



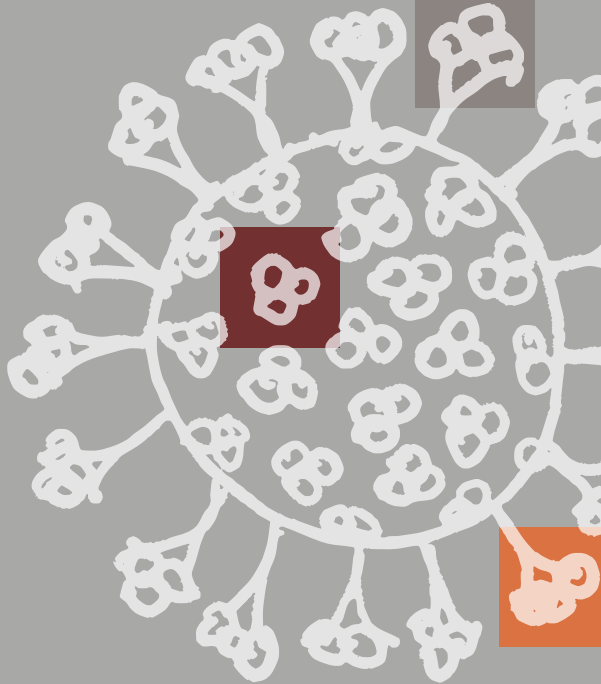
www.CovidReference.com

*Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann*

COVID REFERENCE

ESP | 2020.3

covidreference.com




STEINHÄUSER
VERLAG

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann
COVID Reference
www.COVIDReference.com
Tercera Edición 2020~3
Uploaded on 28 April 2020

Colaboración y traducción:
Anisha Gualani Gualani
Jesús García-Rosales Delgado

Los editores, autores, editoriales y traductores no han recibido apoyo de instituciones públicas o compañías privadas para realizar este manual.

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID Reference

www.COVIDReference.com

Edición 2020~3

Steinhäuser Verlag

Bernd Sebastian Kamps, M.D.

www.Amedeo.com

Christian Hoffmann, M.D.

Infektionsmedizinisches Centrum

Hamburg MVZ PartG (ICH)

ICH Stadtmitte

Glockengiesserwall 1

20095 Hamburg

researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8

Descargo de responsabilidad

La medicina COVID es un campo nuevo y de rápido cambio. Los editores y autores de COVIDReference.com han hecho todo lo posible para proporcionar información precisa y completa a la fecha de publicación. Sin embargo, en vista de los rápidos cambios que ocurren en la ciencia médica, la prevención y la política de COVID, así como la posibilidad de un error humano, este texto puede contener imprecisiones técnicas, errores tipográficos u otros. Se recomienda a los lectores que consulten las bases de datos de ensayos (fda.gov, etc.) así como la información del producto que el fabricante proporciona actualmente de cada medicamento que se administrará para verificar la dosis recomendada, el método y la duración de la administración, y las contraindicaciones. Es responsabilidad del médico tratante (¡y de los estudiantes del último año!) quien se basa en la experiencia y el conocimiento sobre el paciente para determinar el mejor tratamiento y dosis para el paciente. La información aquí contenida se proporciona “tal cual” y sin garantía de ningún tipo. Los contribuyentes a este sitio, incluido Steinhäuser Verlag, renuncian a la responsabilidad por cualquier error u omisión o por los resultados obtenidos del uso de la información aquí contenida. Importante: El libro actual está diseñado solo para fines educativos y no se dedica a brindar asesoramiento médico y histórico actual ni servicios profesionales. No es un sustituto de la atención profesional. Se aconseja a los miembros del público lego que utilizan este sitio que consulten con un médico sobre la atención médica personal. Si tiene o sospecha que puede tener un problema de salud, consulte a su proveedor de atención médica.

Este trabajo está protegido por derechos de autor tanto en su totalidad como en parte.

© 2020 by Steinhäuser Verlag | ISBN: 978-3-942687-46-1

CR_ES 2020.3.01 – Uploaded on 28 April 2020

Prefacio

La epidemia del COVID comenzó en diciembre de 2019. En muchos países, la conmoción generada por hacer cuarentena se ha desvanecido, el número de infectados está disminuyendo y se está discutiendo cómo levantar el bloqueo, habiendo ciertos lugares que, incluso, ya lo han iniciado. Wuhan está abierta de nuevo. ¿Pero las apariencias son engañosas? ¿Se acerca una segunda ola? De ser así, ¿cuándo se produciría?

La ciencia continúa avanzando a pasos agigantados. Con dos millones y medio de personas infectadas en todo el mundo y casi 200,000 muertos, debe hacerlo. Muy pronto, los primeros ensayos farmacológicos darán resultados, las primeras vacunas ya se están probando. Además, ahora se pueden buscar hasta más de 6000 documentos sobre el COVID-19 en PubMed. Sin duda, la investigación, una vez más, está siendo el motor de la ciencia.

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

28 de abril de 2020

Prefacio de la primera edición

Hace diecisiete años, en medio del brote del SARS, decidimos escribir un breve texto médico de la situación dramática vivida en ese momento, presentando los datos científicos y proporcionando actualizaciones en tiempo real. Después de publicar tres ediciones en 6 meses, una [revista científica](#) concluyó que nuestra Referencia del SARS (www.SARSReference.com) no era atractiva, pero presentaba “muchísima información”. Cuando nos enteramos de la nueva epidemia del coronavirus a mediados de enero de 2020, inmediatamente sentimos que había llegado el momento de repetir nuestro ejercicio del milenio.

Si bien el SARS-CoV-2 parece estar bajo control en China, la epidemia se está extendiendo rápidamente hacia el oeste. Lo que hace solo unas semanas parecía una hazaña imposible: imponer y hacer cumplir estrictas medidas de cuarentena y aislar a millones de personas, ahora es una realidad en muchos países. Las personas de todo el mundo tendrán que adaptarse e inventar nuevos estilos de vida para lo que es el evento más disruptivo desde la Segunda Guerra Mundial.

Creemos que la situación actual necesita un nuevo tipo de libro de texto. La humanidad se enfrenta a una enfermedad desconocida y amenazante que a menudo es grave y mortal. Los sistemas de salud están abrumados. No existe un tratamiento comprobado y las vacunas no estarán disponibles en un plazo corto de tiempo. Una situación como ésta no se ha dado desde la pandemia de gripe en 1918.

Creemos que una idea clara es crucial en tiempos de exceso de información, con docenas de artículos científicos publicados todos los días y redes sociales que combinan datos sólidos con rumores y noticias falsas. El laborioso trabajo de revisar la literatura científica y los datos científicos debe hacerse de forma constante y periódica tal y como un reloj suizo.

En los próximos meses, COVID Reference presentará actualizaciones semanales y narrará los datos científicos de la manera más coherente posible.

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

29 de marzo de 2020

Autores contribuyentes

Thomas Kamradt, M.D.

Professor of Immunology
President, German Society of Immunology
Institute of Immunology
University Hospital Jena
Leutragraben 3
D – 07743 Jena

[linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5/](https://www.linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5/)

Jennifer Neubert, M.D.

Department of Pediatric Oncology,
Hematology and Clinical Immunology
Center for Child and Adolescent Health
Medical Faculty
Heinrich-Heine-University Düsseldorf

Tim Niehues, M.D.

Centre for Child and Adolescent Health
Helios Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
D – 47805 Krefeld

https://www.researchgate.net/profile/Tim_Niehues

COVID Reference International

Todos los colaboradores son voluntarios.

Español

Anisha GualanCi Gualani (Spanish)

Medical student, Universidad de Sevilla-US

Jesús García-Rosales Delgado (Spanish)

Medical student, Universidad de Sevilla-US

Italiano

Alberto Desogus (Italian)

Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari

Stefano Lazzari (Italian)

M.D., Specialist in Public Health and Preventive Medicine

International Health Consultant

Former WHO Director

Português

Joana Catarina Ferreira Da Silva (Portuguese)

Medical student, University of Lisbon

Sara Mateus Mahomed (Portuguese)

Medical student, University of Lisbon

Français

Bruno Giroux (French)

M. D., Paris

Georges Mion (French)

Professor, M.D., Service d'anesthésie réanimation, Hôpital Cochin Paris

Türkçe

Zekeriya Temircan (Turkish)

Ph.D. in Health/Clinic Psychology

Neuropsychology Department

Turkey

Fusun Ferda Erdoğan (Turkish)

Professor, Erciyes University Neurology Department/

Pediatric Neurology

Gevher Nesibe Genom and Stem Cell Institute Neuroscience Department

Turkey

Tiếng Việt

Nam Hàn Xuân (Vietnamese)

Arte y Editores

Attilio Baghino

Cover

Rob Camp

Copy editor

Contenido

0. Top 10 17
1. Cronología 19
2. Epidemiología 49
 - Transmisión 49
 - La pandemia 55
 - Resultados del confinamiento 58
 - Países y continentes 62
 - Salida del confinamiento 71
 - “Pase de COVID” 73
 - La segunda ola 75
 - Ciencia 76
 - Referencias 77
3. Virología 85
4. Inmunología del SARS-CoV-2 97
 - Anticuerpos protectores 98
 - Respuesta inmune celular 98
 - La búsqueda de una vacuna 99
 - Pronóstico 108
 - References 109
5. Diagnóstico 113

- 6. Manifestaciones Clínicas 115
 - Período de incubación 115
 - Síntomas 116
 - Hallazgos de laboratorio 122
 - Casos asintomáticos 125
 - Clasificación clínica 126
 - Resultados y consecuencias 128
 - Pronóstico 139
 - References 139

- 7. Tratamiento 149
 - 1. Inhibidores de la síntesis viral de ARN 150
 - 2. Antivirales inhibidores de la entrada 157
 - 3. Inmunomoduladores y otras terapias inmunes. 162
 - Pronóstico 167
 - References 169

- 8. COVID-19 severo 179

- 9. Comorbilidades 183

- 10. Pediatría 187
 - Infección por SARS-CoV-2 en niños 187
 - Epidemiología en niños con COVID-19 189

Curso natural y factores de riesgo de complicaciones	
190	
Fisiopatología e inmunopatología	191
Transmisión	193
Diagnóstico y clasificación	194
Manejo	197
References	206

0. Top 10

Por favor, marque <https://covidreference.com/Top10Papers> como favorito y vuelva a las 19:00 CEST para los **Top 10 artículos diarios** en COVID-19. Cada cita viene con un breve comentario y un enlace al texto completo del artículo.

1. Cronología

Jueves 12 de diciembre 2019

En **Wuhan**, los funcionarios de salud comienzan a investigar a pacientes con neumonía viral. Con el tiempo, descubren que la mayoría de los pacientes tienen en común haber visitado el Mercado Mayorista de Mariscos de Huanan. El mercado es conocido por ser un centro de ventas de aves de corral, murciélagos, serpientes y otros animales salvajes.

Lunes 30 de diciembre 2019

Li Wenliang (en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang), un oftalmólogo de Wuhan de 34 años, publica un mensaje en un grupo de WeChat alertando a otros médicos sobre una nueva enfermedad por coronavirus en su hospital a finales de diciembre. Él escribe que siete pacientes tienen síntomas similares al SARS y están en cuarentena. Li pide a sus amigos que informen a sus familias y aconseja a sus colegas que usen equipo de protección.

Martes 31 de diciembre de 2019

La policía de Wuhan anuncia que están investigando a ocho personas por difundir rumores sobre un nuevo brote de enfermedades infecciosas (ver 30 de diciembre).

La Comisión Municipal de Salud de Wuhan informa sobre 27 pacientes con neumonía viral y un historial de exposición al mercado mayorista de mariscos de Huanan. Siete pacientes están gravemente enfermos. La principal manifestación clínica de los casos fue **fiebre**, algunos pacientes **tuvieron dificultad para respirar** y las radiografías de tórax mostraron **lesiones infiltrativas pulmonares bilaterales**. El informe dice que “la enfermedad es prevenible y controlable”. La OMS está informada.

Jueves 1 de enero

El mercado mayorista de mariscos de Huanan está cerrado.

Viernes 3 de enero

Li Wenliang es convocado a una oficina local de seguridad pública en Wuhan por “difundir rumores falsos”. Se ve obligado a firmar un documento en el que admite haber hecho “comentarios falsos” y “alterado el orden social”. Li firma una declaración acordando no discutir más la enfermedad.

En la red social de Weibo, la policía de Wuhan dice que ha emprendido acciones legales contra personas que “publicaron y compartieron rumores en línea causando un impacto negativo en la sociedad”. Al día siguiente, la información es tomada por CCTV, la televisión estatal. CCTV no especifica que las ocho personas acusadas de “difundir rumores falsos” son médicos.

Domingo 5 de enero

La OMS alerta de que hay 44 pacientes con neumonía de etiología desconocida según las autoridades nacionales en China. De los 44 casos notificados, 11 están gravemente enfermos; mientras que, los 33 pacientes restantes están en condición estable. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>

Martes 7 de enero

Las autoridades chinas anuncian que han identificado un **nuevo coronavirus** (CoV) de pacientes en Wuhan (publicado previamente 17 días después: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Los coronavirus son un grupo de virus que causan enfermedades en mamíferos y aves. En humanos, los coronavirus más comunes (HCoV-229E, -NL63, -OC43 y -HKU1) circulan continuamente en la población

humana; causan resfriados, a veces asociados con fiebre y dolor de garganta, principalmente en el invierno y principios de la primavera. Estos virus se transmiten al inhalar las gotas generadas cuando las personas infectadas tosen o estornudan, o al tocarse la cara tras contactar con una superficie donde han aterrizado dichas gotitas.

Domingo 12 de enero

La secuencia genética del nuevo coronavirus se puso a disposición de la OMS. Los laboratorios en diferentes países comienzan a producir **pruebas de diagnóstico de PCR** específicas (el gobierno chino informa que no hay evidencia clara de que el virus se transmita fácilmente de persona a persona).

