias ([Baruah y Bose, 2020](#); [Grifoni et al., 2020](#)). En consecuencia, estos epítomos identificados de células B y T podrían ser objetivos potenciales para las vacunas terapéuticas.

Sin embargo, deben tenerse en cuenta importantes consideraciones de seguridad antes de lanzar una nueva vacuna en el mercado. Estudios previos sobre modelos macacos han demostrado que un anticuerpo proteico anti-Spike inducido por la vacuna en la etapa aguda de la infección por SARS-CoV puede provocar lesiones pulmonares agudas graves ([Liu et al., n.d.](#)). Observaciones similares de la lesión pulmonar inducida por la vacuna SARS-CoV también se han descrito en varios modelos de animales murino y mono ([Met al., 2011](#)). Un factor adicional que debe comprobarse en los ensayos de fase II y III es que la vacuna no causa ADE del patógeno, como se ha descrito anteriormente. Estas preocupaciones han aumentado en el contexto de una vacuna contra el dengue ([Martínez-Vega et al., 2017](#)).

Las estrategias clásicas de vacunas, como el uso de virus atenuados o la administración de subunidades de proteínas recombinantes, comienzan a perder apoyo en la comunidad científica. COVID-19 afecta principalmente a pacientes mayores con patologías subyacentes que debilitan su sistema inmunológico. El uso de vacunas antitológicas atenuadas está contraindicado en estas poblaciones, ya que los sistemas inmunitarios debilitados pueden permitir la reversión del patógeno atenuado a su estado de tipo salvaje, causando así la patología que fue diseñada para prevenir. Por otro lado, el diseño de la vacuna de subunidad puede ser difícil cuando la proteína utilizada contiene glicosilación extendida. Curiosamente, las vacunas a base de ácido nucleico mostraron grandes promesas en respuesta a patógenos emergentes como la vacuna contra el ADN diseñada para el virus del Zika, entrando en ensayos clínicos de fase I ([Tebas et al., 2017](#)). Otra plataforma a base de ácido nucleico para el desarrollo de vacunas, las vacunas contra el ARNm, parece una estrategia revolucionaria. Al estar diseñadas para poseer una mayor estabilidad y eficiencia de traducción de proteínas, estas plataformas de vacunas pueden actuar tanto como adyuvantes como fuentes de antígenos por igual, induciendo potentes respuestas inmunitarias ([Pardi et al., 2018](#); [Maruggi et al., 2019](#)). La optimización del sistema de entrega, como las nanopartículas lipídicas, los

convierte en excelentes candidatos de diseño ([Reichmuth et al., 2016](#)). Por último, los sistemas de administración, como las partículas del virus de la estomatitis vesicular recombinante o la administración de moléculas de ARNm que codifican en busca de partículas similares a virus, han demostrado ser extremadamente eficaces como lo ha demostrado la reciente vacuna aprobada por la FDA contra el ébola (Comisionado [O del 2020](#)).

En una respuesta sin precedentes rápida para desarrollar y fabricar una vacuna anti-SARS-CoV-2, más de 40 empresas e instituciones académicas están explorando las estrategias antes mencionadas. Un ejemplo que ilustra la rápida reacción de la comunidad científica al brote de SARS-CoV-2 es el de la empresa biofarmacéutica Moderna, el primer fabricante de vacunas que ingresó en ensayos clínicos de Fase I para una vacuna candidata para COVID-19. En la noche del sábado 11 de enero de 2020, en la sede del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de USA Barney Graham, Director Adjunto del Centro de Investigación de Vacunas, recibió la secuencia SARS-CoV-2. Durante el fin de semana su grupo analizó los datos y el lunes 13 de enero discutió sus observaciones con un grupo de investigadores de la empresa biofarmacéutica Moderna. El mismo día el equipo de investigación de enfermedades infecciosas de Moderna finalizó la secuencia para el ARNm-1273, el primer candidato de vacuna de la compañía contra el SARS-CoV-2. El 7 de febrero de 2020 se completó el primer lote clínico de Moderna. El 24 de febrero de 2020, el lote clínico fue enviado desde Moderna a los NIH para ser utilizado en su propio estudio clínico de Fase I. El 4 de marzo de 2020, la FDA de los Estados Unidos dio luz verde para que mRNA-1273 comenzara los ensayos clínicos. Doce días después, el 16 de marzo de 2020, el NIH anunció que el primer participante en su estudio clínico de Fase I recibió la primera dosis de mRNA-1273. El tiempo entre la secuenciación de virus y el comienzo de los ensayos de Fase I fue un total récord de 63 días.

Las empresas farmacéuticas que actualmente están en una carrera para producir una vacuna para COVID-19 junto con las estrategias de desarrollo de vacunas que están utilizando se resumen en [la Tabla 8](#) y [la Fig. 7](#).

Tabla 8

Actualización del desarrollo de vacunas COVID-19 por fabricante. Si se proporcionan datos oficiales, se presentan estrategias de vacunación empleadas, plataformas de entrega utilizadas y estado de desarrollo actual.

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategia
CanSino Biological Inc./ Instituto de Biotecnología de Beijing	Ad5-nCoV	Virus recombinante/No replicante	Adenovirus Tipo 5 Vector	Fase 1 ChiCTR2000030906 Fase 2 ChiCTR2000031781 - Fase 2 ChiCTR2000031781	17 de marzo de 2020: Inicio de los ensayos clínicos de fase 1	Ebola, MERS-CoV
Moderna/ NIAID	mRNA-1273	mRNA codificado para proteína S de longitud completa	LNP* mRNA encapsulada	Fase 1 NCT04283461 Fase 2 (IND aceptado)	16 de marzo de 2020: Vacuna administrada a los primeros estudios voluntarios Fase 2 previstos	SARS-CoV, MERS-CoV

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapas actuales de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizando la misma estrategia
					para julio	
Instituto Wuhan de Productos Biológicos/Sinopharm	No anunciado	Vacuna inactivada	-	Fase 1/2 ChiCTR2000031809	Entrar en estudios de fase 2	-
Instituto de Beijing de Productos Biológicos/Sinopharm	No anunciado	Vacuna inactivada	-	Fase 1/2 ChiCTR2000032459	Entrar en estudios de fase 2	-
Hijo	PiCoVacc	Formalin inactivado y adyuvante de aluminio	Virus inactivado	Fase 1/2 NCT04352608	No anunciado	SARS-CoV

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapas actuales de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizando la misma estrategia
Universidad de Oxford	ChAdOx1	Vector viral recombinante/no replicante	Vector de la vacuna contra el adenovirus del chimpancé	Fase 1/2 NCT04324606	23 de abril de 2020: Vacuna administrada a primer voluntario	Cepas de la gripe, Mycobacterium tuberculosis, Chikungunya, Zika, MenB, peste
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	BNT162	vacuna contra el ARNm/3 LNP	No anunciado	Fase 1/22020-001038-36 NCT04368728	Entrar en estudios de fase 2	Cepas de la gripe

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategi a
Inovio Pharmaceuticals	INO-4800	Vacuna de ADN	Plásmido - Electroporación facilitó la entrada	Fase 1 NCT04336410	6 de abril de 2020: Vacuna administrada a primer voluntario	Lassa, Nipah, VIH, Filovirus, VPH, Zika, Hepatitis B
Takis Biotech & Applied DNA Sciences/ Evvivax	No anunciado/4 candidatos para COVID-19	Vacuna de ADN	Adn	Desarrollo preclínica	Se espera que los ensayos clínicos de fase 1 comiencen en otoño de 2020	Lassa, Nipah, VIH, Filovirus, VPH, Zika, Hepatitis B

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategia a
Zydus Cadila	Estrategias no anunciadas/2 empleadas	1. Vacuna contra el ADN2. Vacuna recombinante viva atenuada	1. Plásmido 2. Replicante recombinante ante virus del sarampión	Desarrollo preclínica	No anunciado	Lassa, Nipah, VIH, Filovirus, VPH, Zika, Hepatitis B
Serum Institute of India & Codagenix	No anunciado o	Virus atenuado en vivo	Virus atenuado en vivo	Desarrollo preclínica	<i>Pruebas in vivo</i> pendientes	HAV, InfA, ZIKV, FMD, SIV, RSV, DENV

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizando la misma estrategia
Geovax/ BravoVax	No anunciado o	Vector viral recombinante/no replicante	Virus de vaccinia ankara modificado como partículas codificadas (MVA-CLP)	Desarrollo preclínica	Reducir los candidatos a vacunas de 3 a 1	LASV, EBOV, MARV, VIH
Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson/Barda	No anunciado o	Vector viral recombinante/no replicante	Ad26 (solo o con MVA boost) – AdVac y PER. Sistemas C6	Desarrollo preclínica	Fase 1 Pruebas clínicas a partir de septiembre de 2020	Ebola, VIH, RSV

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategia
Altimmune	Vacuna COVID-19 intranasal	Vector viral recombinante/no replicante	NasoVAX, a base de adenovirus, expresa la proteína SARS2-CoV S	Desarrollo preclínica	Las pruebas en animales inminentes /Pruebas clínicas están inicialmente programadas para agosto de 2020	Cepas de gripe (vacuna NasoVAX)
Greffex	Vacuna vectorial basada en adenovirus para COVID-19	Vector viral recombinante/no replicante	Vacuna vectorial basada en adenovirus	Desarrollo preclínica	Las pruebas con animales han comenzado	MERS-CoV

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategia a
Vaxart	No anunciado o	Vector viral recombinante/no replicante	Plataforma de vacuna oral	Desarrollo preclínica	No anunciado	InfA, CHIKV, LASV, NORV; EBOV, RVF, VHB, VEE
Expres ² ion	No anunciado o	Subunidad de proteínas	Drosophila Schneider 2 sistema de expresión de células de insectos VVP	Desarrollo preclínica	Las pruebas clínicas de fase 1/2a comenzarán en un plazo de 12 meses	-

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategi a
Walter Reed Army Institute of Research/United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases	No anunciado	Subunidad de proteína/proteína S	Antígeno + adyuvante	Desarrollo preclínica	Varios candidatos a vacunas desarrollados /Las pruebas en animales han comenzado	MERS-CoV
Clover Biopharmaceuticals Inc./GlaxoSmithKline	COVID-19 S-Trimer	Subunidades de proteínas/S-Trimer	Antígeno + adyuvante	Desarrollo preclínica	Febrero de 2020: Candidato a vacuna y adyuvante identificadoSI u juicios clínicos pendientes	VIH, Influenza REV

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategia
Vaxil Bio	Subunidad de proteína s COVID-19 candidato a vacuna	Tecnología de subunidad de proteína/péptido de señal (patentado)	Antígeno + adyuvante	Desarrollo preclínica	Candidato identificado/ Comienzo de los ensayos no anunciados	
Vacunas AJ	No anunciado o	Subunidad de proteínas	Antígeno + adyuvante	Desarrollo preclínica	No anunciado	
Generex Biotecnología/EpiVax	Vacuna II-Key péptido	Subunidad de proteínas	vacuna híbrida de epitopo	Desarrollo preclínica	La intención es comenzar las pruebas humanas	Cepas de la gripe,

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategia
	COVID-19		de li-key/antigénica		dentro de los 3 meses	VIH, SARSCoV
EpiVax/Universidad de Georgia	Vacuna II-Key péptido COVID-19	Subunidad de proteína/p roteína S	vacuna híbrida de epitopo de li-key/antigénica	Desarrollo preclínica	No anunciado	H7N9
Sanofi Pasteur/BARDAGLaxoSmithKline	No anunciad o	Proteína subunidad /S producida en baculovirus	Antígeno + adyuvante	Desarrollo preclínica	Se espera que los ensayos clínicos en humanos comiencen después de junio de 2020	Cepas de gripe, SARS-CoV