Dos días después de comenzar a toser, Li Wenliang (ver 30 de diciembre) es hospitalizado. Posteriormente, será diagnosticado de COVID.

Lunes 13 de enero

Tailandia informa el primer caso fuera de China, una mujer que había llegado de Wuhan. Japón, Nepal, Francia, Australia, Malasia, Singapur, Corea del Sur, Vietnam, Taiwán, Tailandia y Corea del Sur notifican casos durante los próximos 10 días.

Sábado 18 de enero

La Guía de literatura médica **Amedeo** (www.amedeo.com) atrae la atención de más de 50,000 suscriptores a un estudio del Imperial College de Londres, *Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China*, por Imai et al. Los autores estiman que “un total de 1.723 casos de 2019-nCoV en la ciudad de Wuhan (IC 95%: 427 - 4.471) tuvieron síntomas antes del 12 de enero de 2020”. Oficialmente, solo se informaron 41 casos antes del 16 de enero.

Lunes 20 de enero

China informa tres muertes y más de 200 infecciones. Ahora también se diagnostican casos fuera de la provincia de Hubei (Beijing, Shanghai y Shenzhen). Los países asiáticos comienzan a introducir evaluaciones obligatorias en los aeropuertos de todas las llegadas de áreas de alto riesgo de China.

Jueves 23 de enero

En un movimiento audaz y sin precedentes, el gobierno chino pone en **cuarentena** a decenas de millones de personas. Nunca se ha hecho nada comparable en la historia humana. Nadie sabe cuán eficiente será.

Todos los eventos para el Año Nuevo Lunar (a partir del 25 de enero) se cancelan.

La OMS declara que el brote aún no constituye una emergencia pública de interés internacional ya que “no hay evidencia” de que el virus se propague fuera de China.

Viernes 24 de enero

Se han diagnosticado al menos 830 casos en nueve países: China, Japón, Tailandia, Corea del Sur, Singapur, Vietnam, Taiwán, Nepal y los Estados Unidos.

Zhu y col. publican su informe exhaustivo sobre el aislamiento de un **nuevo coronavirus** que es diferente de MERS-CoV y SARS-CoV (texto completo: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Describen ensayos sensibles para detectar ARN viral en muestras clínicas.

Wang y col. publica las **características clínicas** de 41 pacientes (texto completo: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)).

Chan y col. describe un **grupo familiar** de neumonía asociado con el nuevo coronavirus de 2019 que indica la transmisión de

persona a persona (texto completo: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)).

Sábado 25 de enero

El gobierno chino impone restricciones de viaje en más ciudades de Hubei. El número de personas afectadas por las medidas de cuarentena asciende a **56 millones**.

Hong Kong declara una emergencia. Se cancelan las celebraciones de Año Nuevo y se restringen los enlaces a China continental.

Jueves 30 de enero

La OMS declara que el coronavirus es una emergencia global. Mientras tanto, China notifica 7.711 casos y 170 muertes. El virus ahora se ha extendido a todas las provincias chinas.

Viernes 31 de enero

Li Wenliang publica su experiencia en la **comisaría de policía de Wuhan** (ver 3 de enero) con la carta de advertencia en las redes sociales. Su publicación se vuelve viral.

India, Filipinas, Rusia, España, Suecia, Reino Unido, Australia, Canadá, Japón, Singapur, Estados Unidos, Emiratos Árabes Unidos y Vietnam confirman sus primeros casos.

Domingo 2 de febrero

La primera muerte fuera de China, de un hombre chino de Wuhan, se informa en **Filipinas**. Dos días después se informa de una muerte en Hong Kong.

Jueves 6 de febrero

Muere **Li Wenliang**, quien fue castigado por intentar dar la alarma sobre el coronavirus. Su muerte provoca una explosión

de ira, dolor y demandas de libertad de expresión: <https://www.theguardian.com/global-development/2020/feb/07/coronavirus-chinese-rage-death-whistleblower-doctor-li-wenliang>.

Viernes 7 de febrero

Hong Kong introduce **penas de prisión** para cualquiera que viole las reglas de cuarentena.

Lunes 10 de febrero

Amedeo lanza un servicio semanal de literatura sobre Coronavirus que luego se llamaría **Amedeo COVID-19**.

Martes 11 de febrero

Menos de tres semanas después de la introducción de medidas de cuarentena masiva en China, el **número de casos notificados diariamente comienza a disminuir**.

La OMS anuncia que la nueva enfermedad infecciosa se llamaría COVID-19 (enfermedad por Coronavirus 2019).

Miércoles 12 de febrero

A bordo del **crucero** Diamond Princess atracado en Yokohama, Japón, 175 personas están infectadas con el virus. Durante los siguientes días y semanas, casi 700 personas se infectarán a bordo.

Miércoles 19 de febrero

Irán informa sobre dos muertes por el coronavirus.

En el estadio de San Siro en Milán, el equipo de fútbol de Atalanta de Bérgamo gana el partido de Liga de Campeones contra Valencia (4 a 1) frente a 44,000 fanáticos de Italia y España. Algunos

espectadores han comparado el transporte masivo de Bérgamo a Milán y el regreso, las horas de gritos y en cientos de bares con una verdadera bomba biológica de coronavirus.

Jueves 20 de febrero

Un paciente de 30 años ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el Hospital **Codogno** (Lodi, Lombardía, Italia) dio positivo por SARS-CoV-2. Durante las siguientes 24 horas, el número de casos notificados aumentaría a 36, sin vínculos con el paciente o casos positivos previamente identificados. Es el comienzo de la epidemia italiana. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188

Domingo 23 de febrero

El **Carnaval de Venecia** se cierra pronto y los eventos deportivos se suspenden en las regiones italianas más afectadas.

Lunes 24 de febrero

Bahrein, Iraq, Kuwait, Afganistán y Omán informan sus primeros casos.

Martes 25 de febrero

Se presenta al público un informe de una misión conjunta de 25 expertos internacionales y chinos. La misión viajó a varias provincias chinas diferentes. Los hallazgos más importantes son que la epidemia china alcanzó su punto máximo y se produjo una crisis entre el 23 de enero y el 2 de febrero, y luego disminuyó constantemente (Tabla 1).

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(COVID-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(COVID-19))

Ésta fue la primera prueba de que el **uso agresivo de las cuarentenas** ordenadas por el gobierno chino era **lo correcto**. Des-

afortunadamente, los países europeos que no experimentaron la epidemia de SARS en 2003, perderían tiempo preciado antes de seguir el ejemplo chino.

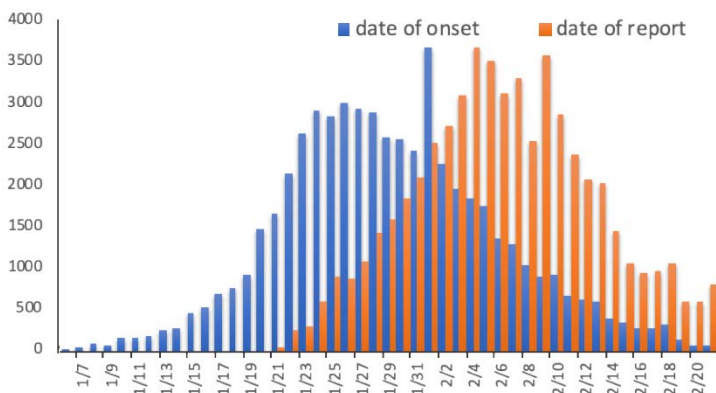


Figura 1. Casos de COVID-19 en China, enero / febrero de 2020. Curvas epidémicas por inicio de síntomas y fecha del informe el 20 de febrero de 2020 para casos de COVID-19 confirmados por laboratorio para toda China. Modificado del Informe de la Misión Conjunta OMS-China sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). 16-24 de febrero de 2020. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(COVID-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(COVID-19)).

Durante las siguientes 24 horas, Noruega, Dinamarca, los Países Bajos, Irlanda del Norte, Estonia, Rumanía, Grecia, Georgia, Pakistán, Macedonia del Norte y Basil notifican los primeros casos.

Miércoles 26 de febrero

Un **presidente**, temiendo sus posibilidades de ser reelegido, minimiza la amenaza de la pandemia de coronavirus y dice: “Noticias falsas de bajas calificaciones... están haciendo todo lo posible para que el Coronavirus [sic] se vea como lo peor posible”. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m941>

Dos días después, el mismo individuo invoca a la magia con palabras como: "Va a desaparecer. Un día, de milagro, desaparecerá".

Viernes 28 de febrero

Un vistazo rápido a los casos europeos diagnosticados fuera de Italia del 24 al 27 de febrero revela que 31 de 54 personas (57%) habían viajado recientemente al **norte de Italia**. Los epidemiólogos se dan cuenta inmediatamente de que se está formando una situación inusual e informan al gobierno italiano.

Martes 3 de marzo

El Gobierno de España ordena cancelar los congresos o cursos que impliquen a profesionales sanitarios.

Sábado 7 de marzo

Los datos oficiales muestran que las **exportaciones de China** cayeron un 17,2% en los primeros dos meses del año.

Domingo 8 de marzo

El gobierno italiano liderado por el primer ministro Giuseppe Conte, merece reconocimiento por instaurar el primer confinamiento europeo, sólo dos semanas y media después de que se detectara el primer caso autóctono italiano de COVID-19. En primer lugar, se imponen estrictas medidas de cuarentena a 16 millones de personas en el estado de Lombardía y otras 14 zonas del norte. Dos días más tarde, Conte extendería estas medidas a todo el país de 60 millones de personas, declarando el territorio italiano como una "zona de seguridad". A todas las personas se les dice que se queden en casa a menos que necesiten salir por "razones laborales o familiares válidas". Las escuelas están cerradas.

En diversas ciudades españolas se celebran manifestaciones por el día 8 de Marzo. En España y Argentina las marchas están siendo masivas. En otros países la movilización avanza, aunque sin la misma intensidad, y en muchos no hay actividad relevante (Fuente: Elpaís.com).

Lunes 9 de marzo

Irán libera a 70,000 prisioneros debido al brote del virus en el país.

Martes 10 de marzo

Xi Jinping recorre la ciudad de **Wuhan** y reclama una victoria provisional en la batalla contra COVID-19. Los dos últimos de los 16 hospitales temporales de la ciudad están cerrados.

Miércoles 11 de marzo

La OMS declara que el brote de coronavirus es una pandemia.

Todas las escuelas en **Madrid** y sus alrededores, desde jardines de infancia hasta universidades, están cerradas durante dos semanas.

Jueves 12 de marzo

Italia cierra todas las tiendas, excepto supermercados y farmacias.

En **España**, 70,000 personas en Igualada (región de Barcelona) y otros tres municipios están en cuarentena durante al menos 14 días. Es la primera vez que España adopta medidas de aislamiento para municipios enteros.

Emmanuel Macron, el presidente de **Francia**, anuncia el cierre de guarderías, escuelas y universidades a partir del lunes 16 de marzo. Él declara: “Un principio nos guía a definir nuestras ac-

ciones, nos guía desde el principio a anticipar esta crisis y luego a manejarla durante varias semanas, y debe continuar haciéndolo: es la **confianza en la ciencia**. Es **escuchar a los que saben** “. Algunos de sus colegas también deberían haber escuchado.

Viernes 13 de marzo

El primer ministro de un **antiguo país de la UE** introduce la noción de “inmunidad colectiva” como una solución a los repetidos episodios futuros de epidemias de coronavirus. El tratamiento de choque es aceptar que el 60% de la población contraerá el virus, desarrollando así una inmunidad colectiva y evitando futuras epidemias de coronavirus. Las cifras son nefastas. Con un poco más de 66 millones de habitantes, unos 40 millones de personas se infectarían, 4 a 6 millones se enfermarían gravemente y 2 millones requerirían cuidados intensivos. Alrededor de 400,000 británicos morirían. El primer ministro prevee que “muchas familias más van a perder seres queridos antes de tiempo”.

Sábado 14 de marzo

El gobierno de **España** pone a todo el país en confinamiento, diciéndole a todas las personas que se queden en casa. Las excepciones incluyen la compra de alimentos o suministros médicos, ir al hospital, al trabajo u otras emergencias.

La crisis por el coronavirus obliga a cancelar la Semana Santa y las fiestas patronales.

El gobierno de **Francia** anuncia el cierre de todos los lugares públicos “no esenciales” (bares, restaurantes, cafeterías, cines, discotecas) después de la medianoche. Solo las tiendas de alimentos, farmacias, bancos, estancos y estaciones de servicio pueden permanecer abiertas.

Domingo 15 de marzo

Francia llama a 47 millones de votantes a la encuesta. Tanto el gobierno como los líderes de la oposición parecen estar a favor de mantener las elecciones municipales. ¿Es este un ejemplo de libro de texto de interferencia no aceptable de la política de partidos con el manejo sólido de una epidemia mortal? Los futuros historiadores tendrán que investigar.

Sevilla cancela la famosa Feria de Abril y propone celebrarla en septiembre.

Lunes 16 de marzo

Ferguson et al. publican un nuevo estudio de modelos sobre los probables resultados del Reino Unido y los Estados Unidos durante la pandemia de COVID-19. En ausencia (improbable) de medidas de control o cambios espontáneos en el comportamiento individual, los autores esperan que ocurra un pico de mortalidad (muertes diarias) después de aproximadamente 3 meses. Esto daría como resultado que el 81% de la población de los EE. UU., aproximadamente 264 millones de personas, contraiga la enfermedad. De ellos, 2.2 millones morirían, incluido el 4% a 8% de los estadounidenses mayores de 70 años. Más importante, para la segunda semana de abril, la demanda de camas de cuidados críticos sería 30 veces mayor que la oferta.