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategi a
Novavax	No anunciad o	S Subunidad de proteína expuesta en superficie helmintfíca	Nanopartículas recombin antes	Desarrollo preclínica	Candidato a vacuna identificado/Fase 1 pruebas clínicas que comenzarán en mayo de 2020	RSV; CCHF, VPH, VZV, EBOV
Heat Biologics/University of Miami	vacuna basada en gp96	Columna vertebral de la proteína de choque térmico de la subunidad de	Antígeno + adyuvante	Desarrollo preclínica	No anunciado	NSCLC, VIH, malaria, zika

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapas actuales de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizando la misma estrategia
		proteína/gp-96				
Universidad de Queensland/GlaxoSmithKline	Vacuna de abrazadera molecular para COVID-19	Subunidad de proteína/Abrazadera molecular estabilizada Proteína Spike	Antígeno + adyuvante	Desarrollo preclínica	Desarrollo posterior a las pruebas preclínicas requeridas	Nipah, gripe, ébola, Lassa
Baylor College of Medicine	Vacuna sarna reutilizada para COVID-19	Subunidad de proteína/S1 o proteína RBD	Antígeno + adyuvante	Desarrollo preclínica	No anunciado	SARS-CoV

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategi a
iBio/CC-Pharming	Vacuna COVID-19 a base de plantas	Proteína subunidad /Planta producida	Antígeno + adyuvante	Desarrollo preclínica	No anunciado	
VIDO-InterVac/ Universidad de Saskatchewan	No anunciado	Subunidad de proteínas	Péptido de microesfera adyuvante	Desarrollo preclínica	No anunciado	
Instituto Pasteur/Themis/Univ. del Pittsburg Center for Vaccine Research	No anunciado	Replicante recombinante que replica el	Vector del sarampión	Desarrollo preclínica	No anunciado	Nilo Occident al, ébola, Lassa, Zika

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategi a
		vector viral				
Tonix Pharma/Southern Research	Vacuna contra la viruela con administración percutánea	Replicante recombinante Vector Viral (utilizado también en la vacuna TNX-1800)	Vector de viruela que expresa la proteína S-	Desarrollo preclínica	No anunciado	Viruela, viruela
Universidad Fudan/ Universidad Jiao Tong de Shanghái/RNACure Biopharma	candidato a la vacuna contra el ARNm para	candidatos a la vacuna contra el ARNm/2	1. LNP* la codificación encapsulada del cóctel de	Desarrollo preclínica	No anunciado	

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategia a
	COVID-19		ARNm SARS-CoV-2 VLP ^{n.o} 2. LNP* RBD de codificaci ón de ARNm encapsul ado de S- proteína			
China CDC/Universidad de Tongji/Stermina	No anunciad o	vacuna contra el ARNm	No anunciad o	Desarrollo preclínica	No anunciado	

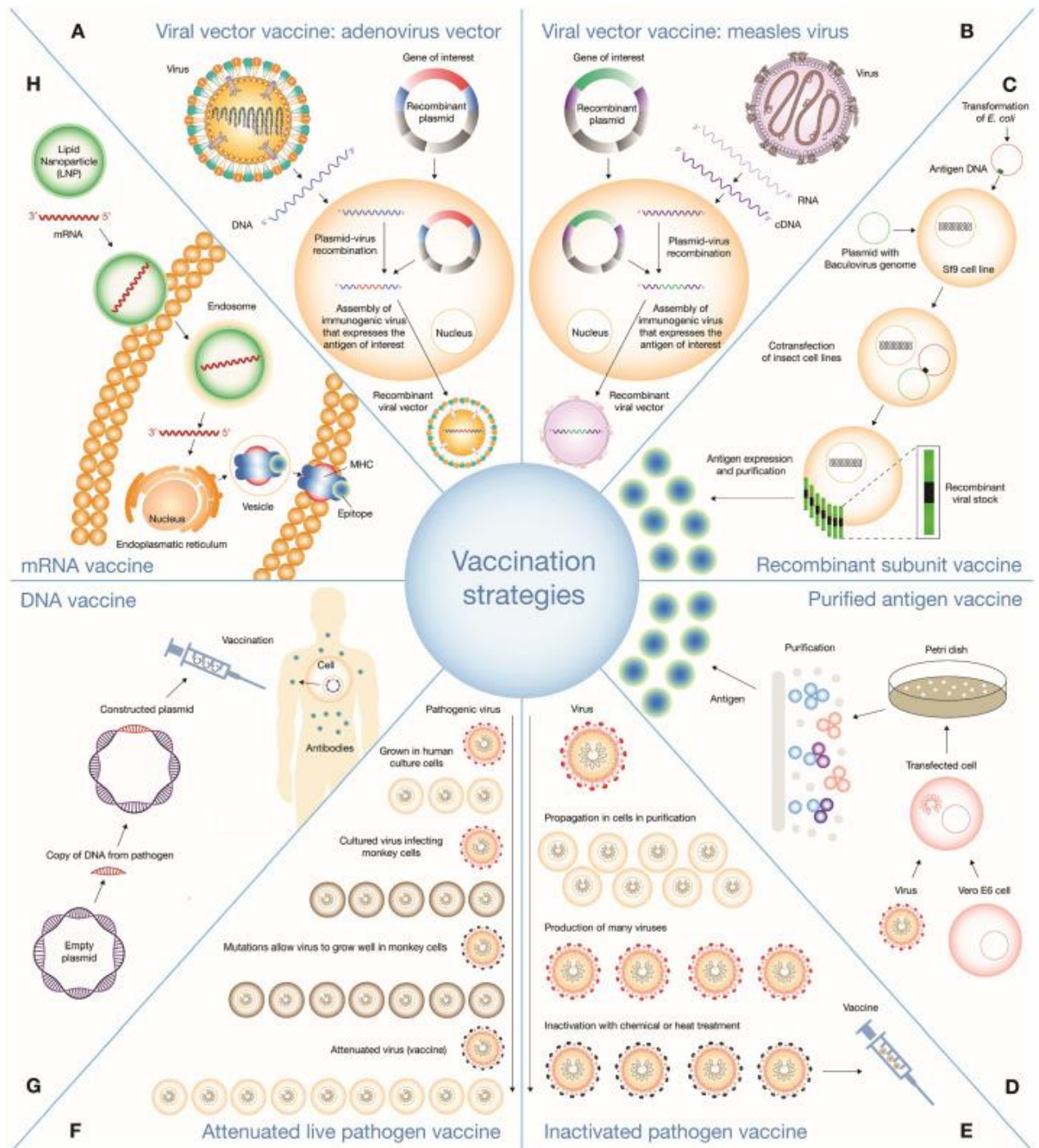
Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategia
Escuela de Medicina Arcturus Therapeutics/Duke-NUS	No anunciad o	vacuna contra el ARNm	ARN autorrepl icante y sistema de administr ación no viral de nanopartí culas	Desarrollo preclínica	Ensayos clínicos de fase 1 que comenzarán en el verano de 2020	Varios candidat os
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	BNT162	vacuna contra el ARNm	No anunciad o	Desarrollo preclínica	Se espera que los ensayos clínicos de fase 1 comiencen en abril de 2020	Cepas de la gripe

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategia
Curevac	No anunciado o	vacuna contra el ARNm	No anunciado o	Desarrollo preclínica	Candidato previsto para finales de abril 2020 Ensayos clínicos humanos que se espera comiencen en el verano de 2020	RABV, LASV, YFV; MERS, InfA, ZIKV, DengV, NIPV
Imperial College Londres	Vacuna de ARN autoafinizada (sa)	vacuna contra el ARSR	No anunciado o	Desarrollo preclínica	Las pruebas en animales están en marcha/ Se espera que los ensayos clínicos	EBOV; LASV, MARV, Inf (H7N9), RABV

Fabricante	Candidato a vacuna	Estrategia de vacunación	Plataforma de entrega	Etapa actual de la fase de desarrollo/fase de prueba	Estado ?	Virus dirigidos por vacunas candidatas utilizand o la misma estrategi a
					comiencen en junio de 2020	
Medicago Inc.	Vacuna COVID-19 a base de plantas	VLP de origen vegetal ?	VLP?	Desarrollo preclínica	Se espera que las pruebas humanas comiencen en julio o agosto de 2020	Influenza , Rotavirus , Norovirus, Virus del Nilo Occident al, Cáncer

[Abrir en una ventana separada](#)

*LNP - Sistema de nanopartículas lipídicas, - Identificador del Registro de Ensayos Clínicos, - Según el fabricante, VLP - Virus como partícula. Cuadro actualizado hasta el 21/05/2020; varias empresas más han anunciado su intención de fabricar vacunas COVID-19 sin revelar más información.



[Abrir en una ventana separada](#)

7

Estrategias utilizadas o propuestas para el desarrollo y la administración de vacunas COVID-19. A) y B) Los vectores virales recombinantes adenoviral y sarampión pueden manipularse para expresar y, por lo tanto, obtener respuestas inmunitarias robustas contra la proteína Spike (S) de SARS-CoV-2. Las estrategias de vacuna de subunidad recombinante utilizan el sistema de expresión de células de insectos Sf9-baculovirus, lo que resulta en la producción de antígeno de alta calidad que se puede utilizar para obtener respuestas inmunitarias. D) Las estrategias de vacunas antigenígenas purificadas implican la replicación de un gran número de virus en los cultivos celulares y la posterior purificación de antígenos virales que se utilizarán para la vacunación. E) Las vacunas atenuadas contienen patógenos enteros que se han sometido a la

inactivación del tratamiento térmico o químico. F) Las estrategias de vacunas con patógenos vivos atenuados consisten en administrar un patógeno vivo que debido al passaging del cultivo celular ha perdido su virulencia. Por lo general, provocan respuestas inmunitarias de memoria robustas y a largo plazo sin la necesidad de administrar un adyuvante. G) En las vacunas de ADN, el ADN que codifica un antígeno altamente inmunogénico es administrado y capturado por células de presentación de antígenos profesionales (APC) que conducen a la producción y presentación de antígenos por estas células. H) El candidato a vacunas de Moderna ya en los ensayos clínicos de fase I utiliza un enfoque de vacuna contra el ARNm mediante el cual la información genética que codifica para la proteína S de SARS-CoV-2 se administra en LNPs para mejorar la absorción por APC. Una vez tomado por los APC, el ARNm induce la expresión del antígeno S que posteriormente es montado y presentado por moléculas de MHC para provocar una respuesta inmune adaptativa.

Como se puede deducir fácilmente de [la Tabla 8](#), las predicciones optimistas dictan que una vacuna para COVID-19 no estará lista en los próximos 12-18 meses. Un curso de acción indirecto que podría ayudar a mitigar el impacto de la pandemia COVID-19 sería un plan de vacunación contra las cepas de gripe y *Streptococcus pneumoniae*. La gripe es un importante problema de salud universal que representa entre 3 y 5 millones de casos de enfermedad grave y entre 350 000 y 650 000 muertes respiratorias al año. Sólo para el período comprendido entre el 17 de febrero de 2020 y el 01 de marzo de 2020, los laboratorios de la OMS dieron positivo en 62423 muestras ([OMS, n.d.](#)). Por otro lado, *Streptococcus pneumoniae* es la causa más común de neumonía adquirida en la comunidad. En el contexto actual de la vacunación contra brotes mundiales COVID-19 contra las cepas más prevalentes de la gripe y *Streptococcus pneumoniae* tendría un efecto multifacético. En primer lugar, reduciría el riesgo de enfermedades graves, reduciría la hospitalización y el ingreso a 7CU ya muy cargadas debido a estas patologías que podrían resultar críticas para sistemas de salud más débiles que tendrían dificultades para cargar con la carga de los brotes combinados. Además, vacunar a los trabajadores sanitarios es crucial para reducir el riesgo de ausencia debido a la enfermedad, fortaleciendo así el personal sanitario y minimizando el riesgo de infectar a los pacientes hospitalizados COVID-19 con patógenos adicionales causantes de neumonía. Por último, los pacientes con COVID-19 vacunados contra la gripe y *Streptococcus pneumoniae* permiten que su sistema inmunitario se centre en un patógeno y, por lo tanto, le dan una mejor probabilidad de luchar contra la infección por SARS-CoV-2 ([Mendelson, 2020](#)). Los grupos de alto riesgo priorizados para la vacunación de estos 2 patógenos incluyen mujeres embarazadas, personas con sistemas inmunitarios inmunocomprometidos (ya sea debido a inmunodeficiencias congénitas o adquiridas), niños, adultos ≥ 65 años y profesionales de la salud.

1.22. Clima y SARS-CoV-2

Numerosos estudios confirman que el clima tiene un impacto en el virus (es decir, gripe, coronavirus, etc.) propagado a través de la manipulación de las condiciones de i) su difusión, ii) la supervivencia del virus fuera del huésped, y iii) la inmunidad de la población huésped ([Tamerius et al., 2011](#)). Las condiciones meteorológicas, como la temperatura, la humedad, la velocidad y dirección del viento, la presión atmosférica, la radiación solar (incluido el espectro ultravioleta (UV)) y la cantidad e intensidad de precipitación dependen de la latitud y la elevación de la ubicación, creando así zonas climáticas distintas en el planeta. Mientras que en algunas regiones, como las zonas

climáticas templadas, los picos de gripe humana tienen ciclos estacionales claros, en otras no es tan predecible ([Tamerius et al., 2011](#); [Cox, 2014](#); [Lowen and Steel, 2014](#); [Caini et al., 2018](#); [Mendelson, 2020](#)).

Una serie de estudios, investigando la relación entre los factores climáticos y la actividad de la gripe en todo el mundo, concluyeron que en las latitudes altas del mundo los picos de gripe se correlacionan con las condiciones climáticas frías y secas (es decir, la temporada de invierno), mientras que alrededor de la zona ecuatorial, es más común durante los meses de alta humedad y precipitación ([Rao y Banerjee, 1993](#); [Dosseh et al., 2000](#); [Viboud et al., 2004](#); [Finkelman et al., 2007](#); [Moura et al., 2009](#); [Tamerius et al., 2013](#); [Roussel et al., 2016](#)). Esencialmente, depende de condiciones de umbral explícitas basadas en promedios mensuales de humedad y temperatura específicas. Cuando la humedad específica cae por debajo de 11–12 g/kg y la temperatura desciende por debajo de 18–21 °C, el pico de la gripe se estimula durante la estación de secado en frío, sin embargo, para las regiones tropicales y subtropicales (siempre húmedas y cálidas), es probable que prevalezca durante los meses de alta precipitación (≥ 150 mm) ([Tamerius et al., 2013](#)). El conjunto "frío-seco" de condiciones climáticas avala una mayor supervivencia del virus fuera del cuerpo humano y, por lo tanto, resulta en una mejor transmisión ([Lofgren et al., 2007](#); [Lowen and Steel, 2014](#)). Se concluyó una dependencia de temperatura similar para el coronavirus SARS (strain CoV-P9). Los experimentos de laboratorio que probaron la estabilidad del virus, demostraron una infectividad decreciente con el aumento de las temperaturas ambientales, donde a 4°C, 56°C y 75°C las tasas de supervivencia fuera del huésped disminuyeron de al menos 96 a 1,5 y a 0,5 horas, respectivamente ([Duan et al., 2003](#)). Además, el aire frío enfría el epitelio nasal que, a su vez, disminuye las defensas mecánicas de los sistemas respiratorio e inmune ([Eccles, 2002](#)).

Duan et. al., (2003) concluyó que, incluso una exposición relativamente corta (1 hora) a la radiación UV destruye la infectividad viral del CORONAVirus SARS (strain CoV-P9). Otros estudios también correlacionan la secreción de vitamina D y la inmunidad a la gripe, debido al papel de los rayos UV en la producción de vitamina D ([Helming et al., 2005](#); [Cannell et al., 2006](#)). Este último, y la reducción del sistema inmunológico debido a oscilaciones de melatonina durante la oscuridad (falta de horas de luz solar) temporadas de invierno podría explicar aún más los brotes de invierno de la gripe en las regiones de alta latitud ([Dowell, 2001](#)).

Por último, la velocidad del viento puede contribuir a la propagación de nanopartículas gripales. Mientras que los vientos bajos podrían mejorar su transmisión de un huésped a otro, los fuertes vientos contribuyen a su dispersión y ventilación ([Xiao et al., 2013](#)), lo que podría ser un efecto positivo dependiendo de la dirección del viento.

[Vete a:](#)

2. Conclusiones

Los autores de este estudio examinaron la literatura más importante disponible en términos de la evidencia genética, virológica, clínica y terapéutica sobre el virus SARS-CoV-2 y las nuevas enfermedades del coronavirus 2019 (COVID-19).

Esta extensa y completa revisión de la literatura trata de ofrecer una buena visión de la información más reciente disponible. Esta revisión fue diseñada para ofrecer una buena visión del virus y las enfermedades a toda la comunidad médica. Este

documento, aunque resumido, trata de aportar información bien respaldada sobre esta nueva enfermedad. Una enfermedad que nos ha mantenido en un bloqueo parcial o total en todo el planeta.

Los siguientes son los datos complementarios relacionados con este artículo.

Tabla complementaria 1:

Pruebas diagnósticas COVID-19 disponibles comercialmente con estatus EUA después del 26 de marzo de 2020.

[Haga clic aquí para ver.](#) (31K, docx) Tabla complementaria 1

Tabla complementaria 2:

Reemplazos de aminoácidos en genomas SARS-CoV-2 según el proyecto CoV-GLUE.

[Haga clic aquí para ver.](#) (33K, xlsx) Tabla complementaria 2

Tabla complementaria 3:

Ensayos clínicos con evidencia que respalden o contra el uso.

[Haga clic aquí para ver.](#) (69K, docx) Tabla complementaria 3

[Vete a:](#)

Declaraciones

Aprobación de ética y consentimiento para participar

De acuerdo con la regulación local e internacional, este proyecto no requirió aprobación ética.

Consentimiento para publicar

No aplicable.

Disponibilidad de datos y materiales

Toda la información utilizada para este análisis se puede encontrar

[Vete a:](#)

Intereses competitivos

Los autores declaran que no tienen intereses en competencia.

[Vete a:](#)

Financiación

Este trabajo no recibió apoyo financiero de ningún tipo.

[Vete a:](#)

Contribuciones de los autores

EOP fue responsable de la plena conceptualización y él fue el encargado de redactar el documento en todas las etapas. KSR y LGB contribuyeron con la sección Cáncer y COVID-19 y revisaron todo el manuscrito. MRN completó la sección sobre COVID-19 en niños. LG y CBO completaron la sección de diagnóstico de la revisión. NK completó la respuesta inmunológica al SARS CoV2. CM completó los aspectos virológicos del manuscrito. AMG, DC, HSS y LU completaron la sección clínica del manuscrito, las estrategias terapéuticas y la sección ginecológica y de complicaciones del manuscrito. RZ completó los efectos ambientales y COVID-19. NG revisó críticamente el manuscrito y ALC fue parcialmente responsable de la conceptualización del estudio, los aspectos genéticos del virus y completó todas las figuras de este trabajo.

[Vete a:](#)

Referencias

1. Abbott Abbott lanza La prueba de Coronavirus Novel. 2020 <https://www.abbott.com/corpnewsroom/product-and-innovation/abbott-launches-novel-coronavirus-test.html> Consultado el 30 de marzo de 2020. [[Google Scholar](#)]
2. Adams E.R., Ainsworth M., Anand R., Andersson M.I., Auckland K., Baillie J.K. Anticuerpo testing for COVID-19: A report from the National COVID Scientific Advisory Panel. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.15.20066407. 2020.04.15.20066407. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W. Correlación de la TC del pecho y pruebas RT-PCR en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China: Un informe de 1014 casos. Radiología. 2019;2020:200642. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Al Johani S., Hajeer A.H. MERS-CoV diagnosis: An update. J Infectar Salud Pública. 2016;9:216–219. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.005. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
5. Al-amri S.S., Abbas A.T., Siddiq L.A., Alghamdi A., Sanki M.A., Al-Muhanna M.K. Inmunogenicidad de las vacunas candidatas de ADN MERS-CoV basadas en la proteína de la espiga. Rep. 2017;7:1–8. doi: 10.1038/srep44875. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
6. Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) infección durante el embarazo: Informe de dos casos y revisión de la literatura. J Microbiol Inmunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. 2019;52:501–503. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Alraddadi B.M., Qushmaq I., Al-Hameed F.M., Mandourah Y., Almekhlafi G.A., Jose J. Ventilación no invasiva en pacientes en estado crítico con el síndrome respiratorio de Oriente Medio. Influenza Otros Virus Respir. 2019;13:382–390. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Amanat F., Nguyen T., Chromikova V., Strohmeier S., Stadlbauer D., Javier A. Un ensayo serológico para detectar la seroconversión SARS-CoV-2 en

- humanos. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.17.20037713. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F. El origen proximal del SARS-CoV-2. 2020;26:450–452. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 10. Prueba de AvellinoCoV2 Avellino Coronavirus Test.<https://avellinocorona2test.com/product/>
 11. Bae S., Kim M.-C., Kim J.Y., Cha H.-H., Lim J.S., Jung J. Eficacia de las mascarillas quirúrgicas y de algodón en el bloqueo de SARS-CoV-2: una comparación controlada en 4 pacientes. Ann Intern Med. 2020 doi: 10.7326/M20-1342. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)] [Retraído](#)
 12. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.-Y., Chen L. Presunta transmisión asintomática portadora de COVID-19. Jama. 2020;323:1406–1407. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 13. Bai H.X., Hsieh B., Xiong Z., Halsey K., Choi J.W., Tran T.M.L. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on t t TO CT. Radiology. 2020:200823. [[Google Scholar](#)]
 14. Bao L., Deng W., Gao H., Xiao C., Liu J., Xue J. Reinfection no pudo ocurrir en el Rhesus macaques infectado por SARS-CoV-2. bioRxiv. 2020 [[Google Scholar](#)]
 15. Baruah V., Bose S. Identificación asistida por inmunoinformática de epítomos de células T y células B en la glicoproteína superficial de 2019-nCoV. J Med Virol. 2020;92:495–500. doi: 10.1002/jmv.25698. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
 16. Binliang L., Fei M., Jiani W., Ying F., Hongnan M., Binghe X. Manejo de la salud de pacientes con cáncer de mama fuera del hospital durante el brote de la enfermedad por coronavirus novel de 2019. Chin J Oncol. 2020;42:E002. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20200221-00110. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 17. Blanco J.L., Ambrosioni J., Garcia F., Martínez E., Soriano A., Mallolas J. COVID-19 en pacientes con VIH: serie de casos clínicos. VIH de lanceta. 2020;7:e314–e316. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30111-9. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
 18. Bordi L., Nicastri E., Scorzolini L., Di Caro A., Capobianchi M.R., Castilletti C. Diagnóstico diferencial de la enfermedad en pacientes investigados para el Novel Coronavirus (SARS-CoV-2), Italia, febrero de 2020. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2020;25:2–5. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 19. Brochard L., Lefebvre J.-C., Cordoli R.L., Akoumianaki E., Richard J.-C.M. Ventilación no invasiva para pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35:492–500. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 20. Broughton J.P., Deng X., Yu G., Fasching C.L., Singh J., Streithorst J. Detección rápida de 2019 Novel Coronavirus SARS-CoV-2 utilizando un ensayo de flujo lateral DETECTR basado en CRISPR. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.06.20032334. 2020.03.06.20032334. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 21. Caini S., El-Guerche Seblain C., Ciblak M., Paget J. Epidemiology of seasonal influenza in the Middle East and North Africa regions, 2010-2016: Circulación