El modelo luego analiza dos enfoques: mitigación y supresión. En el escenario de mitigación, el SARS-CoV-2 continúa propagándose a un ritmo lento para evitar un colapso de los sistemas hospitalarios. En el escenario de supresión, las medidas extremas de distanciamiento social y las cuarentenas en el hogar detendrían la propagación del virus. El estudio también ofrece una perspectiva en el momento en que se levantan las estrictas medidas de “quedarse en casa”. La perspectiva es sombría: la epidemia se recuperaría.

Francia impone estrictas medidas de confinamiento.

Martes 17 de marzo

Siete millones de personas en el **área de la Bahía de San Francisco** reciben instrucciones de “refugiarse en el lugar” y se les prohíbe salir de sus hogares, excepto para “actividades esenciales” (comprar alimentos, medicamentos y otras necesidades). La mayoría de las empresas están cerradas. Las excepciones son supermercados, farmacias, restaurantes (solo para llevar y entrega), hospitales, estaciones de servicio y bancos.

Jueves 19 de marzo

Por primera vez desde el comienzo del brote de coronavirus, **no ha habido nuevos casos en Wuhan** y en la provincia de Hubei.

El gobernador californiano Gavin Newsom ordena a toda la población de **California** (40 millones de personas) que se quede en casa. Los residentes solo pueden abandonar sus hogares para satisfacer las necesidades básicas como comprar alimentos, ir a la farmacia o al médico, visitar a familiares y hacer ejercicio.

Viernes 20 de marzo

Italia notifica 6,000 casos nuevos y 627 muertes en 24 horas.

En **España**, el encierro debido al coronavirus reduce la delincuencia en un 50%.

China informa que no hay nuevos casos de coronavirus locales durante tres días consecutivos. Se alivian las restricciones, **se reanuda la vida normal**. El mundo entero ahora mira a China. ¿Se propagará el virus nuevamente?

El estado de **Nueva York**, ahora el centro de la epidemia estadounidense (población: 20 millones), declara un confinamiento general. Comenzando el domingo por la noche (22 de marzo), las personas deben salir de casa solo para comer, tomar medicinas y

hacer ejercicio al aire libre. Los negocios esenciales (supermercados, restaurantes con comida para llevar o entrega, farmacias y lavanderías) permanecerán abiertos. ¿Tiendas de licores? ¡Negocio esencial!

Lunes 23 de marzo

Por fin, el Reino Unido establece medidas de contención, aunque son consideradas tardías por muchos expertos. Son menos estrictas que los de Italia, España y Francia.

La canciller alemana, Angela Merkel, decide ponerse en cuarentena después de entrar en contacto con una persona que dio positivo por coronavirus.

Martes 24 de marzo

De todos los casos registrados en España, el 12% corresponde a los trabajadores sanitarios.

Los Juegos Olímpicos de Tokio se posponen hasta 2021.

India ordena un cierre nacional. A nivel mundial, tres mil millones de personas están ahora encerradas.

Miércoles 25 de marzo

Después de semanas de estrictas medidas de contención, las autoridades chinas levantan las restricciones de viaje en la provincia de Hubei. Para viajar, los residentes necesitarán el “Código Verde” provisto por un sistema de monitoreo que usa la aplicación AliPay.

Una joven de 16 años sin enfermedades subyacentes muere en el sur de París por COVID-19.

Una jueza de **Madrid** acordó abrir una investigación contra el delegado del Gobierno en Madrid, José Manuel Franco, por haber permitido la celebración de eventos multitudinarios como la

manifestación feminista del 8 de marzo cuando se supone que había constancia oficial del riesgo de propagación del virus. La jueza Carmen Rodríguez-Medel considera de forma indiciaria que estos hechos pueden ser constitutivos de delitos de prevaricación y lesiones imprudentes (Fuente: [Eldiario.es](#)).

Jueves 26 de marzo

Estados Unidos es ahora el país con el mayor número de casos conocidos de coronavirus en el mundo.

Por temor a reactivar la epidemia, China prohíbe que la mayoría de los extranjeros ingresen al país.

Viernes 27 de marzo

El [Primer Ministro](#) el Ministro de Salud de un país ex-UE dan positivo por coronavirus.

The Lancet publica *COVID-19 and the NHS—“a national scandal”*.

Un artículo de [McMichael et al](#) describe una tasa de letalidad del 33% para los residentes infectados con SARS-CoV-2 de un centro de atención a largo plazo en el condado de King, Washington, EE. UU.

Domingo 29 de marzo

The Guardian publica un artículo que sugiere que aquellos líderes estadounidenses que niegan la gravedad de la pandemia podrían tener [las manos manchadas de sangre](#). La falta de acción contra la epidemia de SARS-CoV-2 es el [peor error cognitivo en la historia de los Estados Unidos](#).

Lunes 30 de marzo

[Flaxman S et al.](#) del Equipo de Respuesta COVID-19 del Imperial College publica nuevos datos sobre el posible número real de

personas infectadas en **11 países europeos**. Su modelo sugiere que, a partir del 28 de marzo, en Italia y España, 5.9 millones y 7 millones de personas podrían haberse infectado, respectivamente (ver [Tabla](#) online). Alemania, Austria, Dinamarca y Noruega tendrían las tasas de infección más bajas (proporción de la población infectada). Estos datos sugieren que la **mortalidad de la infección por COVID-19** en Italia podría estar en el rango de 0.4% (0.16% -1.2%). Encuentre más detalles en la página 53.

Moscú y **Lagos** (21 millones de habitantes) entran en confinamiento.

La crisis de COVID-19 hace que algunos **líderes políticos de Europa del Este** consideren una legislación que les otorga poderes extraordinarios. En un caso, se aprobó una ley que extiende el estado de emergencia indefinidamente.

El SARS-CoV-2 se está extendiendo a bordo del portaaviones USS Theodore Roosevelt. El comandante del barco, el capitán Brett Crozier, envía un correo electrónico a tres almirantes en su cadena de mando, recomendando que se le dé permiso para evacuar a todos los marineros no esenciales, poner en cuarentena los casos conocidos de COVID-19 y desinfectar el barco. “No estamos en guerra. **Los marineros no tienen que morir**”, escribe Crozier en su correo de cuatro páginas. La carta se filtra a los medios y genera varios titulares. Tres días después, el 2 de abril, el Capitán Crozier es despedido.

Más tarde, las pruebas del 94% de la tripulación de aproximadamente 4,800 personas revelarían alrededor de 600 marineros infectados, la mayoría de los cuales, alrededor de 350, eran asintomáticos.

Llega a **Madrid** el primer avión desde Shangai con suministros médicos comprados por el Gobierno central de **España**. Contiene más de 3,7 millones de unidades de material: más de 1,4 millones

de mascarillas, 2,2 millones de guantes y 72.000 trajes de protección para sanitarios.

Martes 31 de marzo

En su búsqueda desesperada y contrarreloj por conseguir **material sanitario** para hacer frente al **coronavirus**, **España** compró 58.000 test de detección rápida del COVID-19 que resultaron ser defectuosos. La noticia despertó críticas y reproches, pero España no ha sido el único país en recibir material no apto para combatir el virus. **Holanda, Bélgica, Turquía, República Checa, Ucrania o Alemania** son otros de los países que han sufrido también el revés, la mayor parte de las compras fue de mascarillas a empresas de China.

Miércoles 1 de abril

El jefe de las Naciones Unidas advierte que la pandemia de coronavirus presenta la “peor crisis” del mundo desde la Segunda Guerra Mundial.

Jueves 2 de abril

En todo el mundo se notifican más de un millón de casos. El número verdadero es probablemente mucho más alto (ver el [documento de Faxman](#) el 30 de marzo).

Los periódicos europeos publican artículos sobre por qué Alemania tiene tan pocas muertes por COVID-19.

Viernes 3 de abril

Algunos economistas advierten que el **desempleo** podría superar los niveles alcanzados durante la **Gran Depresión de la década de los 1930s**. La buena noticia: casi todos los gobiernos priorizan salvar decenas o cientos de miles de vidas frente a evitar una

recesión económica masiva. ¿La humanidad se ha vuelto más humana?

Le Monde, el periódico francés más influyente, señala un **efecto secundario más mundano** de la epidemia. Como los peluqueros tienen prohibido trabajar, los colores y cortes se degradarán. El periódico predice que "después de dos meses, el 90% de las rubias habrán desaparecido de la faz de la Tierra".

Sábado 4 de abril

En Europa, hay signos de esperanza. En Italia, el número de personas tratadas en unidades de cuidados intensivos disminuye por primera vez desde el comienzo de la epidemia.

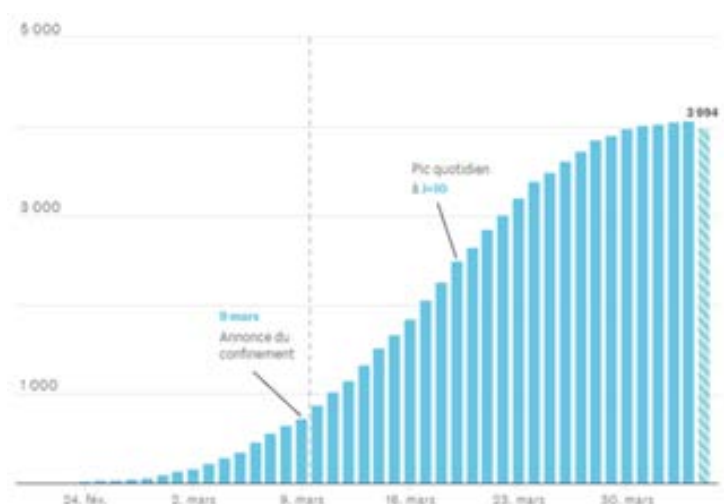


Figure 3. Pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos en Italia. Por primera vez desde el comienzo de la epidemia, el número disminuye el 4 de abril. Fuente: [Le Monde](#)

En Francia, 6.800 pacientes son tratados en unidades de cuidados intensivos. Más de 500 de estos han sido evacuados a hospitales

desde puntos críticos epidémicos como Alsacia y el área metropolitana de París a regiones con menos casos de COVID-19. Se han empleado trenes y aviones de alta velocidad (TGV) especialmente adaptados.

Lombardía decide que a partir del domingo 5 de abril, las personas deben usar mascarillas o bufandas. Los supermercados deben proporcionar guantes y gel hidroalcohólico a sus clientes.

Un político italiano, poco abierto al razonamiento científico, al igual que algunos de sus colegas en Estados Unidos y Brasil, pide que las iglesias estén abiertas en Pascua (12 de abril), declarando que "la ciencia por sí sola no es suficiente: también se necesita al buen Dios". *Heureux les simple d'esprit*, como dirían los franceses.

Domingo 5 de abril

El cirujano general de EE.UU. advierte al país que se enfrentará a un **momento tipo Pearl Harbour** en la próxima semana.

Estados Unidos es el nuevo epicentro de la epidemia COVID-19. En el momento de este escrito (5 de abril), se registraron más de 300.000 casos y casi 10.000 muertes. Casi la mitad fueron notificados desde Nueva York y Nueva Jersey.

Martes 7 de abril

La calidad del aire mejora en Italia, Reino Unido y Alemania por la caída de los niveles de dióxido de carbono y dióxido de nitrógeno. ¿Un análisis retrospectivo del bloqueo actual revelará menos casos de asma, ataques cardíacos y enfermedades pulmonares?

Miércoles 8 de abril

Japón declara el estado de emergencia, Singapur ordena un confinamiento parcial.

En Wuhan se permite a la gente viajar por primera vez desde que la ciudad fue sellada hace 76 días.

Jueves 9 de abril

Los ministros de finanzas de la UE acuerdan un plan de emergencia común para limitar el impacto de la pandemia del coronavirus en la economía europea. El Eurogrupo llega a un acuerdo sobre un [plan de respuesta valorado en más de 500 000 millones de euros](#) para los países más afectados por la epidemia.

Los viajes aéreos de pasajeros han disminuido hasta en un 95%. ¿Cuántas de las 700 aerolíneas [sobrevivirán](#) en los próximos meses? ¿La interrupción actual de los viajes aéreos [moldeará la forma en que viajaremos en el futuro?](#)

La epidemia está devastando la economía estadounidense. Más de 16 millones de estadounidenses han solicitado el paro en las últimas tres semanas.

Viernes 10 de abril

Mensaje de su teléfono móvil: "Ha estado en contacto con alguien positivo por coronavirus." Google y Apple anuncian que están construyendo un sistema de **seguimiento de coronavirus para iOS y Android**. El esfuerzo conjunto permitiría el uso de la tecnología Bluetooth para establecer una red voluntaria de rastreo de contactos. Las aplicaciones oficiales de las autoridades de salud pública tendrían un amplio acceso a los datos guardados en los teléfonos que han estado muy cerca unos con otros (George Orwell estaría atónito ante esta situación). Si los usuarios informan de que han sido diagnosticados con COVID-19, el sistema alertaría a las personas que hayan estado en estrecho contacto con la persona infectada.

España descubre *COVID Reference*. En 24 horas, más de 15.000 personas se han descargado el **PDF de la edición española**. La única explicación: una enorme plataforma multimedia ha compartido y mostrado el enlace de nuestro libro. ¿Alguien sabe quién lo hizo?

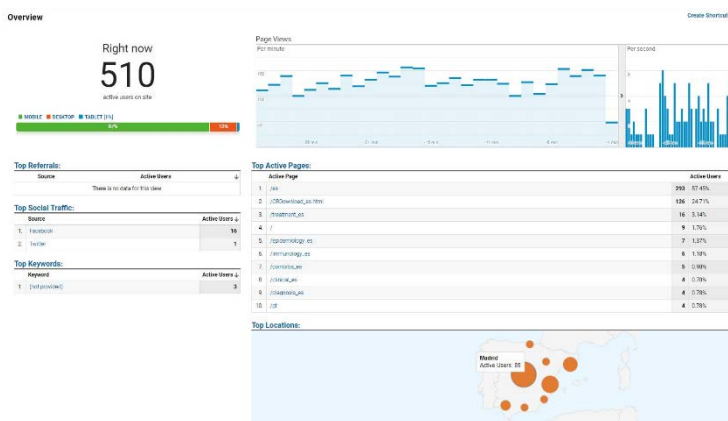


Figure 4. Datos de Google Analytics para www.COVIDReference.com del 10 de abril. En un momento, más de 500 personas, en su mayoría de España, estaban visitando el sitio web simultáneamente.