- de los virus de la gripe A y B y el momento espacial de las epidemias. *Influenza Otros Virus Respir.* 2018;12:344–352. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[GoogleScholar](#)]
22. Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S. Influenza epidémica y vitamina D. *Epidemiol Infect.* 2006;134:1129–1140. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[GoogleScholar](#)]
 23. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. Un ensayo de lopinavir-ritonavir en adultos hospitalizado con COVID-19 grave. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
 24. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. Un ensayo de Lopinavir-Ritonavir en adultos hospitalizado con COVID-19 grave. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
 25. Casadevall A., Pirofski L. La opción de suero convaleciente para contener COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130 [[artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[GoogleScholar](#)]
 26. Cawte A.D., Unrau P.J., Rueda D.S. Imágenes de células vivas de moléculas de ARN únicas con matrices fluorogénicas Mango II. *Nat Commun.* 2020;11:1–11. doi: 10.1038/s41467-020-14932-7. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
 27. CDC Coronavirus disease 2019 (COVID-19): información para laboratorios: 2019-nCoV. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/index.html> Consultado el 30 de marzo de 2020.
 28. Wadsworth Center New York SARS-CoV-2 panel de diagnóstico de transcriptasa inversa en tiempo real (RT)-PCR. 2020. https://health.ny.gov/health_care/medicaid/program/update/2020/2020-03-10_covid-19.htm Consultado el 30 de marzo de 2020.
 29. Xpert® Xpress SARS-CoV-2 ha recibido la Autorización de Uso de Emergencia de la FDA. Cefeida. 2020. <https://www.cepheid.com/> Consultado el 30 de marzo de 2020.
 30. Chan J.F.-W., Yuan S., Kok K.-H., a KK-W, Chu H., Yang J. Un grupo familiar de neumonía asociado con el Coronavirus Novel 2019 que indica la transmisión de persona a persona: un estudio de un grupo familiar. *Lanceta.* 2020;395:514–523. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[GoogleScholar](#)]
 31. Chan J.F.-W., Kok K.-H., Zhu Z., Chu H., To KK-W, Yuan S. Caracterización genómica de la novela de 2019 coronavirus patógeno humano aislado de un paciente con neumonía atípica después de visitar Wuhan. *Infecto de microbios emerg.* 2020;9:221–236. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[GoogleScholar](#)]
 32. Channappanavar R., Perlman S. Infecciones patógenas del coronavirus humano: causas y consecuencias de la tormenta de citoquinas y la inmunopatología. *Primavera.* 2017:529–539. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[GoogleScholar](#)]
 33. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K. Disregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses causen neumonía letal en ratones infectados por SARS-CoV. *Microbe*

- host de celda. 2016;19:181–193. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
34. Chávez-MacGregor M., Clarke C.A., Lichtensztajn D.Y., Giordano S.H. Retrasaron el inicio de la quimioterapia adyuvante entre los pacientes con cáncer de mama. JAMA Oncol. 2016;2:322–329. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3856. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
35. Chen W.-H., Du L., Chag S.M., Ma C., Tricoche N., Tao X. Proteína recombinante expresada por levaduras del dominio de unión a receptores en pico de proteína SARS-CoV con formas deglycosiladas como candidato a la vacuna SARS. Vacunas Hum Immunother. 2014;10:648–658. doi: 10.4161/hv.27464. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
36. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por Coronavirus Novel en Wuhan, China: un estudio descriptivo. Lanceta. 2020;395:507–513. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
37. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por Coronavirus Novel en Wuhan, China: un estudio descriptivo. Lanceta. 2020;395:507–513. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
38. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. Características clínicas y potencial de transmisión vertical intrauterina de la infección por COVID-19 en nueve mujeres embarazadas: una revisión retrospectiva de los registros médicos. Lanceta. 2020;395:809–815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
39. Chen Z., Hu J., Zhang Z., Jiang S., Han S., Yan D. Eficacia de la hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19: resultados de un ensayo clínico aleatorizado. Preprint. Epidemiología. 2020 doi: 10.1101/2020.03.22.20040758. [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
40. Cheng KK, Lam TH, Leung CC. Llevar máscaras faciales en la comunidad durante la pandemia COVID-19: altruismo y solidaridad. Lancet 2020;0. doi:10.1016/S0140-6736(20)30918-1. [[Artículo libre de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
41. Cheung J.C.-H., Ho L.T., Cheng J.V., Cham E.Y.K., Lam K.N. Seguridad del personal durante la gestión de las vías respiratorias de emergencia para COVID-19 en Hong Kong. Lancet Respir Med. 2020;8:e19. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
42. China C.D.C. Imprimaciones y sondas específicas para la detección 2019 Novel Coronavirus. Nuevos imprimadores y sondas para la detección de coronavirus nuevos en coronavirus. 2020. http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html Consultado el 30 de marzo de 2020.
43. Un ensayo controlado multicéntrico y aleatorizado para la eficacia y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de la nueva neumonía por coronavirus (COVID-19) Registro de ensayos clínicos chinos. 2020

- <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409> Consultado el 26 de marzo de 2020. [Google Scholar]
44. Chu D.K., Kim L.H.-Y., Young P.J., Zamiri N., Almenawer S.A., Jaeschke R. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): una revisión sistemática y metanálisis. Lanceta. 2018;391:1693–1705. [PubMed] [Google Scholar]
 45. Cohen J. Kupferschmidt Feb. 11 K, 2020, Pm 5:15. Los laboratorios luchan para detectar infecciones ocultas por coronavirus. | de la ciencia Aaas. 2020 <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/labs-scramble-spot-hidden-coronavirus-infections> Consultado el 30 de marzo de 2020. [Google Scholar]
 46. El Comisionado O de la Primera vacuna aprobada por la FDA para la prevención de la enfermedad por el virus del Ebola, marcando un hito crítico en la preparación y respuesta de la salud pública. Fda. 2020 <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-ebola-virus-disease-marking-critical-milestone-public-health> Consultado el 26 de marzo de 2020. [Google Scholar]
 47. Corman V., Müller M., Costabel U., Timm J., Binger T., Meyer B. Ensayos para confirmación de laboratorio de nuevas infecciones por coronavirus humanos (hCoV-EMC). Asegurando Eur. 2012;17 [PubMed] [Google Scholar]
 48. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu D.K. Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) por RT-PCR en tiempo real. Asegurando Eur. 2020;25 doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045. [Artículo gratuito de PMC][PubMed][CrossRef][Google Scholar]
 49. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu D.K. Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) por RT-PCR en tiempo real. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2020;25:1–8. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [Google Scholar]
 50. Coronavirus en California COVID-19 Pruebas. Salud del carbono. 2020. <https://carbonhealth.com/coronavirus#learn> Consultado el 30 de marzo de 2020.
 51. Coronavirus Update Hologic molecular test recibe la Autorización de Uso de Emergencia de la FDA. Hologic. 2020 <https://www.hologic.com/coronavirus-test> Consultado el 30 de marzo de 2020. [Google Scholar]
 52. Corporation L. Opciones de prueba flexibles para coronavirus SARS-CoV-2. <http://info.luminexcorp.com/covid19>
 53. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah N.G., Decroly E. La glicoproteína de espiga del nuevo coronavirus 2019-nCoV contiene un sitio de escote similar a furin ausente en CoV del mismo clado. Antivir Res. 2020;176:104742. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [Google Scholar]
 54. COVID-19 Prueba DiaSorin Molecular DiaSorin Molecular. 2020. <http://molecular.diasorin.com/us/> Consultado el 30 de marzo de 2020.
 55. Cox N. Estacionalidad de la gripe: tiempo y formulación de vacunas. Bull World Health Organ. 2014;92:311. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [Google Scholar]
 56. Dandekar A.A., Perlman S. Inmunopathogénesis de infecciones por coronavirus: implicaciones para el SRAS. Nat Rev Immunol. 2005;5:917–927. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [Google Scholar]

57. de Wilde A.H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J. Temas Actuales en Microbiología e Inmunología. Springer Verlag; En: 2018. Factores del host en la replicación del coronavirus; págs. 1–42. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS y MERS: perspectivas recientes sobre los coronavirus emergentes. Nat Rev Microbiol. 2016;14:523. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Departamento de Ciencias Médicas, Ministerio de Salud Pública, Tailandia Protocolo RT-PCR para la detección de 2019-nCoV. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/conventional-rt-pcr-followed-by-sequencing-for-detection-of-ncov-rirl-nat-inst-health-t.pdf?sfvrsn=42271c6d_4
60. Diagnóstico SureScreen. COVID-19 Cassette de prueba rápida coronavirus. 2020. <https://www.surescreen.com/products/covid-19-coronavirus-rapid-test-cassette> Consultado el 30 de marzo de 2020.
61. Diebold S.S. Reconocimiento del ARN de una sola cadena viral por receptores similares a los peajes. 2008;60:813–823. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Dong E., Du H., Gardner L. Un panel interactivo basado en la web para realizar un seguimiento de COVID-19 en tiempo real. Lancet Infect Dis. 2020;20:533. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. Características epidemiológicas de 2143 pacientes pediátricos con enfermedad de coronavirus 2019 en China. Pediatría. 2020;145(6):1–15. [[Google Scholar](#)]
64. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N. Una nueva carboxéptica relacionada con la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) convierte la angiotensina I en angiotensina 1-9. 2000;87 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Dosseh A., Ndiaye K., Spiegel A., Sagna M., Mathiot C. Encuesta epidemiológica y virológica de la gripe en Dakar, Senegal: 1996-1998. Am J Trop Med Hyg. 2000;62:639–643. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Dowell S.F. Variación estacional en la susceptibilidad del huésped y ciclos de ciertas enfermedades infecciosas. Emerg Infect Dis. 2001;7:369–374. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Drosten C., G-nther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.-R., Becker S. Identificación de un Coronavirus Novedoso en pacientes con síndrome respiratorio agudo grave. N Engl J Med. 2003;348:1967–1976. doi: 10.1056/NEJMoa030747. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Du L., Zhao G., He Y., Guo Y., Zheng B.-J., Jiang S. El dominio de unión al receptor de la proteína de pico SARS-CoV induce inmunidad protectora a largo plazo en un modelo animal. Vacuna. 2007;25:2832–2838. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.10.031. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
69. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.-J., Jiang S. La proteína de pico del SARS-CoV, una diana para el desarrollo terapéutico y vacunado. Nat Rev Microbiol. 2009;7:226–236. doi: 10.1038/nrmicro2090. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]