Sábado 11 de abril

Más de **400 de 700 centros de atención a largo plazo** (EHPAD en francés, Etablissement d’Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) en la gran región de París (población: 10 millones) tienen casos COVID-19.

En Italia, **110 médicos** y otros 30 trabajadores hospitalarios murieron a causa de COVID-19, la mitad de ellos enfermeras.

Una edición impresa estará disponible pronto.

Domingo 12 de abril

Semana Santa 2020. Italia informa 361 nuevas muertes, el número más bajo en 25 días, mientras que España informa 603 muertes, más del 30% desde un máximo de 10 días antes.

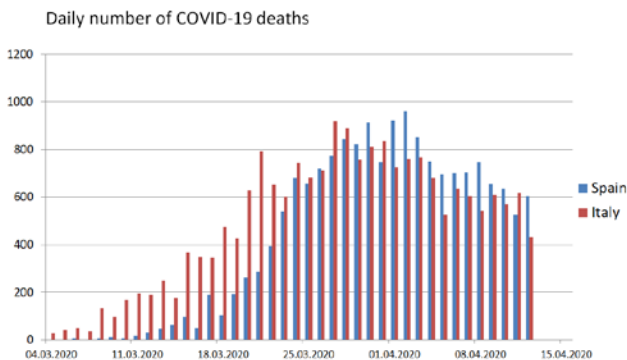


Figura 5. Número diario de muertes por COVID-19 en Italia (rojo) y España (azul).

El Reino Unido registra su mayor número de muertes diarias de casi 1,000. El número de muertes informadas relacionadas con COVID-19 ahora excede las 10,000. Como en muchos otros países, los números reales pueden ser ligeramente más altos debido al subregistro de [personas que mueren en residencias de ancianos](#).

El número de muertes relacionadas con COVID-19 en los Estados Unidos supera los 22,000, mientras que el número de casos supera los 500,000. En Nueva York hay indicios de que la pandemia podría estar llegando a su punto máximo.

Lunes 13 de abril

La pandemia de COVID-19 expone la **mala gestión del gobierno**, no sólo en Brasil. El periódico francés *Le Monde* revela los ingre-

dientes: la negación de la realidad, la búsqueda de un chivo expiatorio, la omnipresencia en los medios de comunicación, la ignorancia hacia las voces discordantes, el enfoque político, el aislacionismo y la visión a corto plazo frente al mayor desafío de salud en las últimas décadas.

Lunes 14 de abril

Austria es el primer país europeo en **relajar las medidas de confinamiento**. Abre talleres de automóviles y bicicletas, lavaderos de coches, tiendas de materiales de construcción, hierro y madera, centros de bricolaje y jardinería (independientemente del tamaño), así como pequeños distribuidores con un área de clientes de menos de 400 metros cuadrados. Estas tiendas deben asegurarse de que solo haya un cliente por cada 20 metros cuadrados. Solo en Viena, 4,600 tiendas pueden abrir hoy. Los horarios de apertura están limitados a 7.40 a.m. a 7 p.m. La hoja de ruta para las próximas semanas y meses:

- 1 de mayo: reabrirán todas las tiendas, centros comerciales y peluquerías (véase también la entrada del 3 de abril, página 35).
- 15 de mayo: otros servicios, como restaurantes y hoteles, permanecen cerrados al menos hasta mediados de mayo.
- 15 de mayo o más tarde: Posible reapertura de clases en las escuelas.
- Julio: posible, pero improbable organización de eventos de todo tipo (deporte, música, teatro, cine, etc.).

Existe la obligación general de usar una mascarilla al comprar y en el transporte público.

El Fondo Monetario Internacional (FMI) pronostica una **caída del 3% del PIB del planeta en 2020**. No se excluye la posibilidad

de una caída aún más brutal en 2021. La posiblemente peor recesión económica desde la Gran Depresión en 1929 no perdonará a ningún continente. En una recesión como ninguna otra en tiempos de paz durante casi un siglo, los países de la zona euro, el Reino Unido y los Estados Unidos podrían ver una contracción en la actividad de entre 5.9% y 7.5%. Se espera que la economía de China crezca aproximadamente un 1%.

EE. UU. : Los CDC ([Centros para el Control y Prevención de Enfermedades](#)) informan que más de 9,000 trabajadores de la salud contrajeron COVID-19 y al menos 27 murieron. La mediana de edad fue de 42 años, y el 73% eran mujeres. Las muertes ocurrieron con mayor frecuencia en personas \geq 65 años.

Miércoles 15 de abril

[Philip Anfinrud y Valentyn Stadnytsky](#), de los Institutos Nacionales de Salud de Bethesda, informan sobre un experimento con láser dispersor de luz en el que se visualizan las gotitas respiratorias generadas al hablar y sus trayectorias. Encuentran que cuando una persona de prueba dice: "stay healthy" (manténgase sano), se generan numerosas gotas que varían de 20 a 500 μm . Cuando se pronuncia la misma frase tres veces a través de una toallita ligeramente húmeda sobre la boca del hablante, el recuento de destellos (gotas) es muy parecido al que habría de fondo si no se hablara nada. El vídeo respalda la recomendación de usar mascarillas faciales en público. Los autores también encontraron que el número de destellos (gotas) aumentó con el volumen del habla. El nuevo mensaje para miles de millones de personas atrapadas en la epidemia de COVID-19: ¡baja la voz!

Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering**. N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294341>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>

Jueves 16 de abril

El Presidente del Gobierno de **España**, Pedro Sánchez, anuncia que dentro de dos semanas como pronto se inicia un levantamiento del confinamiento de algunos **sectores laborales no esenciales**. Esta desescalada puede ser no homogénea, no tiene por qué seguir la distribución por CCAA o siquiera por provincias.

Viernes 17 de abril

Luiz Inácio Lula da Silva, el expresidente brasileño, dice que el actual presidente está llevando a Brasil al "matadero" con su manejo irresponsable del coronavirus. En una [entrevista con The Guardian](#), Lula dice que el líder "troglodita" de Brasil corre el riesgo de repetir las escenas devastadoras que se desarrollan en Ecuador, donde las familias tienen que tirar los cadáveres de sus seres queridos en las calles.

En el **portaaviones francés Charles-de-Gaulle**, se confirmó una epidemia masiva el 17 de abril. Entre los 1760 marineros, 1,046 (59%) fueron positivos para SARS-CoV-2, 500 (28%) presentaron síntomas, 24 (1.3%) marineros fueron hospitalizados, 8 en terapia con oxígeno y uno en cuidados intensivos.

Sábado 18 de abril

Care England, el organismo representativo más grande de Gran Bretaña para hogares de ancianos, sugiere que hasta 7,500 residentes pueden haber muerto por COVID-19. Esto sería superior a las 1.400 muertes estimadas por el gobierno.

En Italia, [131 médicos han muerto](#) por COVID.

[Sólo en Cataluña](#), unos 6.615 profesionales hospitalarios y otros 5.934 en residencias de ancianos también son sospechosos de tener o haber sido diagnosticados con COVID-19.

Domingo 19 de abril

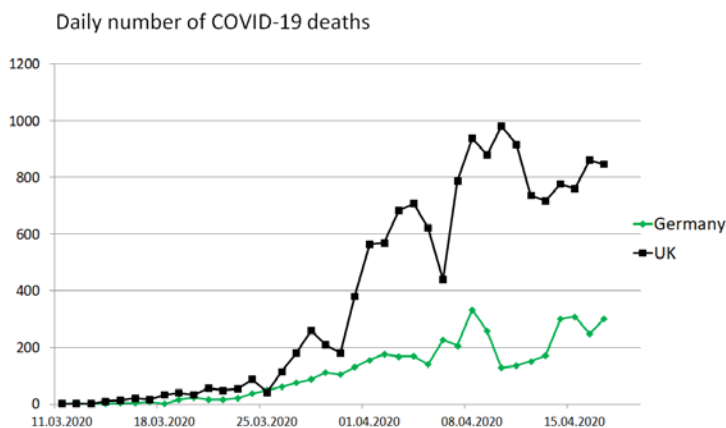


Figura 7. Número diario de muertes por COVID-19 en Alemania (verde) y Reino Unido (negro).

España prorroga el estado de alarma 15 días más. **Se anuncian las condiciones de la atenuación del confinamiento** para menores. Está dirigido a menores de 14 años, y sólo será para acompañar a adultos a la farmacia y supermercados, lo cual suscita bastante polémica. Los detractores defienden que esta medida no cumple con el objetivo de aumentar el bienestar de los menores (tomando el aire, dándoles el sol...) pero en cambio sí aumenta el riesgo de propagación del virus (los niños pueden tocar muchos productos en supermercado, están en contacto con más personas...). Posteriormente, se cambiaron estas condiciones, donde se especificaron los límites de una hora, 3 menores por adulto y pueden usar pelotas y patinetes, pero no áreas recreativas (columpios, toboganes...) (Fuente: Eldiario.es).

Lunes 20 de abril

Por primera vez en la historia, el West Texas Intermediate (WTI), el precio de referencia del petróleo estadounidense, cae por debajo de \$ 0. En ciertos contratos específicos, se desplomó a menos 37 dólares (-34 euros). Después de casi dos meses de colapso continuo del mercado petrolero, esta situación paradójica es el resultado de la pandemia de COVID-19 que provocó una caída de la demanda del 30%. A medida que los pozos de petróleo continúan produciendo, no hay lugar para almacenar el petróleo y los inversores están dispuestos a pagar para deshacerse de él.



Fuente: Pixabay

Se cancela el Oktoberfest de Alemania. El icónico festival de la cerveza, conocido coloquialmente como *Die Wiesn* o "el prado", atrae a alrededor de 6 millones de visitantes de todo el mundo. Tiene lugar durante más de dos semanas (septiembre / octubre) en carpas llenas con largas mesas de madera, donde la gente

Una edición impresa estará disponible pronto.

celebra con comida, bailes, cerveza y ropa tradicionales. La pérdida para la ciudad de Munich se estima en alrededor de mil millones de euros.

Jueves 23 de abril

La Universidad de Castilla-La Mancha (**España**) recibe una donación anónima de 1 millón de euros una mujer que dice hacerlo “por agradecimiento a España”. Al principio el rector creyó que se había “equivocado con los ceros”, pero se confirmó que no había error. La donación irá destinada a robots de extracción de ácidos nucleicos, realización de pruebas diagnósticas de COVID-19, impresión 3D de material para protección del personal sanitario y la fabricación de respiradores compactos.

El Ayuntamiento de Sevilla anuncia que cancela definitivamente la **Feria de Abril** este año y que tampoco podrá celebrarse en septiembre, como se acordó en un principio.

Viernes 24 de abril

Varios municipios de **Málaga** (Andalucía, España) habilitan su litoral para el disfrute de los niños.

El Director de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) y Profesor Titular de la Universidad de Sevilla, el Dr. Jesús Rodríguez Baño (**Sevilla**), comienza un ensayo aleatorizado para evaluar si el plasma de pacientes que ya han superado COVID-19 puede ayudar a los infectados durante la fase aguda e inflamatoria de la enfermedad. Por el momento, han reclutado a 2 pacientes. Además de este proyecto, el Dr. Rodríguez Baño está coordinando un estudio nacional con más de 30 hospitales para evaluar el impacto de tratamientos inmunosupresores en la fase inflamatoria de la enfermedad.

Asimismo, está participando en un ensayo con células mesenquimales que será aprobado la próxima semana. El investigador

principal de este estudio es el Dr. Luis Fernando López Cortés, Profesor Asociado de la Universidad de Sevilla.

Sábado 25 de abril

El Gobierno de **España** cambia los criterios para **contabilizar el número de infectados**. A partir de ahora se cuentan exclusivamente las personas que han tenido síntomas y únicamente las diagnosticadas por PCR.

El Presidente del Gobierno de España anuncia que el 2 de mayo se podrá salir a hacer deporte y a pasear con las personas con las que se está confinado si la evolución de la epidemia es favorable.

España es el país con **más contagios entre el personal sanitario**. Un informe publicado el jueves por el [Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades](#) destaca que mientras el 20% de los casos registrados en España afecta a este colectivo, en Italia ese porcentaje se reduce al 10%, si bien en Lombardía, epicentro de la epidemia en el país, el porcentaje es también del 20%. En Estados Unidos, los sanitarios contagiados apenas llegan al 3% y en China se sitúa en el 3,8% (Fuente: [Elpais.com](#)).

Domingo 26 de abril

En **España, los menores de 14 años** ya pueden salir a la calle por vez primera este domingo, cuando se cumplen 44 días de aislamiento social tras la activación del estado de alarma para contener la pandemia de coronavirus. Desde las 9:00 de la mañana, durante una hora diaria y a un máximo de 1 kilómetro de sus casas, y en todo caso acompañados de un adulto. El horario tope para las salidas está fijado a las 21 horas. Sin embargo, no podrán salir a la calle aquellos que presenten síntomas o estén en aislamiento domiciliario por diagnóstico de coronavirus, o que se encuentren en cuarentena por haber tenido contacto con alguna persona diagnosticada o con síntomas.

En la comparecencia telemática que se produce todos los domingos entre las Comunidades Autónomas y el Gobierno de España, el Presidente de **Canarias** confía en que la próxima semana Canarias proceda a la desescalada del confinamiento, seguro de que el archipiélago cumple los parámetros sanitarios expuestos en la reunión de consejo interterritorial (Fuente: [Laprovincia.es](https://laprovincia.es)).