70. Duan S.-M., Zhao X.-S., Wen R.-F., Huang J.-J., Pi G.-H., Zhang S.-X. Estabilidad del coronavirus del SRAS en muestras humanas y medio ambiente y su sensibilidad al calentamiento y a la irradiación UV. *Biomed Environ Sci* BES. 2003;16:246–255. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
71. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu J. Eficacia de la terapia plasmática convaleciente en pacientes con COVID-19 graves. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117:9490–9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
72. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu J. Eficacia de la terapia plasmática convaleciente en pacientes con COVID-19 graves. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117:9490–9496. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
73. Eccles R. Una explicación de la estacionalidad de las infecciones virales agudas del tracto respiratorio superior. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2002;122:183–191. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
74. Elba S., Buckland-Merrett G. Datos, enfermedades y diplomacia: La contribución innovadora de GISAID a la salud mundial. *Global Chall*. 2017;1(1):33–46. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
75. Favre G., Pomar L., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30157-2. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
76. Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Uso racional de mascarillas en la pandemia COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020a;0. doi:10.1016/S2213-2600(20)30134-X. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
77. Feng S., Shen C., Xia N., Song W., Fan M., Cowling B.J. Uso racional de máscaras faciales en la pandemia COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:434–436. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30134-X. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
78. Ferguson N.M., Laydon D., Nedjati-Gilani G., Imai N., Ainslie K., Baguelin M. 2020. Impacto de las intervenciones no farmacéuticas para reducir la mortalidad y la demanda sanitaria de COVID- 19; página 20. [[Google Scholar](#)]
79. Fielding-Singh V., Matthay M.A., Calfee C.S. Más allá de la ventilación de bajo volumen de marea: tratamiento adjunto para la insuficiencia respiratoria grave en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Crit Care Med*. 2018;46:1820–1831. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
80. Encuentre la canalización de diagnóstico SARS-CoV-2. <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>
81. Finkelman B.S., Viboud C., Koelle K., Ferrari M., Bharti N., Grenfell B. Patrones globales en actividad estacional de la gripe A/H3N2, A/H1N1, y B de 1997 a 2005: coexistencia viral y gradientes latitudinales. *PLoS Uno*. 2007;2 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
82. Ford N., Vitoria M., Rangaraj A., Norris S.L., Calmy A., Doherty M. Revisión sistemática de la eficacia y seguridad de los medicamentos antirretrovirales contra SARS, MERS o COVID-19: evaluación inicial. *J Int AIDS Soc*. 2020;23 doi: 10.1002/jia2.25489. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]

83. Forrest A.R.R., Kawaji H., Rehli M., Baillie J.K., MJL De Hoon, Haberle V. Un atlas de expresión de mamíferos a nivel de promotor. *Naturaleza*. 2014;507:462–470. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
84. Fuhai M., Haitao H., Yantao T. Estrategia de tratamiento quirúrgico para neoplasias malignas del sistema digestivo durante el brote de nueva neumonía por coronavirus. *Chin J Oncol*. 2020;42:E001. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20200223-00117. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
85. Gamper G., Havel C., Arrich J., Losert H., Pace N.L., M'Ilner M. Vasopressors para choque hipotensor. 2016;2 [artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
86. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. Utilidad diagnóstica de determinaciones de datos de laboratorio clínico para pacientes con el COVID-19 grave. *J Med Virol*. 2020:0–1. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
87. Gautret P., Lagier J.-C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M. Hydroxychloroquine y azitromicina como tratamiento de COVID-19: resultados de un ensayo clínico no aleatorio de etiqueta abierta. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
88. Geleris J., Sun Y., Platt J., Zucker J., Baldwin M., Hripcsak G. Estudio observacional de hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados con COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;0:null. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
89. GenMark recibe la autorización de uso de emergencia de F.D.A. para su prueba de emergencia ePlex® SARS-CoV-2. GenMark Diagnostics, Inc. <http://ir.genmarkdx.com/news-releases/news-release-details/genmark-receives-fda-emergency-use-authorization-its-eplexr-sars>
90. Diagnóstico de Ipsum La prueba coronavirus obtiene la autorización de uso de emergencia de la FDA | GenomeWeb. <https://www.genomeweb.com/molecular-diagnostics/ipsum-diagnostics-coronavirus-test-gets-fda-emergency-use-authorization>
91. La prueba COVID-19 de Mesa Biotech recibe la Autorización de Uso de Emergencia de la FDA | GenomeWeb. <https://www.genomeweb.com/regulatory-news-fda-approvals/mesa-biotech-covid-19-test-receives-fda-emergency-use-authorization>
92. Ginsberg L.E. "Si está clínicamente indicado:" ¿Es? *Radiología*. 2010;254:324–325. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
93. Giri R., Bhardwaj T., Shegane M., Gehi B.R., Kumar P., Gadhave K. Cuando la oscuridad se convierte en un rayo de luz en los tiempos oscuros: entender el COVID-19 a través del análisis comparativo de los proteomas oscuros de SARS-CoV-2, SARS humano y coronavirus similares al SARS de murciélagos. *bioRxiv*. 2020 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
94. Gonzalez J.M., Shelton J.W., Diaz-Vallejo M., Rodriguez-Castellanos V.E., Zuluaga J.D.H., Chamorro D.F. Ensayos inmunológicos para SARS-CoV-2: análisis de pruebas comerciales disponibles para medir antígenos y anticuerpos. *medRxiv*. 2020 doi:

- 10.1101/2020.04.10.20061150. 2020.04.10.20061150. [[CrossRef](#)]
[[Google Scholar](#)]
95. Gorbalenya A.E. Coronavirus grave relacionado con el síndrome respiratorio agudo – la especie y sus virus, una declaración del Grupo de Estudio del Coronavirus. bioRxiv. 2020 2020.02.07.937862. [[Google Scholar](#)]
96. Gralinski L.E., Menachery V.D. Retorno del coronavirus: 2019-nCoV. Virus. 2020;12:135. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Grifoni A., Sidney J., Zhang Y., Scheuermann R.H., Peters B., Sette A. Una homología de secuencia y un enfoque bioinformático pueden predecir objetivos candidatos para las respuestas inmunitarias al SARS-CoV-2. Microbe host de celda. 2020 doi: 10.1016/j.chom.2020.03.002. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
98. Gu H., Xie Z., Li T., Zhang S., Lai C., Zhu P. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibe la lesión pulmonar inducida por el virus respiratorio sincitial. Rep. 2016;6:1–10. doi: 10.1038/srep19840. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
99. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X. Características clínicas de la enfermedad de coronavirus 2019 en China. N Engl J Med. 2020:1–13. [[Google Scholar](#)]
100. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X. Características clínicas de la enfermedad de coronavirus 2019 en China. N Engl J Med. 2020;19:1–2. [[Google Scholar](#)]
101. Hajeer A.H., Balkhy H., Johani S., Yousef M.Z., Arabi Y. Asociación de antígenos de leucocitos humanos clase II alelos con infección grave por síndrome respiratorio de Oriente Medio-coronavirus. Ann Thorac Med. 2016;11:211. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Halstead S.B. Vacuna con licencia contra el dengue: enigma de salud pública y desafío científico. Am J Trop Med Hyg. 2016;95:741–745. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Halstead S.B. Eficacia de la vacuna contra el dengue: no es un juego de suma cero. J Infect Dis. 2016;214:2014. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Halstead S.B. Crítica a la recomendación de la Organización Mundial de la Salud de una vacuna contra el dengue. J Infect Dis. 2016;214:1793–1795. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. He X., Lau E.H., Wu P., Deng X., Wang J., Hao X. Dinámica temporal en el derramamiento viral y transmisibilidad de COVID-19. Nat Med. 2020:1–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Helming L., B-se J., Ehrchen J., Schiebe S., Frahm T., Geffers R. 1,25-dihydroxyvitamin D3 es un potente supresor de la activación de macrófagos mediados por el interferón γ. Sangre. 2005;106:4351–4358. [[PubMed](#)]
[[Google Scholar](#)]
107. Ho M.-S., Chen W.-J., Chen H.-Y., Lin S.-F., Wang M.-C., Di J. Neutralizar la respuesta de anticuerpos y la gravedad del SRAS. Emerg Infect Dis. 2005;11:1730–1737. doi: 10.3201/eid1111.040659. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
108. La entrada de células hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kr'ger N., Herrler T., Erichsen S. SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y

- está bloqueada por un inhibidor de la proteasa clínicamente probado. celda. 2020;181:1–10. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. La entrada de células Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., M.A., Drosten C., P. S. SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueada por un artículo de inhibidor de la proteasa clínicamente probado SARS-CoV-2 que depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueado por un inhibidor de la proteasa clínicamente probado. celda. 2020;181:1–10. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 110. Detección de la Universidad de Hong Kong de 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) en casos humanos sospechosos por RT-PCR. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/peiris-protocol-16-1-20.pdf?sfvrsn=af1aac73_4
 111. El farmacéutico Hopkins J.S. Takeda está trabajando en el medicamento coronavirus. Wall Street J. 2020 <https://www.wsj.com/articles/drugmaker-takeda-is-working-on-coronavirus-drug-11583301660> Consultado el 26 de marzo de 2020. [[Google Scholar](#)]
 112. QIAGEN lanza el kit de prueba QIAstat-Dx para la detección del coronavirus SARS-CoV-2 en Europa siguiendo el marcado CE. https://corporate.qiagen.com/newsroom/press-releases/2020/20200318_qiastat_covid19_ce-ivd
 113. FDA OKs Cellex's prueba basada en anticuerpos para COVID-19 – MedCity News. <https://medcitynews.com/2020/04/fda-oks-cellexs-antibody-based-test-for-covid-19/>
 114. COVID-19 : genesig. <https://www.genesig.com/products/10039-coronavirus-covid-19-ce-ivd>
 115. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades Panel RT-PCR en tiempo real para detección 2019-Novel Coronavirus. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/uscdcr-rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf?sfvrsn=3aa07934_2
 116. "Pasaportes de inmunidad" en el contexto del COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>
 117. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Características clínicas de pacientes infectados con 2019 Novel Coronavirus en Wuhan, China. Lanceta. 2020;395:497–506. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 118. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Características clínicas de pacientes infectados con 2019 Novel Coronavirus en Wuhan. China el Lancet. 2020;395:497–506. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 119. Hui D.S., Chow B.K., Lo T., Tsang O.T.Y., Ko F.W., Ng S.S. Exhalado dispersión de aire durante la terapia con cánula nasal de alto flujo frente a CPAP a través de diferentes máscaras. Eur Respir J. 2019;53 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 120. Plataforma IDbyDNA Explify. 2020. <https://www.idbydna.com/explify-platform/> Consultado el 30 de marzo de 2020.