2. Epidemiología

Bernd Sebastian Kamps

En diciembre de 2019, varios pacientes de Wuhan, República Popular de China, desarrollaron neumonía e insuficiencia respiratoria que recuerdan a la epidemia de SARS en 2003 (WMHC 2019, www.SARSReference.com). A principios de enero de 2020, se cultivó un nuevo virus a partir de muestras de líquido de lavado broncoalveolar y se descubrió que era un betacoronavirus (Zhou 2020). El virus se ha extendido a todos los rincones del mundo. Más de 3 millones han sido diagnosticados y > 200,000 personas han muerto.

En este capítulo, trataremos:

- las rutas de transmisión del SARS-CoV-2;
- la epidemia natural de COVID-19 y la epidemia 2.0;
- confinamiento y medida de sus efectos;
- las características de la epidemia en lugares seleccionados;
- salida del confinamiento;
- "Pase COVID";
- una segunda ola epidémica.

Transmisión

Transmisión persona-persona

La transmisión de coronavirus es por vía aérea, fecal-oral o a través de fómites (un fómite es cualquier objeto inanimado que, cuando está contaminado o expuesto a agentes infecciosos como

un virus, puede transferir una enfermedad a otra persona, por ejemplo, botones de ascensor, grifos de baño, etc.) (Cai 2020). Se supone que el SARS-CoV-2 se propaga principalmente a través del contacto de persona a persona a través de gotas respiratorias generadas al toser y estornudar. No está claro si otras rutas de transmisión son epidemiológicamente relevantes y en qué medida.

La transmisión persona a persona del SARS-CoV-2 se demostró en cuestión de semanas (Chan 2020, Rothe 2020). Se desconoce si la gravedad de los síntomas aumenta la infectividad. Incluso los individuos asintomáticos pueden transmitir el virus y se cree que una proporción importante de la transmisión secundaria ocurre antes de la aparición de la enfermedad (Nishiura 2020). Sin embargo, en un informe de casos, no hubo evidencia de transmisión a 16 contactos cercanos, entre ellos 10 contactos de alto riesgo, por parte de un paciente con enfermedad leve y pruebas positivas hasta 18 días después del diagnóstico (Scott 2020).

El virus SARS-CoV-2 es altamente contagioso, con un número de reproducción básico R de alrededor de 2.5 (Chan 2020, Tang B 2020, Zhao 2020). [R indica el número medio de infecciones que un caso puede generar a lo largo del período infeccioso en una población sin inmunidad y no infectada.]

La incubación media es de alrededor de 5 días (Li 2020, Lauer 2020). El intervalo de serie de COVID-19, definido como la duración del tiempo entre un paciente primario con inicio de síntomas y un caso secundario con inicio de síntomas, se estima entre 5 y 7,5 días (Cereda 2020).

La cuestión de los fómites sigue siendo un tema de ansiedad pública. Un estudio (van Doremalen 2020) demostró que el virus puede ser detectable como un aerosol (en el aire) hasta tres

horas, hasta cuatro horas en cobre, hasta 24 horas en cartón y hasta dos o tres días en plástico y acero inoxidable. De ahí el consejo imperativo de realizar un lavado regular y exhaustivo de las manos.

La transmisibilidad de SARS-CoV-2 parece no reducirse en condiciones cálidas y húmedas (Luo 2020). Sin embargo, un estudio sugiere que la alta temperatura y la alta humedad relativa podrían reducir la transmisión de COVID-19 (Wang 2020). Todavía no está claro si la epidemia podría ralentizarse temporalmente en Europa y América del Norte durante el verano de 2020.

Transmisión nosocomial

Los hospitales parecen ser un entorno favorable para la propagación del virus SARS-CoV-2. En algunos casos, los hospitales pueden ser los principales portadores de COVID-19, ya que se llenan rápidamente de pacientes infectados, facilitando la transmisión a pacientes no infectados (Nacoti 2020). En las primeras 6 semanas de la epidemia en China, 1.716 casos entre los trabajadores sanitarios fueron confirmados mediante pruebas de ácido nucleico, y al menos 5 murieron (0,3%) (Wu 2020). Un estudio informa que el virus fue ampliamente distribuido en el aire y en las superficies de los objetos tanto en las unidades de cuidados intensivos como en las salas generales, lo que implica un riesgo potencialmente alto de infección para el personal médico. La contaminación fue mayor en las ICU. El virus se encontró en suelos, ratones informáticos, botes de basura, barandillas de las camas de los enfermos y se detectó en el aire aproximadamente a 4 metros de los pacientes (Guo 2020). El virus también se ha aislado de las muestras de inodoros y fregaderos, lo que sugiere que la eliminación del virus en las heces podría ser una vía potencial de transmisión (Young 2020,

[Tang 2020](#)). Sin embargo, la mayoría de estos estudios han evaluado sólo el ARN viral. Queda por ver si esto se traduce en virus infecciosos.

Aunque la propagación nosocomial del virus está bien documentada, las medidas apropiadas de control de infecciones hospitalarias pueden prevenir la transmisión nosocomial del SARS-CoV-2 ([Chen 2020](#)). Esto quedó bien demostrado con el caso de una persona de unos 60 años que viajó a Wuhan el 25 de diciembre de 2019, regresó a Illinois el 13 de enero de 2020 y transmitió el SARS-CoV-2 a su esposo. Aunque ambos fueron hospitalizados en la misma instalación y compartieron cientos ($n = 348$) de contactos con trabajadores sanitarios, nadie más se infectó ([Ghinai 2020](#)). Sin embargo, trabajar en un departamento de alto riesgo durante muchas horas y una higiene de manos subóptima después de entrar en contacto con los pacientes se asociaron con un mayor riesgo de infección en los profesionales sanitarios ([Ran 2020](#)). En un momento durante el inicio de la epidemia en marzo de 2020, alrededor de la mitad de los 200 casos en Cerdeña se produjeron en hospitales y otros trabajadores de la salud.

A finales de marzo, el personal médico representaba el 12% y el 8% de las infecciones españolas e italianas notificadas, respectivamente. Todavía se debe debatir si debería haber un uso universal de mascarillas en los hospitales. El valor principal podría estar en dar a los trabajadores de la salud la confianza para absorber e implementar prácticas de prevención ([Klompas 2020](#)).

Hasta el 18 de abril, [130 médicos](#) habían muerto en Italia (aproximadamente la mitad de ellos médicos de familia), [23 en España](#) y un número aún desconocido en Francia.

Transfusión

Después de la detección de 2.430 donaciones en tiempo real (1.656 plaquetas y 774 sangre completa), los autores de Wuhan encontraron muestras de plasma positivas para ARN viral de 4 donantes asintomáticos (Chang 2020). No está claro si el ARN detectable significa infectividad.

En un estudio coreano, siete donantes de sangre asintomáticos fueron identificados posteriormente como casos de COVID-19. Ninguno de los 9 receptores de plaquetas o transfusiones de glóbulos rojos dio positivo por ARN del SARS-CoV-2 (Kwon 2020). Se necesitan más datos antes de poder concluir que la transmisión por transfusión es poco probable.

Instalaciones de cuidados a largo plazo

Los centros de atención a largo plazo son entornos de alto riesgo para enfermedades respiratorias infecciosas. En un centro especializado de cuidados en el condado de King, Washington, EE. UU., se diagnosticaron 167 casos de COVID-19 en menos de tres semanas después de la identificación del primer caso: 101 residentes, 50 del personal de atención médica y 16 visitantes (McMichael 2020) (Tabla 1).

Entre los residentes (edad media: 83 años), la letalidad fue del 33,7%. Las condiciones crónicas subyacentes incluyeron hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad renal, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad pulmonar. El estudio demuestra que una vez introducido en un centro de atención a largo plazo, el SARS-CoV tiene el potencial de propagarse rápida y ampliamente.

Tabla 1. Brote de COVID en un centro de atención a largo plazo

	Residentes (N = 101)	Personal sanitario (N = 50)	Visitantes (N = 16)
Edad media (rango)	83 (51-100)	43.5 (21-79)	62.5 (52-88)
Mujeres (%)	68.3	76	31.2
Hospitalizados (%)	54.5	6.0	50.0
Muertos (%)	33.7	0	6.2
Condiciones crónicas subyacentes (%)			
Hipertensión	67.3	8.0	12.5
Enfermedad cardiaca	60.4	8.0	18.8
Enfermedad renal	40.6	0	12.5
Diabetes mellitus	31.7	10.0	6.2
Obesidad	30.7	6.0	18.8
Enfermedad pulmonar	31.7	4.0	12.5

Cruceros y portaaviones

Los cruceros transportan una gran cantidad de personas en espacios confinados. El 3 de febrero de 2020, se notificaron 10 casos de COVID-19 en el crucero Diamond Princess. En 24 horas, los pasajeros enfermos fueron aislados y retirados del barco y el resto de los pasajeros se pusieron en cuarentena a bordo. Con el tiempo, más de 700 de los 3.700 pasajeros y tripulantes dieron positivo (~20%). Un estudio sugirió que sin ninguna intervención, 2.920 individuos de los 3.700 (79%) se habrían infectado (Rocklov 2020). El estudio también mostró que una evacuación temprana de todos los pasajeros el 3 de febrero se habría asociado con solo 76 infectados. Hoy, todos los cruceros están inactivos en los puertos de todo el mundo y se enfrentan a un futuro incierto. El transporte de personas de un lugar a otro puede no ser un modelo comercial viable en los próximos años.

Los grandes buques de la Armada parecen igualmente propensos a grandes brotes. Durante una epidemia en el portaaviones USS Theodore Roosevelt a fines de marzo, alrededor de 600 marineros de una tripulación de 4.800 se infectaron con SARS-CoV-2 (véase también la entrada del 30 de marzo en el cronograma); alrededor del 60% permanecieron asintomáticos. Un marinero en servicio activo murió el 17 de abril (USNI News). En el portaaviones francés [Charles-de-Gaulle](#), se confirmó una epidemia masiva el 17 de abril. Entre los 1.760 marineros, 1.046 (59%) fueron positivos para SARS-CoV-2, 500 (28%) presentaron síntomas, 24 (1.3%) marineros fueron hospitalizados, 8 en terapia con oxígeno y uno en cuidados intensivos.

Puntos calientes de transmisión durante el confinamiento

Parece que bajo estrictas condiciones de confinamiento (con la población confinada en sus hogares y solo permitiendo salir para trabajar y hacer compras esenciales), la transmisión continúa principalmente en lugares donde las personas están abarrotadas y / o trabajan en estrecha colaboración:

- Hospitales.
- Instalaciones de cuidados a largo plazo.
- Prisiones.
- Portaaviones y otros buques militares.

La pandemia

Pandemia natural

La epidemia de COVID-19 comenzó en Wuhan, en la provincia de Hubei, China, y se extendió en 30 días desde Hubei al resto de China continental, a países vecinos (en particular, Corea del Sur, Hong Kong y Singapur) y al oeste a Irán, Europa y el continente

americano. Los primeros grandes brotes ocurrieron en regiones con inviernos fríos (Wuhan, Irán, norte de Italia y región de Alsacia en Francia).

Hace cien o incluso 50 años, la pandemia de COVID-19 habría seguido su curso natural. Con una tasa de mortalidad de alrededor del 0.5%, COVID-19 habría resultado globalmente en 7.0 billones de infecciones y 40 millones de muertes durante el primer año (Patrick 2020). El pico de mortalidad (en muertes diarias) se habría observado aproximadamente 3 meses después del comienzo de las epidemias locales. Un modelo predijo que el 80% de la población de los Estados Unidos (alrededor de 260 millones de personas) habría contraído la enfermedad. De ellos, 2.2 millones habrían muerto, incluido el 4% al 8% de los estadounidenses mayores de 70 años (Ferguson 2020).

Algunos políticos han considerado seriamente esto como una trama de Pandemic 1.0, y han especulado sobre las ventajas de "soltar el virus":

- El país evitaría la dramática recesión económica que parece inevitable en los Estados que han optado por medidas estrictas de contención (Italia, España, Francia, California, Nueva York, por nombrar algunos).
- Después de tres meses, el 70% de la población se inmunizaría contra nuevos brotes (a través de la infección con SARS-CoV-2) y podría esperar a la próxima temporada de invierno con tranquilidad. (¿Cuánto tiempo duraría dicha inmunidad adquirida? Tal vez sólo unos pocos años. Vea el capítulo de Inmunología, página 97).

A mediados de marzo de 2020, el primer ministro de un antiguo país de la UE introdujo así la noción de "inmunidad colectiva" como una solución a la epidemia que su nación estaba por enfrentar. El tratamiento de choque: aceptar que una gran mayoría de la población contraería el virus, desarrollando así una inmu-

nidad colectiva y evitando las epidemias de coronavirus en el futuro inmediato. Las cifras eran terribles. Con un poco más de 66 millones de habitantes, unos 40 millones de personas se habrían infectado, 4 a 6 millones se habrían enfermado gravemente y 2 millones habrían requerido cuidados intensivos. Alrededor de 400,000 británicos habrían muerto. El primer ministro pronosticó: "Muchas más familias van a perder seres queridos antes de tiempo".

Pandemia 2.0: confinamiento

Afortunadamente, por ahora, el mundo se ha salvado de un SARS-CoV-2 que circula libremente. Después de todo, la humanidad puede cambiar el clima, entonces ¿por qué no debería ser capaz de cambiar el curso de una pandemia? Aunque los economistas advirtieron que el [desempleo](#) podría superar los niveles alcanzados durante la [Gran Depresión de la década de 1930](#), casi todos los gobiernos antepusieron salvar cientos de miles de vidas más que evitar una recesión económica masiva. Primero en China, seis semanas después en Italia y aún una semana más tarde en la mayoría de los países de Europa occidental, se inició un experimento sin precedentes de dimensiones gigantescas: ordenar a las naciones enteras que se cerraran. En Italia y España, a las personas se les ordenó quedarse en casa, excepto por "actividades esenciales" (comprar alimentos, medicamentos y otras necesidades) e ir al hospital o al trabajo. A los italianos se les dijo que se quedaran en casa incluso en el popular día de la Pasquetta, cuando las personas suelen ir al campo para disfrutar de un picnic con familiares y amigos. A los italianos ni siquiera se les permitía moverse de un pueblo a otro.

Resultados del confinamiento

El resultado de las medidas de confinamiento puede ser medido por el número de:

- Personas infectadas por SARS-CoV-2.
- Ingresos hospitalarios.
- Pacientes tratados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).
- Muertes.

Número de infecciones

La comunicación diaria de las personas recién diagnosticadas con infección por SARS-CoV-2 se ha convertido en un ritual en la mayoría de los países. Estas cifras son, de hecho, un indicador de la evolución de una epidemia nacional y de los efectos de las medidas de confinamiento.

Sin embargo, estos datos *no reflejan la verdadera cantidad de infecciones*. Para conocer la cantidad real, sería necesario evaluar a toda la población, lo que, por supuesto, no es práctico. Las mejores estimaciones sólo se pueden hacer mediante modelos matemáticos. Sorprendentemente, los primeros modelos precisos de la epidemia europea revelaron que los casos reportados de COVID-19 representan solo una fracción de aquellos realmente infectados. Un modelo basado en muertes observadas en 11 países europeos sugirió que las infecciones verdaderas eran mucho más altas que los casos notificados (Flaxman 2020). Según el modelo, a partir del 28 de marzo, en Italia y España, 5,9 millones y 7 millones de personas podrían haber sido infectadas por el SARS-CoV-2, respectivamente (Tabla 2). Alemania, Austria, Dinamarca y Noruega tendrían las tasas de afectación más bajas (proporción de la población infectada). Si se validan estos supuestos, el número real de casos superaría en número a los casos

notificados el 28 de marzo (Italia: 92,472; España: 73,235; Francia: 37,575) en hasta dos órdenes de magnitud.

Tabla 2. Estimación de la población infectada total a 28 de marzo de 2020

País <i>Muertes a 28 de marzo</i>	% de población infectada*	Población infectada*
Austria 68	1.1% (0.36%-3.1%)	96,800 (31,680-272,800)
Bélgica 353	3.7% (1.3%-9.7%)	425,500 (149,500-1,115,500)
Dinamarca 65	1.1% (0.40%-3.1%)	63,800 (23,200-179,800)
Francia 2,314	3.0% (1.1%-7.4%)	2,010,000 (737,000-4,958,000)
Alemania 433	0.2% (0.28%-1.8%)	166,000 (232,400-1,494,000)
Italia 10,023	9.8% (3.2%-26%)	5,919,200 (1,932,800-15,704,000)
Noruega 23	0.41% (0.09%-1.2%)	21,600 (4,860-64,800)
España 5,982	15% (3.7%-41%)	7,035,000 (1,735,300-19,229,000)
Suecia 105	3.1% (0.85%-8.4%)	316,200 (86,700-856,800)
Suiza 264	3.2% (1.3%-7.6%)	275,200 (111,800-653,600)
Reino Unido 1,019	2.7% (1.2%-5.4%)	1,798,200 (799,200-3,596,400)

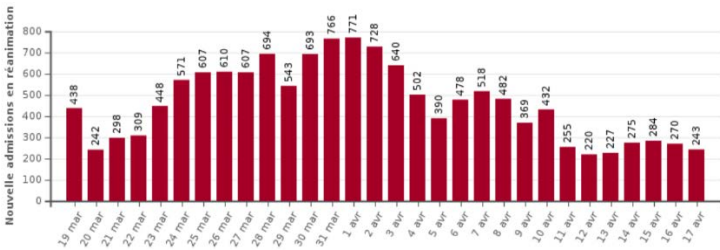
*significativo (intervalo de confianza del 95%)

Fuente de los datos: Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. 30 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77731>

[Los datos proporcionados por [Flaxman et al.](#) invitan a hacer un poco de epidemiología de andar por casa. Primero: si el 28 de marzo el número de personas infectadas en Italia era de alrededor de 6 millones (con un intervalo creíble de 2 a 15 millones) y si suponemos que 18 días después, el número total de muertes en Italia fue de alrededor de 30,000 (la cifra oficial notificada el 15 de abril fue de 21,645 muertes), la mortalidad de la infección por COVID-19 en Italia podría estar en el rango de 0.5% (0.19% -1.6%). Segundo: si a finales de marzo, alrededor del 60% de todas las muertes en Italia se notificaron en Lombardía, el 60% de los 6 millones de infecciones proyectadas por el SARS-CoV-2 en Italia (3.6 millones) habrían ocurrido en una región con una población de 10 millones de personas. Además, el 20% de todas las muertes en Italia se notificaron solo en la provincia de Bérgamo, que tiene una población de un 1.1 millón. Los estudios de seroprevalencia resolverán estas cifras pronto.]

Ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos

Un indicador fiable de la tendencia epidémica es el número de personas tratadas en unidades de cuidados intensivos. En Francia, el número de nuevas admisiones hospitalarias en la UCI alcanzó su punto máximo el 1 de abril (Figura 1), mientras que la variación diaria en las personas tratadas en la UCI (el saldo entre las entradas y salidas de la UCI; Figura 2) comenzó a ser negativa una semana después.



Figur 1. Nuevos ingresos diarios en UCI por COVID-19 (y-axis: *Nouvelles admissions en réanimation*).

Fuente: [Pandémie de Covid-19 en France](#), Wikipedia.

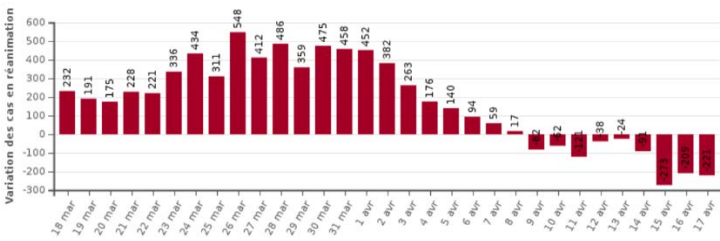


Figura 2. Variación diaria de número de personas en UCI por COVID-19 (y-axis: *Variation des cas en réanimation*).

Fuente: [Pandémie de Covid-19 en France](#), Wikipedia.

Muertes

Las infecciones asintomáticas pasan desapercibidas. Incluso los síntomas leves a moderados pueden pasar desapercibidos. Las muertes no. En consecuencia, las muertes reflejan la realidad de la epidemia de COVID-19 mejor que la cantidad de personas infectadas con SARS-CoV-2. Las figuras 3 y 4 muestran el número de muertes en Italia y España desde el 4 de marzo hasta el 19 de abril.

Sin embargo, estas cifras están incompletas y pronto serán corregidos al alza. (¿En un 10%, 30%, 50% o más? Nadie lo sabe todavía). En Italia, especialmente en las regiones del norte más afectadas, un cierto número de personas murieron en sus hogares y no aparecieron en las estadísticas oficiales. En España, muchos municipios notaron un exceso de mortalidad no reflejado en las cifras nacionales. En Francia, como en otros países, inicialmente no se incluyeron las muertes por servicios de atención a largo plazo.

La Figura 3 muestra que el número de muertes diarias disminuye aproximadamente tres semanas después de la implementación de las medidas de confinamiento (Italia: 8/10 de marzo; España: 14 de marzo).

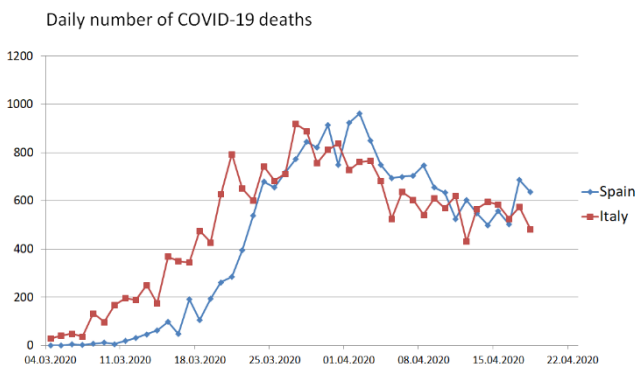


Figura 3. Muertes por coronavirus en Italia y España del 4 de marzo al 19 de abril. Fuente: worldometers.info, Johns Hopkins CSSE

Países y continentes

El 23 de enero, China ordenó el primer cierre masivo de la historia. Los países europeos le siguieron 6 semanas después. Sorprendentemente, casi ningún país europeo estaba realmente

preparado para la epidemia de COVID-19, aunque todos pudieron observar los acontecimientos en China durante más de un mes. Cuando los países europeos finalmente ordenaron medidas de confinamiento, éstas no fueron tan estrictas y rápidamente impuestas como en China. En algunos países, el confinamiento se activó durante varios días (Italia), mientras que en otros países, las líneas de metro continuaron funcionando y la gente trotaba alegremente en las calles en grupos numerosos (París, Francia). Desde el principio, por lo tanto, estaba claro que la epidemia europea necesitaría unos días o semanas más que en China para ver disminuir las cifras de infección y muerte. Los siguientes párrafos resumen las características distintivas de algunas epidemias locales.

China

La propagación a nivel nacional a todas las provincias en enero de 2020 fue favorecida por los viajeros que partieron de Wuhan antes del Festival de Primavera de China (Zhong 2020).

A partir del 23 de enero, China impuso un bloqueo de la población de Wuhan y más tarde de toda la provincia de Hubei. Esta sorprendente primer paso en la historia humana logró lo que incluso los especialistas no se atrevieron a soñar: frenar una epidemia causada por un virus altamente contagioso (Lau 2020). Esta receta de confinamiento estricto de personas en áreas de alto riesgo, ahora, se está volviendo a combinar por naciones de todo el mundo, y todos están añadiendo algunos ingredientes más o menos eficientes.

La Figura 6 demostró tan pronto como cuatro semanas después del cierre de Wuhan que las medidas estrictas de contención son capaces de frenar una epidemia de SARS-CoV-2. La figura presenta las curvas epidémicas chinas del COVID-19 de casos confirmados por laboratorio, por inicio de síntomas (azul) y, por separado, por fecha de informe (naranja). Los datos se compilaron el 20 de

febrero de 2020, cuatro semanas después del comienzo de las medidas de contención que incluyeron un bloqueo a casi 60 millones de personas en la provincia de Hubei, así como restricciones de viaje para cientos de millones de ciudadanos chinos. Las columnas azules muestran que (1) la epidemia creció rápidamente del 10 al 22 de enero, (2) los casos informados (por fecha de inicio) alcanzaron su punto máximo y se estabilizaron entre el 23 de enero y el 28 de enero y (3) disminuyeron constantemente a partir de entonces (a excepción de un pico informado el 1 de febrero). Según estos datos, podríamos esperar una disminución en los casos notificados alrededor de tres semanas después de la implementación de medidas estrictas de contención.

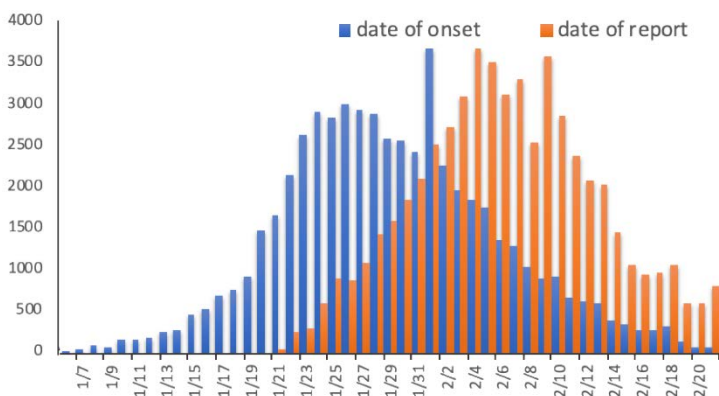


Figura 6. El brote chino en enero / febrero de 2020. Curvas epidémicas por inicio de síntomas y fecha del informe el 20 de febrero de 2020 para casos COVID-19 confirmados por laboratorio para toda China. Modificado de *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 16-24 February 2020. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Tres meses después del comienzo de la epidemia, las autoridades chinas comenzaron a levantar las restricciones de viaje, restau-

rando lentamente la vida a la normalidad, incluso en las provincias más afectadas.

En un estudio sobre casos notificados hasta el 11 de febrero, entre 44,672 casos confirmados, la mayoría tenían entre 30 y 79 años (86.6%), diagnosticados en Hubei (74.7%) y considerados leves (80.9%) (Wu 2020). Un total de 1,023 muertes ocurrieron entre los casos confirmados para una tasa de letalidad general del 2.3%.

Los modelos han estimado cómo las restricciones de cuarentena y movimiento determinaron el resultado de la primera epidemia china. Según un modelo, sin la prohibición de viajar de Wuhan, habría habido 744,000 casos para el 19 de febrero, día 50 de la epidemia (Tian 2020). Solo con la prohibición de viajar de Wuhan, el número de casos habría disminuido a 202,000.

Lombardía e Italia

Italia fue el primer país europeo afectado por la pandemia. El análisis completo del genoma de los aislados de SARS-CoV-2 sugiere que el virus se introdujo en múltiples ocasiones (Giovanetti 2020). Aunque el primer caso local se diagnosticó el 20 de enero, la fuerza del brote también sugiere que el virus había estado circulando durante semanas, posiblemente tan pronto como el 1 de enero (Cereda 2020). Las personas de Milán recuerdan haber comentado la inusualmente alta frecuencia de neumonía a mediados de enero (Dario Barone, comunicación personal).