121. Reactivos del coronavirus IDT 2019-nCoV – ensayos y genes qPCR. 2020. <https://www.idtdna.com/pages/landing/coronavirus-research-reagents#media> Consultado el 30 de marzo de 2020.
122. Institut Pasteur, Protocolo de París: ensayos RT-PCR en tiempo real para la detección de SARS-CoV-2. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2
123. Jaume M., Yip M.S., Cheung C.Y., Leung H.L., Li P.H., Kien F. Los anticuerpos de pico coronavirus del síndrome respiratorio agudo anti-grave desencadenan la infección de las células inmunitarias humanas a través de una vía de fcer de proteasa independiente del pH y la cisteína. J Virol. 2011;85:10582–10597. doi: 10.1128/JVI.00671-11. [Artículo gratuito de PMC][PubMed][CrossRef][GoogleScholar]
124. Jazieh A.-R., Al Hadab A., Al Olayan A., Al Hejazi A., Al Safi F., Al Qarni A. Managing oncology services during a major coronavirus outbreak: lessons from the Saudi Arabia experience. JCO Glob Oncol. 2020:518–524. doi: 10.1200/GO.20.00063. [Artículo gratuito de PMC][PubMed][CrossRef][GoogleScholar]
125. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S., Cheng H., Deng T., Fan Y.P. Una pauta de asesoramiento rápido para el diagnóstico y tratamiento de 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) neumonía infectada (versión estándar) Mil Med Res. 2020;7:1–23. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
126. Keicho N., Itoyama S., Kashiwase K., Phi N.C., Long H.T., Van Ban V. Asociación de alelos humanos de antígeno leucocitos clase II con síndrome respiratorio agudo grave en la población vietnamita. Hum Immunol. 2009;70:527–531. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
127. Kell A.M., Gale M., Jr. RIG-I en reconocimiento de virus de ARN. Virología. 2015;479:110–121. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
128. Kelly-Cirino C., Mazzola L.T., Chua A., Oxenford C.J., Kerkhove M.D.V. Una hoja de ruta actualizada para la investigación y el desarrollo de productos del MERS-CoV: centrarse en el diagnóstico. BMJ Glob Health. 2019;4(Suppl. 2):e001105. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001105. [Artículo gratuito de PMC][PubMed][CrossRef][GoogleScholar]
129. Kindler E., Thiel V., Weber F. Avances en la investigación de virus. Elsevier; En: 2016. Interacción de los coronavirus del SRAS y mers con la respuesta antiviral al interferón; págs. 219–243. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
130. Kirchdoerfer R.N., Cottrell C.A., Wang N., Pallesen J., Yassine H.M., Turner H.L. Estructura de pre-fusión de una proteína de espiga de coronavirus humano. Naturaleza. 2016;531:118–121. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
131. Knoop K., Kikkert M., Van Den Worm S.H.E., Zevenhoven-Dobbe J.C., Van Der Meer Y., Koster A.J. LA replicación SARS-coronavirus está respaldada por una red reticulovesicular de retículo endoplasmático

- modificado. 2008;6:1957–1974. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)]
[[GoogleScholar](#)]
132. Kontou PI, Braliou GG, Dimou NL, Nikolopoulos G, Bagos PG. Pruebas de anticuerpos en la detección de la infección SARS-CoV-2: un metanálisis. medRxiv. 2020;:2020.04.22.20074914. doi:10.1101/2020.04.22.20074914. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)]
133. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. Un papel crucial de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la lesión pulmonar inducida por coronavirus del SARS. Nat Med. 2005;11:875–879. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
134. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) | Labcorp. <https://www.labcorp.com/coronavirus-disease-covid-19>
135. Lamontagne F., Richards-Belle A., Thomas K., Harrison D.A., Sadique M.Z., Grieve R.D. Efecto de la reducción de la exposición a vasopresores en la mortalidad de 90 días en pacientes mayores en estado crítico con hipotensión vasodilatatoria: un ensayo clínico aleatorizado. Jama. 2020;323(10):938–949. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
136. Lassaunière R., Frische A., Harboe Z.B., Nielsen A.C., Fomsgaard A., Krogfelt K.A. Evaluación de nueve inmunoensayos comerciales SARS-CoV-2. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.09.20056325. 2020.04.09.20056325. [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
137. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R. El período de incubación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) a partir de casos confirmados públicamente: estimación y aplicación. Ann Intern Med. 2019;2020 [[artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
138. LD C.H.E.N. Jun, LD C.H.E.N. Jun. Un estudio piloto de hidroxiclороquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19 moderado. J Zhejiang Univ (Med Sci) 2020;49:215–219. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
139. Lee P.-I., Hu Y.-L., Chen P.-Y., Huang Y.-C., Hsueh P.-R. ¿Los niños son menos susceptibles a COVID-19? J Microbiol Immunol Infect. 2020;53(3):371–372. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
140. Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J., Butler A.R., Alderson P., Smith A.F. Colloids versus crystalloids para la reanimación fluida en personas gravemente enfermas. 2018;8 [artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
141. 2019-nCoV kits de sonda y imprimación calificados por CDC para SARS-CoV-2. TECNOLOGÍAs de biobús LGC. <https://www.biosearchtech.com/products/pcr-kits-and-reagents/pathogen-detection/2019-ncov-cdc-probe-and-primer-kit-for-sars-cov-2>
142. Li W., Moore M.J., Vasllieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A. Angiotensin-converting enzyme 2 es un receptor funcional para el coronavirus SARS. Naturaleza. 2003;426:450–454. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]

143. Li G., Chen X., Xu A. Perfil de anticuerpos específicos contra el coronavirus asociado al SRAS. *N Engl J Med.* 2003;349:508–509. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
144. Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S. Desarrollo y aplicación clínica de una prueba rápida de anticuerpos combinados IgM-IgG para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020 doi: 10.1002/jmv.25727. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
145. Liang H., Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:439–442. doi: 10.1111/aogs.13836. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
146. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. Pacientes de cáncer en la infección por SARS-CoV-2: un análisis nacional en China. *Lancet Oncol.* 2020;21:335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
147. Lim Y., Ng Y., Tam J., Liu D. Coronavirus humanos: una revisión de las interacciones virus-huésped. *Enfermedades.* 2016;4:26. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
148. Liu W., Fontanet A., Zhang P.-H., Zhan L., Xin Z.-T., Baril L. Estudio prospectivo de dos años de la respuesta inmune humoral de pacientes con síndrome respiratorio agudo grave. *J Infect Dis.* 2006;193:792–795. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
149. Liu L., Wei Q., Alvarez X., Wang H., Du Y., Zhu H. Células epiteliales que recubren los conductos de la glándula salival son células diana tempranas de infección coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave en las vías respiratorias superiores de los macacos rhesus. *J Virol.* 2011;85:4025–4030. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
150. Liu C., Zhou Q., Li Y., Garner L.V., Watkins S.P., Carter L.J. Investigación y desarrollo de agentes terapéuticos y vacunas para COVID-19 y enfermedades relacionadas con el coronavirus humano. *ACS Cent Sci.* 2020;6:315–331. doi: 10.1021/acscentsci.0c00272. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
151. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. La IgG anti-pico causa una lesión pulmonar aguda grave al sesgar las respuestas de los macrófagos durante la infección aguda por SARS-CoV. *JCI Insight.* 4. doi:10.1172/jci.insight.123158. [[Artículo libre de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
152. Lofgren E., Fefferman N.H., Naumov Y.N., Gorski J., Naumova E.N. Influenza seasonality: causas subyacentes y teorías de modelado. *J Virol.* 2007;81:5429 LP. 5436. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
153. Loh N.-H.W., Tan Y., Taculod J., Gorospe B., Teope A.S., Somani J. El impacto de la cánula nasal de alto flujo (HFNC) en la distancia de tos: implicaciones en su uso durante el nuevo brote de la enfermedad del coronavirus. *Can J Anesth Can Anesth.* 2020 doi: 10.1007/s12630-020-01634-3. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]

154. Lorusso A., Calistri P., Petrini A., Savini G., Decaro N. Novel coronavirus (SARS-CoV-2): una perspectiva veterinaria. *Vet Ital.* 2020;56(1):5–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Lowen A., Steel J. Roles de humedad y temperatura en la configuración de la estacionalidad de la gripe. *J Virol.* 2014;88:7692–7695. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. Caracterización genómica y epidemiología del Coronavirus Novel 2019: implicaciones para el origen del virus y la unión a receptores. *Lanceta.* 2020;395:565–574. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
157. M B., D D., K L., S A., A W., M F. Una vacuna contra el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de doble inactivación proporciona una protección incompleta en ratones e induce un aumento de la respuesta pulmonar proinflamatoria eosinofílica al impugnar. *J Virol.* 2011;85:12201–12215. doi: 10.1128/JVI.06048-11. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
158. Ma D.Y., Suthar M.S. Mecanismos de evasión inmune innata en virus de ARN ree emergientes. *Curr Opin Virol.* 2015;12:26–37. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Mahallawi W.H., Khabour OF, Zhang Q., Makhdoum H.M., Suliman B.A. MERS-CoV infección en humanos se asocia con un perfil proinflamatorio de citoquinas Th1 y Th17. *Citoquinas.* 2018;104:8–13. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K., Cleary P., Khaw F.-M., Lim W.S. La eficacia del plasma convaleciente y la inmunoglobulina hiperinmune para el tratamiento de infecciones respiratorias agudas graves de etiología viral: una revisión sistemática y metanálisis exploratorio. *J Infect Dis.* 2015;211:80–90. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Martínez-Vega R.A., Carrasquilla G., Luna E., Ramos-Castañeda J. ADE y vacunación contra el dengue. *Vacuna.* 2017;35:3910–3912. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Maruggi G., Zhang C., Li J., Ulmer J.B., Yu D. mRNA como tecnología transformadora para el desarrollo de vacunas para el control de enfermedades infecciosas. *Mol Ther.* 2019;27:757–772. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.01.020. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
163. Matthay M.A., Aldrich J.M., Gotts J.E. Tratamiento para el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave de COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):433–434. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Asociación Médica A COVID-19. *Jama.* 2019:2019. [[Google Scholar](#)]
165. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consideren los síndromes de tormenta de citoquinas e inmunosupresión. *Lanceta.* 2020;395(10229):1033–1034. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Mendelson M. ¿Podrían los programas de vacunación contra la gripe y el neumococo mejorados ayudar a limitar el daño potencial del SARS-CoV-2 a los frágiles sistemas de salud de los países del hemisferio sur este invierno? *Int J*

- Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2020;94:32–33. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
167. M.H., Granholm A., Junttila E., Haney M., Oscarsson-Tibblin A., Haavind A. Guía de práctica clínica escandinava SSAI sobre la elección del agente inotrópico para pacientes con insuficiencia circulatoria aguda. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62:420–450. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 168. Moura F., Perdigao A., Siqueira M. Estacionalidad de la gripe en los trópicos: un patrón distinto en el noreste de Brasil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81:180–183. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 169. Moussa Saleh, James Gabriels, David Chang, so Kim Beom, Amtul Mansoor, Eitezaz Mahmood. El efecto de la cloroquina, la hidroxicloroquina y la azitromicina en el intervalo QT corregido en pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020:0. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008662. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
 170. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus en el embarazo y el parto: revisión rápida. *Ultrasonido Obstet Gynecol*. n/a n/a. doi:10.1002/uog.22014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
 171. Munshi L., Del Sorbo L., Adhikari N.K.J., Hodgson C.L., Wunsch H., Meade M.O. Posición propensa para el síndrome de dificultad respiratoria aguda. una revisión sistemática y metanálisis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_4):S280. 8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 172. Murthy S., Gomersall C.D., Fowler R.A. Cuidado para pacientes en estado crítico con COVID-19. *Jama*. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.3633. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 173. Myhrvold C., Freije C.A., Gootenberg J.S., Abudayyeh O.O., Metsky H.C., Durbin A.F. Diagnóstico viral desplegable usando CRISPR-Cas13. *Ciencia*. 2018;360:444–448. doi: 10.1126/science.aas8836. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
 174. Nelemans T., Kikkert M. Evasión inmune innata viral y la patogénesis de las infecciones emergentes por el virus del ARN. *Virus*. 2019;11:961. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 175. Neuman B.W., Kiss G., Kunding A.H., Bhella D., Baksh M.F., Connelly S. Un análisis estructural de la proteína M en el ensamblaje y morfología del coronavirus. *J Struct Biol*. 2011;174:11–22. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 176. NeuMoDx Secures F.D.A. Autorización de uso de emergencia para la prueba de coronavirus. 2020. [Hospimedica.comhttps://www.hospimedica.com/covid-19/articles/294781507/neumodx-secures-fda-emergency-use-authorization-for-coronavirus-test.html](https://www.hospimedica.com/covid-19/articles/294781507/neumodx-secures-fda-emergency-use-authorization-for-coronavirus-test.html) Consultado el 3 de abril de 2020.
 177. Ng O.-W., Chia A., Tan A.T., Jadi R.S., Leong H.N., Bertoletti A. Las respuestas de células T de memoria dirigidas al coronavirus del SRAS persisten hasta 11 años después de la infección. *Vacuna*. 2016;34:2008–2014. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.063. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]