Todavía no está claro por qué la epidemia ha dado un giro tan dramático en la parte norte de Italia, especialmente en Lombardía, mientras que otras áreas, especialmente las provincias del sur, están relativamente a salvo. Un evento superdifusor pudo haber sido el partido de fútbol de la Liga de Campeones entre Atalanta (Bérgamo y Valencia) el 19 de febrero en el estadio San Siro de Milán. Cuarenta y cuatro mil fanáticos de Italia y España

fueron testigos de la victoria 4 a 1 del equipo italiano. Algunos observadores han considerado el transporte masivo de Bérgamo a Milán y viceversa, horas de gritos y las siguientes festividades en innumerables bares como una "bomba biológica" del coronavirus. El respaldo a esta suposición proviene de un estudio reciente que visualizó gotitas de fluido oral generadas por el habla con dispersión de luz láser (Anfinrud 2020). El estudio encontró que los aerosoles y las gotas aumentaron con el volumen del habla. Se puede suponer que los gritos fuertes y persistentes, como sería habitual durante una calificación de 4 a 1 para los cuartos de final de la Liga de Campeones, producen la misma cantidad de gotas producidas por la tos (Chao 2020).

¿Cómo podría perderse el comienzo de una epidemia tan importante? Las señales estaban allí, pero descifrarlas no era sencillo. Durante la temporada anual de gripe, las muertes por COVID-19 en personas de edad avanzada podrían interpretarse fácilmente como muertes por gripe. En el otro extremo del espectro de edad, entre el grupo de edad social más activo (jóvenes en bares, restaurantes y discotecas abarrotadas), el virus SARS-CoV-2 no habría causado síntomas potencialmente mortales. Antes de explotar, la epidemia tuvo tiempo (al menos un mes) para crecer.

España

España es actualmente el país europeo con el mayor número de casos reportados y proyectados (Flaxman 2020). La región más afectada por la epidemia es la Comunidad de Madrid, que acumula el 28% de los casos confirmados a mediados de abril.

Afortunadamente, el Mobile World Congress en Barcelona, el congreso tecnológico más grande del mundo, programado para el 24-27 de febrero, fue cancelado dos semanas antes, aunque las autoridades sanitarias insistieron en que no había ningún riesgo. La decisión se tomó después de que algunas de las compañías tecnológicas más grandes (entre otras, LG, Facebook, Sony y

Vodafone) suspendieron su participación por temor al contagio a gran escala por parte de los asistentes. Este fue el primer golpe para la industria turística española.

El 14 de marzo, el Gobierno español decretó un "estado de alarma" durante quince días, extendiéndolo más tarde el 26 de abril. Ahora se extiende hasta el 9 de mayo, aunque los niños menores de 14 años podrán "circular" a partir del domingo 26 de abril. Estas salidas se pueden realizar desde las 9:00 de la mañana, durante una hora diaria y a un máximo de 1 kilómetro de sus casas, y en todo caso acompañados de un adulto. Un solo adulto no podrá llevar más de 3 menores consigo, y se permite el uso de pelotas y patinetes, pero no áreas recreativas (toboganes, columpios...). El horario tope para las salidas está fijado a las 21 horas (Fuente: Eldiario.es). Sin embargo, no podrán salir a la calle aquellos que presenten síntomas o estén en aislamiento domiciliario por diagnóstico de coronavirus, o que se encuentren en cuarentena por haber tenido contacto con alguna persona diagnosticada o con síntomas. La libre circulación de ciudadanos se limita a la adquisición de alimentos y medicamentos o ir a centros médicos o al lugar de trabajo (a partir del 20 de abril, aproximadamente el 20% de la fuerza laboral irá a trabajar). Ahora se entregan máscaras y guantes a cualquier persona que entre en el metro, y las autoridades sanitarias los reembolsarán a partir del 22 de abril.

Francia

La epidemia en Francia demostró la importancia de la figura más importante del cuidado de la salud en la epidemia COVID-19: la cantidad de camas disponibles en unidades de cuidados intensivos, equipadas con respiradores y totalmente operadas por personal especializado. El primer brote nacional fue en la región oriental de Mulhouse, Alsacia, cerca de la frontera suiza y alemana, donde un evento de superdifusión difundió el SARS-

CoV-2 entre los asistentes a una reunión religiosa del 17 al 24 de febrero. Tres semanas después, los pacientes comenzaron a llenar hospitales locales, extendiendo rápidamente las capacidades. Los pacientes en condiciones graves fueron trasladados a Alemania, Suiza y Luxemburgo a través de las fronteras. Luego, el fin de semana del 21 de marzo, prácticamente de un día para otro, los pacientes ingresaban en los hospitales de la región del Gran París, donde la cantidad de camas disponibles en la unidad de cuidados intensivos había aumentado de 1.400 a 2.000 durante la semana anterior. En el apogeo de la epidemia, más de 500 pacientes fueron evacuados de zonas críticas como Alsacia y el área de París central a regiones con menos casos de COVID-19. Se emplearon trenes y aviones de alta velocidad (TGV) especialmente adaptados, transportando pacientes tan lejos como Bretaña y el área de Burdeos en el suroeste, a 600 km de París y 1000 km de Mulhouse. La gestión francesa de las camas de la UCI fue un gran éxito logístico.

Reino Unido

En Reino Unido (como en otros lugares como Brasil y EE. UU.), las torpes maniobras políticas y/o la negación de la realidad de COVID-19 retrasaron el inicio de medidas de bloqueo efectivas en una semana o más. Con la epidemia duplicando su tamaño cada 7 días (Li 2020), alrededor del 50% y el 75% de todas las muertes podrían haberse evitado con el confinamiento o el distanciamiento social ordenados una o dos semanas antes, respectivamente. Los datos preliminares de [Irlanda y Reino Unido](#) parecen confirmar esta suposición. La historia lo recordará.

La baja tasa de mortalidad de Alemania

La tasa de mortalidad de los alemanes parece ser más baja que en otros países. A partir del 11 de abril, el país notificó 2.736 muertes por 122.171 casos (letalidad [CFR, case fatality ration]: 1,9%). Esto está en marcado contraste con Italia (18,849 muertes, 147,577 casos; CFR: 12.8%), España (13,197 muertes, 124,869 casos; CFR: 10.6) y el Reino Unido (8,958 muertes, 73,758 casos; CFR: 12.1%). Es asumido que la razón principal de esta diferencia es simplemente la prueba. Mientras que otros países realizaban un número limitado de pruebas de pacientes mayores con casos graves del virus, Alemania estaba haciendo muchas más pruebas que incluían casos más leves en personas más jóvenes (Stafford 2020). Cuantas más personas haya con síntomas leves o sin pruebas, más baja es la tasa de mortalidad. Se han informado métodos de PCR fiables a finales de enero (Corman 2020).

Además, en el sistema de salud pública de Alemania, las pruebas de SARS-CoV-2 no se limitan a un laboratorio central como en muchas otras naciones, sino que se pueden realizar en laboratorios de calidad controlada en todo el país. En unas pocas semanas, la capacidad total alcanzó medio millón de pruebas de PCR por semana. La misma baja tasa de mortalidad se observa en Corea del Sur, otro país con altas tasas de pruebas.

Como las medidas de confinamiento fueron menos estrictas en Alemania (a las personas se les dijo que se quedaran en casa pero, podían moverse más libremente que en Italia y España) las próximas semanas mostrarán la eficacia de este enfoque. Otra razón importante para la baja mortalidad en Alemania es la distribución por edad. Durante las primeras semanas de la epidemia, la mayoría de las personas se infectaron durante las sesiones de carnaval o las vacaciones de esquí. La mayoría eran menores de 50 años, y la mortalidad en este grupo de edad es notablemente más baja que en las personas mayores.

América del Norte

Al igual que en Irán, donde el régimen encubrió las noticias del coronavirus durante tres días para evitar afectar la participación en las elecciones parlamentarias del 21 de febrero, la política interna (es decir, el temor de que la interrupción económica pueda dañar las posibilidades de reelección; ver el *British Medical Journal*, 6 de marzo de 2020) influyó en la respuesta epidémica en los EE. UU. Al momento de escribir esto (19 de abril), se habían reportado más de 700,000 casos y 40,000 muertes, casi la mitad de Nueva York y Nueva Jersey. El número total de muertes de la primera ola COVID-19 podría llegar a 60,000, al menos la mitad de las cuales podrían haberse evitado (ver la entrada del Reino Unido, página 67). Debido a un vacío de liderazgo sin precedentes, Estados Unidos es ahora el epicentro de la epidemia de COVID-19.

África y Sudamérica

Se informan nuevos casos en todo el mundo, pero las cifras aún son relativamente bajas en África y América del Sur. Un estudio estimó el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 a través del vuelo aéreo de pasajeros humanos desde cuatro ciudades importantes de China (Wuhan, Beijing, Shanghai y Guangzhou) (Haider 2020). Del 1 al 31 de enero, 388,287 pasajeros se destinaron a 1,297 aeropuertos en 168 países o territorios en todo el mundo. En enero, el riesgo de transmisión del virus a África y América del Sur parecía ser bajo.

El 19 de abril, África, Sudáfrica, Egipto, Argelia y Marruecos notificaron entre 2.500 y 3.000 casos cada uno. Argelia tuvo el mayor número de muertes (367), muchas de las cuales se remontan a los ciudadanos que viven o regresan de Francia. Estas cifras tan altas sugieren que el número de personas infectadas en Argelia podría ser sustancialmente mayor que los 2.500 casos notificados oficialmente.

En América del Sur, Brasil está en camino de una gran epidemia fomentada por el mal gobierno. Ecuador, un país de 17 millones, tiene el mayor número de muertos en relación con el tamaño de su población.

Australia y Nueva Zelanda

En Australia, el número total de nuevos casos creció exponencialmente después de la confirmación del primer caso el 25 de enero, este número se estabilizó alrededor del 22 de marzo y comenzó a decaer a principios de abril. Hasta el 19 de abril se habían notificado 6.606 casos, de los cuales casi el 50% provenientes de Nueva Gales del Sur.

Nueva Zelanda informó del primer caso COVID-19 el 28 de febrero. El 26 de marzo, el gobierno implementó un cierre nacional en el que los ciudadanos sólo podían abandonar sus hogares para actividades como el acceso a los servicios esenciales. Solo se permitía el contacto estrecho con personas de la misma familia. Con una población de 5 millones de habitantes, el país tuvo 1.431 casos el 19 de abril. Doce personas murieron.

Salida del confinamiento

En las próximas semanas, los países que ordenaron el cierre en vigor tendrán que establecer una salida de bloqueo equilibrada – normalizar y restaurar las actividades sociales – al mismo tiempo que se minimiza el riesgo de iniciar una segunda ola cataclísmica de contagio (Normile 2020). El Fondo Monetario Internacional (FMI) pronosticó una contracción del 3% del PIB de todo el planeta en 2020. En una recesión como ninguna otra en tiempos de paz durante casi un siglo, los países de la zona euro, los Estados Unidos y el Reino Unido podrían ver una caída de la actividad de entre el 5,9% y el 7,5%. Económicamente, el cierre prolongado es insostenible. Lo que se ha hecho esta vez, es decir, el aislamiento

de toda la población durante un mes, probablemente no se pueda repetir.

Los países tendrán que decidir qué actividades abrir en qué orden, fijar un calendario, considerar si algunas regiones saldrán del bloqueo antes que otras y decidir qué actividades permanecerán detenidas durante 6 meses o más, quizás hasta la disponibilidad general de una vacuna:

1. Minimizar la transmisión mediante medidas como:
 - Prohibición de todas las reuniones de grandes masas, incluyendo eventos deportivos, festivales y la reapertura de cines, discotecas y bares. Para ser eficaces, algunos países podrían adoptar algunas de estas prohibiciones también hasta que todos dispongamos de una vacuna.
 - Posponer parcialmente el inicio de los programas universitarios y basar la enseñanza en la educación online.
 - Usar mascarillas en público. ([Anfinrud 2020](#)).
2. Maximizar la actividad económica mientras se asegura el distanciamiento social
 - Los adultos jóvenes tienen que volver al trabajo y los colegios tienen que reabrirse tan pronto como sea posible para el cuidado de los niños.
 - Las tiendas pequeñas abrirán primero, seguidas de otras más grandes.
 - Los hoteles y restaurantes abrirán en una fase más tardía.

Austria fue el primer país europeo en relajar las medidas de confinamiento. El 14 de abril, abrió talleres de coches y bicicletas, lavaderos de coches, tiendas de materiales de construcción,

hierro y madera, tiendas de bricolaje y jardín (independientemente de su tamaño), así como distribuidores más pequeños con una área de clientes inferior a 400 metros cuadrados. Estas tiendas tenían que asegurarse de que sólo había un cliente por cada 20 metros cuadrados. Contando solo en Viena, se permitió la apertura de 4.600 tiendas. Los horarios de apertura se limitaron a 7:40 a.m. a 7 p.m. La hoja de ruta para las siguientes semanas y meses consideró el siguiente esquema:

- 1 de mayo: se reabren todas las tiendas, centros comerciales y peluquerías.
- 15 de mayo: posible apertura de restaurantes y hoteles.
- 15 de mayo o más tarde: posible reapertura de colegios.
- Julio: posible, pero improbable organización de eventos de todo tipo (deportes, música, teatro, cines, etc.).

A partir del lunes 20 de abril, **Alemania** reabrirá pequeñas tiendas con una superficie comercial inferior a 800 metros cuadrados, con la condición de que se mantengan las medidas de higiene y de distanciamiento social. También se pueden reabrir los concesionarios de coches más grandes, tiendas de bicicletas y librerías.

Las escuelas reabrirán el 4 de mayo, dando prioridad a los estudiantes que tienen que hacer exámenes. Las reuniones de grandes masas permanecerán prohibidas durante la primavera y el verano. No se ha anunciado ninguna decisión sobre el levantamiento de las restricciones para los restaurantes y bares.