178. Nicolaides C., Avraam D., Cueto-Felgueroso L., González M.C., Juanes R. Estrategias de mitigación de la higiene manual contra la propagación de enfermedades globales a través de la red de transporte aéreo. Análisis de riesgo 2019:risa.13438. doi: 10.1111/risa.13438. [PubMed] [CrossRef] [GoogleScholar]
179. NIH Qué hay de nuevo | Enfermedad de Coronavirus COVID-19. Pautas de tratamiento COVID-19. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> Consultado el 13 de mayo de 2020.
180. Notomi T., Okayama H., Masubuchi H., Yonekawa T., Watanabe K., Amino N. Loop-mediated amplificación isotérmica del ADN. 2000;28:e63. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
181. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad por Coronavirus (COVID-19) and HIV: Asuntos y Acciones Claves. OPS/OMS. 2020. <https://www.paho.org/es/documentos/enfermedad-por-coronavirus-covid-19-and-hiv-asuntos-acciones-claves>. Accessed 12 May 2020.
182. Ortiz-Prado E., Díaz A.M., Barreto A., Moyano C., Arcos V., Vasconez-Gonzalez E. Características epidemiológicas, sociodemográficas y clínicas de la fase inicial de la epidemia COVID-19 en Ecuador. medRxiv. 2020 [GoogleScholar]
183. Pang J., Wang M.X., Ang I.Y.H., Tan S.H.X., Lewis R.F., Chen J.I.-P. Posible diagnóstico rápido, vacunas y terapias para la novela Coronavirus 2019 (2019-nCoV): una revisión sistemática. J Clin Med. 2020;9:623. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
184. Papazian L., Aubron C., Brochard L., Chiche J.-D., Combes A., Dreyfuss D. Directrices formales: manejo del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Cuidados Intensivos Ann. 2019;9:69. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
185. Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. mRNA vaccines — una nueva era en la vacuna. Nat Rev Drug Discov. 2018;17:261–279. doi: 10.1038/nrd.2017.243. [Artículo gratuito de PMC][PubMed][CrossRef][GoogleScholar]
186. Park G.-S., Ku K., Baek S.-H., Kim S.J., Kim S.I., Kim B.-T. Desarrollo de ensayos de amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP) dirigidos a SARS-CoV-2. bioRxiv. 2020 [artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
187. Peiris J.S.M., Guan Y., Yuen K.Y. Síndrome respiratorio agudo grave. Medicina de la Naturaleza. 2004;10:S88–S97. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
188. Perera R.S., Ding X.C., Tully F., Oliver J., Bright N., Bell D. Desarrollo y rendimiento clínico de amplificación isotérmica mediada por bucle de alto rendimiento para la detección de malaria. PLoS Uno. 2017;12 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [GoogleScholar]
189. Nuevo kit de detección de ácido nucleico Coronavirus (2019-nCoV). PerkinElmer Genómica Aplicada. <https://perkinelmer-appliedgenomics.com/home/products/new-coronavirus-2019-ncov-nucleic-acid-detection-kit/>

190. Petrucci N., Iacovelli W. Ventilación con volúmenes de marea más bajos frente a los volúmenes de marea tradicionales en adultos por lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda. 2004 doi: 10.1002/14651858.CD003844.pub2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
191. Poon L.C., Yang H., Lee J.C., Copel J.A., Leung T.Y., Zhang Y. ISUOG Interim Guidance on 2019 Novel Coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasonido Obstet Gynecol.* 2020;149(3):273–286. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
192. Poston J.T., Patel B.K., Davis A.M. 2020. Manejo de Adultos Gravemente Enfermos con COVID-19; págs. 2–4. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
193. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. Disregulación de la respuesta inmune en pacientes con COVID-19 en Wuhan. *China China* Febr. 2020;17:2020. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
194. Quidel Lyra SARS-CoV-2 Ensayo. 2020. <https://www.quidel.com/molecular-diagnostics/lyra-sars-cov-2-assay> Consultado el 30 de marzo de 2020.
195. Rao B., Banerjee K. Vigilancia de la gripe en Pune, India, 1978-90. *Bull World Health Organ.* 1993;71:177–181. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
196. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednický J.A., Wen T.S., Jamieson D.J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) y embarazo: lo que los obstetras necesitan saber. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
197. Reiche E.M.V., Nunes S.O.V., Morimoto H.K. Stress, depresión, el sistema inmunitario y el cáncer. *Lancet Oncol.* 2004;5:617–625. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01597-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
198. Reichmuth A.M., Oberli M.A., Jaklenec A., Langer R., Blankschtein D. mRNA administración de la vacuna con nanopartículas lipídicas. *Ther Deliv.* 2016;7:319–334. doi: 10.4155/tde-2016-0006. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]
199. Remuzzi A, Remuzzi G. Importado de [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30627-9/fulltext?utm_campaign=tlcoronavirus20&utm_source=Twitter-twitter&utm_medium=social](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30627-9/fulltext?utm_campaign=tlcoronavirus20&utm_source=Twitter-twitter&utm_medium=social). *Lanceta.* 2020;2:10–3.
200. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A. Baricitinib como tratamiento potencial para la enfermedad respiratoria aguda 2019-nCoV. *Lanceta.* 2020;395:e30–e31. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
201. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. Presentando características, comorbilidades y resultados entre 5700 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el área de la ciudad de Nueva York. *Jama.* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.6775. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[GoogleScholar](#)]

202. Roche. cobas® diagnóstico de pruebas SARS-CoV-2. 2020.
<https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-sars-cov-2-test.html> Consultado el 30 de marzo de 2020.
203. Rosa S.G.V., Santos W.C. Ensayos clínicos sobre reposicionamiento de fármacos para tratamiento con COVID-19. *Reverendo Panam Salud Pública*. 2020;44:e40. doi: 10.26633/rpsp.2020.40. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
204. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J. Asociación de tratamiento con hidroxiclороquina o azitromicina con mortalidad en el hospital en pacientes con COVID-19 en el estado de Nueva York. *Jama*. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.8630. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
205. Rothan H.A., Byrareddy S.N. La epidemiología y la patogénesis del brote de la enfermedad coronavirus (COVID-19). *J Autoimmun*. 2020:102433. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
206. Rouse B.T., Sehrawat S. Inmunidad e inmunopatología a los virus: ¿qué decide el resultado? *Nat Rev Immunol*. 2010;10:514–526. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
207. Roussel M., Pontier D., Cohen J.-M., Lina B., Fouchet D. Cuantificando el papel del clima en la gripe estacional. *Salud Pública de BMC*. 2016;16:441. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
208. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Predictores clínicos de la mortalidad debido a COVID-19 basado en un análisis de datos de 150 pacientes de Wuhan, China. 2020;46:846–848. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
209. Sariol C.A., Nogueira M.L., Vasilakis N. Una historia de dos virus: ¿la inmunidad heteróloga del Flavivirus mejora la enfermedad de Zika? *Tendencias Microbiol*. 2018;26:186–190. doi: 10.1016/j.tim.2017.10.004. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
210. Savarino A., Boelaert J.R., Cassone A., Majori G., Cauda R. Efectos de la cloroquina en infecciones virales: un fármaco viejo contra las enfermedades actuales. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:722–727. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
211. Schoggins J.W., Rice C.M. Los genes estimulados por interferón y sus funciones efectora antivirales. *Curr Opin Virol*. 2011;1:519–525. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
212. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L., Zhao H., Dinarello C.A. Interleukin-1 receptor blockade se asocia con una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis con características del síndrome de activación de macrófagos: Ren analisis de un ensayo previo de Fase III. *Crit Care Med*. 2016;44:275. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
213. Shanker A. 2020. Los posibles orígenes del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. [[Google Scholar](#)]
214. Shen P., Fillatreau S., Thase M.E., Mahableshwarkar A.R., Dragheim M., Loft H. cr ip t ce pt e d us cr ip t Ac ce pt us. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2015;26:1–15. [[Google Scholar](#)]

215. Shen M., Zhou Y., Ye J., AL-maskri AAA, Kang Y, Zeng S, et al. Avances recientes y perspectivas de detección de ácido nucleico para coronavirus. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):97–101. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
216. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J. Tratamiento de 5 pacientes en estado crítico con COVID-19 con plasma convaleciente. *Jama.* 2020;323:1582. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Shenzhen Bioeasy Biotechnology Bioeasy Novel Coronavirus (2019-nCoV) kits de prueba. Biofácil. <http://en.bioeasy.com.tr/bioeasy-novel-coronavirus-2019-ncov-test-kits/>
218. Shu Y., McCauley J. GISAD: Iniciativa mundial sobre el intercambio de todos los datos de la gripe, desde la visión hasta la realidad. *Eurosurveillance.* 2017;43(2):155–170. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
219. Silversides J.A., Major E., Ferguson A.J., Mann E.E., McAuley D.F., Marshall J.C. Manejo o desresuscitación conservadora para pacientes con sepsis o síndrome de dificultad respiratoria aguda después de la fase de reanimación de la enfermedad crítica: una revisión sistemática y metanálisis. *Cuidados Intensivos Med.* 2017;43:155–170. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
220. Simbana-Rivera K., Gomez-Barreno L., Guerrero J., Simbana-Guaycha F., Fernandez R., Lopez-Cortes A. Análisis provisional de la enfermedad por coronavirus pandémico 2019 (COVID-19) y el virus SARS-CoV-2 en América Latina y el Caribe: morbilidad, mortalidad y tendencias de pruebas moleculares en la región. *medRxiv.* 2020 2020.04.25.20079863. [[Google Scholar](#)]
221. Soldati G., Demi M., Smargiassi A., Inchingolo R., Demi L. El papel de los artefactos pulmonares por ultrasonido en el diagnóstico de enfermedades respiratorias. *Experto Rev Respir Med.* 2019;13:163–172. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
222. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., Buonsenso D., Perrone T., Briganti D.F. ¿Hay algún papel para el ultrasonido pulmonar durante la pandemia COVID-19? *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2020;39(7):1459–1462. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
223. Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y. Del SRAS al MERS. Empujando coronavirus a los virus de Spotlight. 2019;11:59. doi: 10.3390/v11010059. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
224. Spiegel M., Pichlmair A., M'hilberger E., Haller O., Weber F. El efecto antiviral del interferón-beta contra el SARS-Coronavirus no está mediado por la proteína MxA. *J Clin Virol.* 2004;30:211–213. doi: 10.1016/j.jcv.2003.11.013. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
225. Tamerius J., Nelson M., Zhou S., Viboud C., Miller M., Alonso W. Global influenza seasonality: patrones de conciliación en regiones templadas y tropicales. *Perspecto de Salud environ.* 2011;119:439–445. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

226. Tamerius J., Shaman J., Alonso W., Bloom-Feshbach K., Uejio C., Comrie A. Predictores ambientales de epidemias de gripe estacional en climas templados y tropicales. *PLoS Pathog.* 2013;9 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
227. Tang F., Quan Y., Xin Z.-T., Wrammert J., Ma M.-J., Lv H. Falta de respuestas de células B de memoria periférica en pacientes recuperados con síndrome respiratorio agudo grave: un estudio de seguimiento de seis años. *J Immunol.* 2011;186:7264–7268. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
228. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. La trinidad de COVID-19: inmunidad, inflamación e intervención. *Nat Rev Immunol.* 2020:1–12. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
229. Tebas P., Roberts C.C., Muthumani K., Reuschel E.L., Kudchodkar S.B., Zaidi F.I. Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna contra el ADN del virus del Zika – informe preliminar. *N Engl J Med.* 2017 doi: 10.1056/NEJMoa1708120. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
230. Kit combinado Thermo Fisher Scientific TaqPath COVID-19 (Thermo Fisher Scientific, Inc.) 2020. <https://www.thermofisher.com/es/es/home/life-science/oligonucleotides-primers-probes-genes/applied-biosystems-custom-primers-probes.html> Consultado el 30 de marzo de 2020.
231. Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E. Amplitud de las respuestas inmunitarias concomitantes antes de la recuperación del paciente: un informe de caso de COVID-19 no grave. *Nat Med.* 2020:1–3. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
232. Tong Z.-D., Tang A., Li K.-F., Li P., Wang H.-L., Yi J.-P. Provincia de Zhejiang; China: 2020. Posible transmisión presintomática del SARS-CoV-2; p. 2020. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
233. van den Boom W., Hoy M., Sankaran J., Liu M., Chahed H., Feng M. La búsqueda de objetivos óptimos de saturación de oxígeno en pacientes en estado crítico: datos observacionales de grandes bases de datos de la UCI. *Pecho.* 2020;157:566–573. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
234. Viboud C., Bo-Ile P.-Y., Pakdaman K., Carrat F., Valleron A.-J., Flahault A. Influenza epidemics in the United States, France, and Australia, 1972–1997. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:32–39. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
235. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G. Chloroquine es un potente inhibidor de la infección y propagación del coronavirus del SARS. *Virology.* 2005;2:69. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
236. Paredes A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Estructura, función y antigenicidad de la glicoproteína sarnos-CoV-2. *celda.* 2020;181(2) [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
237. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Reconocimiento del receptor por coronavirus novedoso de Wuhan: Un análisis basado en estudios

- estructurales de una década de duración del SARS. J Virol. 2020;94(7) [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
238. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China JAMA 2020. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)]
 239. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con 2019 Novel Coronavirus-infecta pneumonia en Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc. 2020:1–9. [[Google Scholar](#)]
 240. Wang M., Wu Q., Xu W., Qiao B., Wang J., Zheng H. Diagnóstico clínico de 8274 muestras con coronavirus de 2019-Novel en Wuhan. medRxiv. 2020 [[Google Scholar](#)]
 241. Wang Y., Jiang W., He Q., Wang C., Wang B., Zhou P. Aplicación temprana, baja y a corto plazo del tratamiento con corticoesteroides en pacientes con neumonía GRAVE COVID-19: experiencia de un solo centro de Wuhan, China. medRxiv. 2020 2020.03.06.20032342. [[Google Scholar](#)]
 242. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir en adultos con COVID-19 grave: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico. Lancet 2020d;0. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9. [[Artículo libre de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
 243. Wax R.S., Christian M.D. Recomendaciones prácticas para cuidados críticos y equipos de anestesiología que a cuidan a pacientes con Novel Coronavirus (2019-nCoV). Can J Anaesth J Can Anesth. 2020;67:568–576. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 244. Wee S.-L. China intenta acelerar las pruebas de coronavirus; The New York Times: 2020. Como el Monte de las Muertes. <https://www.nytimes.com/2020/02/09/world/asia/china-coronavirus-tests.html> Consultado el 29 de marzo de 2020. [[Google Scholar](#)]
 245. Weiss S.R., Navas-Martin S. Patogénesis coronavirus y el patógeno emergente coronavirus grave del síndrome respiratorio agudo. Microbiol Mol Biol Rev. 2005;69:635–664. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 246. Whitman J.D., Hiatt J., Mowery C.T., Shy B.R., Yu R., Yamamoto T.N. Prueba de evaluación del rendimiento de los ensayos serológicos SARS-CoV-2. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.25.20074856. 2020.04.25.20074856. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 247. Orientación técnica de la OMS Enfermedad coronavirus (COVID-19): Pruebas de laboratorio para el coronavirus novedoso 2019 (2019-nCoV) en casos humanos sospechosos. 2020. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117> Consultado el 30 de marzo de 2020.
 248. Quién W. OMS-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng. 2020;:1–21.
 249. Oms Gestión clínica de la infección respiratoria aguda grave (SARI) cuando se sospecha de la enfermedad DE COVID-19: orientación provisional, 13 de marzo de 2020. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> Consultado el 29 de marzo de 2020.
 250. Gestión del agua, el saneamiento, la higiene y los residuos de la OMS para COVID-19. 2020. <https://www.who.int/publications-detail/water->

- [sanitation-hygiene-and-waste-management-for-covid-19](#) Consultado el 30 de marzo de 2020.
251. Asesoramiento de la OMS sobre el uso de máscaras en la comunidad, durante la atención domiciliar y en los entornos sanitarios en el contexto del brote de Novel Coronavirus (COVID-19). 2020.
[https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak) Consultado el 12 de mayo de 2020.
252. Actualización de la OMS sobre la gripe –
363. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/
253. Wong C., Lam C., Wu A., Ip W., Lee N., Chan I. Citoquinas inflamatorias de plasma y quimioquinas en síndrome respiratorio agudo grave. Clin Exp Immunol. 2004;136:95–103. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
254. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C. Embarazo y resultados perinatales de mujeres con síndrome respiratorio agudo grave. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:292–297. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
255. Wu Z., McGoogan J.M. Características e importantes lecciones del brote de la Enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19) en China: resumen de un informe de 72 314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades. Jama. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.2648. [PubMed] [CrossRef] [GoogleScholar]
256. Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X., Wang X., Niu P. Composición del genoma y divergencia del Coronavirus Novel (2019-nCoV) originario de China. Microbe host de celda. 2020;27:325–328. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
257. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y. Análisis de dianas terapéuticas para SARS-CoV-2 y descubrimiento de fármacos potenciales por métodos computacionales. Acta Pharm Sin B. 2020;10(5):766–788. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
258. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.-M., Wang W., Song Z.-G. Un nuevo coronavirus asociado con enfermedades respiratorias humanas en China. Naturaleza. 2020;579:265–269. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
259. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Factores de riesgo asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte en pacientes con neumonía por coronavirus 2019 en Wuhan, China. JAMA Interno Med. 2020:1–10. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
260. Xia W., Shao J., Guo Y., Peng X., Li Z., Hu D. Características clínicas y de TC en pacientes pediátricos con infección por COVID-19: diferentes puntos de adultos. Pediatr Pulmonol. 2020;55(5):1169–1174. [Artículo gratuito de PMC][PubMed] [GoogleScholar]
261. Xiao H., Tian H., Lin X., Gao L., Dai X., Zhang X. Influencia de las anomalías climáticas extremas y meteorológicas en brotes de gripe A (H1N1)

- Chin Sci Bull. 2013;58:741–749. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)]
[[Google Scholar](#)]
262. Xiao C., Li X., Liu S., Sang Y., Gao S.-J., Gao F. HIV-1 no contribuyeron al genoma 2019-nCoV. Infecto de microbios emerg. 2020;9:378–381. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
263. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X. Alta expresión del receptor ACE2 de 2019-nCoV en las células epiteliales de la mucosa oral. Int J Oral Sci. 2020;12 [[artículo gratuito DE PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
264. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) fuera de Wuhan, China: Serie de casos retrospectivos. El BMJ. 2020;368:1–7. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
265. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y. Características de la infección pediátrica SARS-CoV-2 y evidencia potencial de desprendimiento viral fecal persistente. Nat Med. 2020:1–4. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
266. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Base estructural para el reconocimiento del SARS-CoV-2 por ACE humano de longitud completa. Ciencia. 2020;367(6485):1444–1448. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
267. Yang H., Wang C. Novel coronavirus infection and pregnancy; Ultrasonido Obstet Ginecología: 2020. Poon L. [[artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
268. Yang Z., Werner H.C., Kong W., Leung K., Tragglia E., Lanzavecchia A. Evasión de la neutralización de anticuerpos en coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave emergente. Proc Natl Acad Sci. 2005;102:797–801. doi: 10.1073/pnas.0409065102. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
269. Yang Y., Lu Q., Liu M., Wang Y., Zhang A., Jalali N. Características epidemiológicas y clínicas del brote de Coronavirus novel 2019 en China. medRxiv. 2020 [[Google Scholar](#)]
270. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Curso clínico y resultados de pacientes en estado crítico con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China: un estudio observacional, retrospectivo y de un solo centro. Lancet Respir Med 2020b;0. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [[Artículo libre de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
271. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. Actividad antiviral in vitro y proyección del diseño de dosificación optimizado de hidroxiquina para el tratamiento del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) Clin Infect Dis. 2020 [[artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
272. Yasuda H., Nishimura T., Kamo T., Sanui M., Nango E., Abe T. Presión óptima de la meseta para pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda: un protocolo para una revisión sistemática y metanálisis con meta-regresión. BMJ Abierto. 2017;7 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

273. Yip M.S., Leung N.H.L., Cheung C.Y., Li P.H., Lee H.H.Y., Infección dependiente de Anticuerpos de los macrófagos humanos por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave. *Virol J.* 2014;11:82. doi: 10.1186/1743-422X-11-82. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
274. Yoneyama M., Fujita T. Reconocimiento de ARN y transducción de señal por receptores tipo RIG-I. *Inmunol Rev.* 2009;227:54–65. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
275. Yong C.Y., Ong H.K., Yeap S.K., Ho K.L., Tan W.S. Avances recientes en el desarrollo de la vacuna contra el síndrome respiratorio de Oriente Medio-coronavirus. *Microbiol frontal.* 2019;10 doi: 10.3389/fmicb.2019.01781. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
276. Yoshikawa T., Hill T., Li K., Peters C.J., Tseng C.-T.K. Las citoquinas epiteliales pulmonares inducidas por coronavirus graves (SARS) exacerbaban la patogénesis del SARS mediante la modulación de las funciones intrínsecas de los macrófagos derivados de monocitos y las células dendríticas. *J Virol.* 2009;83:3039–3048. doi: 10.1128/JVI.01792-08. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
277. Transmisión de Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C. SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer en un hospital de atención terciaria en Wuhan. *China JAMA Oncol.* 2020 doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0980. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
278. Yuan Y., Cao D., Zhang Y., Ma J., Qi J., Wang Q. Cryo-EM estructuras de MERS-CoV y SARS-CoV pico glicoproteínas revelan los dominios de enlace del receptor dinámico. *Nat Commun.* 2017;8:15092. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
279. Yueping L. Un estudio exploratorio aleatorizado controlado sobre la eficacia y seguridad de lopinavir/ritonavir o arbidol que trata a pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 leve/moderado (ELACOI) 2020;33 [[Google Scholar](#)]
280. Zeng Q.-L., Yu Z.-J., Gou J.-J., Li G.-M., Ma S.-H., Zhang G.-F. Efecto de la terapia plasmática convaleciente en el desprendimiento viral y la supervivencia en pacientes con COVID-19. *J Infect Dis.* 2020;jiaa228. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
281. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L. Estructura de cristal de SARS-CoV-2 proteasa principal proporciona una base para el diseño de inhibidores mejorados de la α -cetoamida. *Ciencia.* 2020:eabb3405. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
282. Zhang L., Jiang Y., Wei M., Cheng B., Zhou X., Li J. Análisis de los resultados del embarazo en mujeres embarazadas con COVID-19 en la provincia de Hubei. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020;55:E009. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
283. Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y. 2020. Respuestas de anticuerpos a SARS-CoV-2 en pacientes con Enfermedad de Coronavirus Novel 2019. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]

284. Zhao W., Zhong Z., Xie X., Yu Q., Liu J. Relación entre los hallazgos de TC torácica y las condiciones clínicas de la neumonía por la enfermedad por coronavirus (COVID-19): un estudio multicéntrico. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;1–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
285. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W. Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen murciélago. *Naturaleza.* 2020;579:270–273. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
286. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Curso clínico y factores de riesgo para la mortalidad de pacientes hospitalizados adultos con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lanceta.* 2020;395:1054–1062. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
287. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–733. [[Artículo gratuito de PMC](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]