“Pase de COVID”

En los países que actualmente están experimentando enormes brotes de COVID-19, morirán decenas de miles de personas. Aquellos que sobrevivan a enfermedades graves o menos graves,

con o sin hospitalización, habrán desarrollado anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2 (Zhang 2020, Okba 2020). Incluso más personas, las que se infectaron, pero no desarrollaron síntomas, también tendrán anticuerpos. En total, millones de personas en Italia, España y Francia tendrán así anticuerpos SARS-CoV-2.

En Corea del Sur y en otros lugares, más de 100 personas que se habían recuperado de COVID-19 dieron positivo de nuevo en el test (Ye 2020) y existía la preocupación de que los pacientes que se recuperan de COVID-19 podrían estar en riesgo de reinfección. Sin embargo, no había indicios de que fueran contagiosos. La explicación más probable es que la “infección se había reactivado” en los pacientes o que las pruebas recogieron ARN no infeccioso del virus.

A mediados de abril de 2020, todavía no sabemos si los anticuerpos protegen contra una segunda infección. No hay razón para creer por qué no lo harían y la mayoría de los investigadores creen firmemente que lo hacen. Por tanto, una vez que las personas se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2, es probable que no sean vulnerables a la infección secundaria. Pero se necesitan más estudios para apoyar la inferencia de nuestro conocimiento general sobre la infección por coronavirus de que los anticuerpos neutralizantes son propensos a ser protectores.

Se ha especulado sobre la introducción de un pasaporte de inmunidad SARS-CoV-2, o un “pase de COVID”. Las personas con anticuerpos neutralizantes, suponiendo que están protegidas de la infección por COVID-19, sintomáticas y asintomáticas, y por lo tanto incapaces de transmitir el virus, tendrían el permiso de moverse libremente. Sin embargo, no sólo es demasiado pronto para emitir ese *passe-partout* o pasaporte, sino que también presentaría un enorme desafío logístico: ¿Tendría el pase la necesidad de venir en la forma de un documento nacional de identidad caro? ¿Cómo se controlarían los ciudadanos? ¿Después de cuántos meses y años se revocaría la tarjeta si se demuestra que los

niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo (véase el capítulo *Inmunología*). De momento, se podría utilizar un estado serológico positivo SARS-CoV-2 en entornos de atención médica para determinar quién debe estar en estrecho contacto con pacientes confirmados o sospechosos de COVID-19.

La segunda ola

El dilema al que se enfrentan los países en confinamiento es reiniciar y maximizar la actividad económica y, al mismo tiempo, minimizar el número de nuevas infecciones del SRAS-CoV-2 y el riesgo de iniciar una segunda ola cataclísmica de contagios.

En el futuro inmediato, no habrá vuelta a la “vida antes del COVID-19”. El estudio mencionado por Ferguson ([Ferguson 2020](#)) predice que después de levantar estrictas medidas para obligar a la población a quedarse en casa (medidas de distanciamiento social extremas y cuarentenas en el hogar), la epidemia, sencillamente, ¡repuntaría! (Figura 7)

Entonces, ¿cómo será nuestro futuro? ¿Una existencia que oscila entre tres meses de “Quédate en casa” intercalada con unos meses de “Salir de nuevo”? Tenemos buenas razones para creer que esto no es económicamente viable. A menos que un medicamento o vacuna se desarrolle y se produzca rápidamente en cantidades suficientes, los ciudadanos de todo el mundo tendrán que inventar medidas intermedias. Durante mucho tiempo es muy probable que todos tengamos que usar mascarillas para salir de nuestros hogares y confiar en el rastreo intensivo de contactos y el aislamiento de los casos una vez que se levanta el bloque ([Hellewell 2020](#)). El miedo a la segunda ola de la epidemia podría acompañarnos durante años.

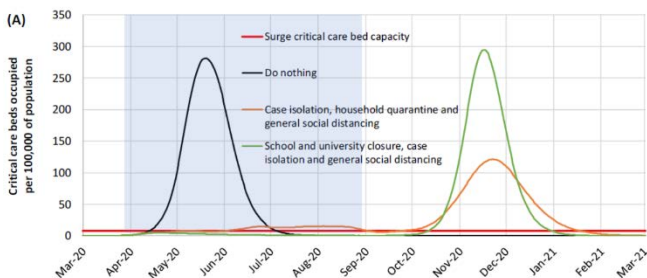


Figura 7. Impacto de las intervenciones no farmacéuticas (INF) para reducir la mortalidad por COVID-19 y la demanda de cuidados sanitarios. (Fuente: Ferguson 2020).

Afortunadamente, las personas tienen la capacidad de aprender. En una segunda oleada de la epidemia COVID-19, no habrá reuniones de grandes masas. Las discotecas, pubs y el resto de lugares que hace semanas pusieron a la gente en contacto cercano permanecerían cerrados. En la vida diaria, todo el mundo tomará medidas en caso de fiebre y tos o sugerirá la necesidad de tomar acción en caso de ver a otros con estos síntomas. Habrá pruebas a gran escala con un amplio rastreo de contactos y unas medidas de cuarentena consecuentes (Nussbaumer-Streit 2020).

Ciencia

Los coronavirus han recorrido un largo camino (Weiss 2020) y permanecerán con nosotros durante mucho tiempo. Abundan las preguntas: ¿Cuándo se reanudará el viaje aéreo? ¿Podremos pasar pronto de un país a otro? ¿Cuándo podremos planificar nuestras próximas vacaciones y volver a las playas y a la vida nocturna? ¿Llevaremos mascarillas durante años? ¿Durante cuánto tiempo viviremos en un mundo cerrado?

Los franceses tienen una fórmula precisa para expresar la falta de voluntad por vivir en un mundo que no reconocemos: "¡Un

monde de con!" Afortunadamente, saldremos de este *monde de con* gracias a una comunidad científica más valiente, fuerte y rápida que en cualquier momento de la historia (¿deberían los políticos escépticos de la ciencia ser expulsados del cargo? Sí, por favor, ¡ahora podría ser el momento!). Hoy, no sabemos cuánto tiempo, cuán intensa y mortal será la epidemia. Estamos caminando sobre arenas movedizas, y en las próximas semanas y meses, tendremos que ser flexibles e inventivos, encontrando soluciones que nadie hubiera imaginado hace unos meses. Sin embargo, la ciencia hallará una salida. Si saltamos tres años hacia el futuro y leemos la historia de COVID-19, estaríamos emocionados e ilusionados.

Referencias

- Ainslie K et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 11: **Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment**. 24 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77646>
- Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering**. N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294341>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>
- Bae S, Kim MC, Kim JY, et al. **Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients**. Ann Intern Med. 2020 Apr 6. pii: 2764367. PubMed: <https://pubmed.gov/32251511>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1342>
- Bao L, Deng W, Gao H, et al. **Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques**. BioRxiv, 12 March 2020. Full-text: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1>
- Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020**. Emerg Infect Dis. 2020 Mar 12;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy**. Preprint. Full-text: <https://arxiv.org/abs/2003.09320>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster**. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)

- Chan KH, Yuen KY. **COVID-19 epidemic: disentangling the re-emerging controversy about medical face masks from an epidemiological perspective.** *Int J Epidem* March 31, 2020. dyaa044, full-text: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa044>
- Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 3;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32243255>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>
- Chao CYH, Wan MP, Morawska L, et al. **Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening.** *J Aerosol Sci.* 2009 Feb;40(2):122-133. PubMed: <https://pubmed.gov/32287373>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2008.10.003>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. **Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32131908>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3). PubMed: <https://pubmed.gov/31992387>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. **Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 19;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32191173>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357>
- Dudly JP, Lee NT. **Disparities in Age-Specific Morbidity and Mortality from SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea.** *Clin Inf Dis* 2020, March 31. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa354>
- Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). **Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand.** 16 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>
- Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). **Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries.** 30 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77731>
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed:

- <https://pubmed.gov/32178768> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)
- Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** J Med Virol. 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32190908>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/jmv.25773>
- Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. **Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 10;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32275497>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
- Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** Epidemiol Infect 2020;148: Pub-Med: <https://pubmed.gov/32100667>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000424>
- Hellewell J, Abbott S, Gimma A, et al. **Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e488-e496. PubMed: <https://pubmed.gov/32119825>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7)
- Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. **A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load.** Clin Infect Dis 2020;0: Pub-Med: <https://pubmed.gov/32112082>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
- Klompas M, Morris CA, Sinclair J, Pearson M, Shenoy ES. **Universal Masking in Hospitals in the COVID-19 Era.** N Engl J Med. 2020 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32237672>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2006372>
- Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** Vox Sang. 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240537>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/vox.12925>
- Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808003. PubMed: <https://pubmed.gov/32181488>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med 2020: Pub-Med: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks.** Nature Med 2020, April 3. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>

- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** N Engl J Med 2020; PubMed: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Lu J, Gu J, Li K, et al. **COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 2;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32240078>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- Luo C, Yao L, Zhang L, et al. **Possible Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Public Bath Center in Huai'an, Jiangsu Province, China.** JAMA Netw Open. 2020 Mar 2;3(3):e204583. PubMed: <https://pubmed.gov/32227177>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4583>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of COVID-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med 28 March 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>.
- Nacoti M et al. **At the Epicenter of the COVID-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation.** NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery. 21 March 2020. Full-text: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0080>
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** Int J Infect Dis 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- Normile D. **As normalcy returns, can China keep COVID-19 at bay?** Science. 2020 Apr 3;368(6486):18-19. PubMed: <https://pubmed.gov/32241931>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.368.6486.18>
- Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. **Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review.** Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 8;4:CD013574. PubMed: <https://pubmed.gov/32267544>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013574>
- Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 8;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32267220>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
- Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5808788. PubMed: <https://pubmed.gov/32179890>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>
- Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** J Travel Med 2020;0: Pub-

- Med: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med* 2020;382:970-971. <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Scott SE, Zabel K, Collins J, et al. **First Mildly Ill, Non-Hospitalized Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Without Viral Transmission in the United States - Maricopa County, Arizona, 2020.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240285>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa374>
- Stafford N. **COVID-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** *BMJ.* 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun 17;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32150527>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
- Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov).** *Infect Dis Model* 2020;5:248-255. PubMed: <https://pubmed.gov/32099934>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001>
- Tian H, Liu Y, Li Y, et al. **An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China.** *Science.* 2020 Mar 31. pii: science.abb6105. PubMed: <https://pubmed.gov/32234804>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6105>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Walker P et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). **Report 12: The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression.** 26 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77735>
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/PubMed=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** *J Exp Med.* 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: <https://pubmed.gov/32232339>. Full-text: <https://doi.org/10.1084/jem.20200537>
- Wells CR, Sah P, Moghadas SM, et al. **Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Mar 13. pii: 2002616117. PubMed: <https://pubmed.gov/32170017>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2002616117>

- Wenham C, Smith J, Morgan R. **COVID-19: the gendered impacts of the outbreak.** *Lancet.* 2020 Mar 14;395(10227):846-848. PubMed: <https://pubmed.gov/32151325>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
- WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(COVID-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(COVID-19))
- WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed 25 March 2020.
- Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** *Nature.* 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** *JAMA.* 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Ye G, Pan Z, Pan Y, et al. **Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation.** *J Infect.* 2020 May;80(5):e14-e17. PubMed: <https://pubmed.gov/32171867>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.001>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** *JAMA.* 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhang W, Du RH, Li B, et al. **Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.** *Emerg Microbes Infect.* 2020 Feb 17;9(1):386-389. PubMed: <https://pubmed.gov/32065057>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
- Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak.** *Int J Infect Dis* 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 PubMed: <https://pubmed.gov/32007643>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
- Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China.** *J Travel Med.* 2020 Mar 17. pii: 5808004. PubMed: <https://pubmed.gov/32181483>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036>

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273.
PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext:
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

3. Virología

This página está en construcción. El autor se dará a conocer pronto.

Los coronavirus se encuentran en variedad de animales y humanos. Estos virus envueltos contienen una sola hebra de ARN de sentido positivo. Los viriones son, en su mayoría, esféricos, con una glicoproteína espiga pronunciada (S) incrustada en la envoltura vírica. Otras proteínas estructurales incluyen las de la envoltura (E), matriz (M) y nucleocápside (N).

La familia *Coronaviridae* incluye cuatro géneros, alfa-, beta-, delta- y gammacoronavirus, así como varios subgéneros y especies. El análisis filogenético sobre los genomas del coronavirus ha revelado que el SARS-CoV-2 es un nuevo miembro del género betacoronavirus, que incluye coronavirus graves relacionados con el síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV), coronavirus relacionados con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), coronavirus relacionados con el SARS de murciélagos (SARSr-CoV), así como otros identificados en humanos y diversas especies animales. La transmisión intra e interespecie de los CoVs y los eventos de recombinación genética contribuyen a la aparición de nuevas cepas de CoV.

SARS-CoV-2 está relacionado taxonómicamente con el subgénero *Sarbecovirus* junto con el SARS-CoV y CoVs similares al SARS. La secuenciación genómica mostró que el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado con los betacoronavirus detectados en los murciélagos, pero distinto del SARS-CoV. En las secciones siguientes se incluyen algunos documentos clave sobre diferentes temas.

Taxonomía

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. **The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.** Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-544. PubMed: <https://pubmed.gov/32123347>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Una declaración de consenso que define el lugar de SARS-CoV-2 (denominado provisionalmente 2019-nCoV) dentro de la familia Coronaviridae.

Ceraolo C, Giorgi FM. **Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus.** J Med Virol. 2020 May;92(5):522-528. PubMed: <https://pubmed.gov/32027036>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>

Análisis de 56 secuencias genómicas de pacientes distintos, mostrando alta similitud de secuencia (>99%). Existen algunas regiones genómicas variables, principalmente en el locus ORF8 (codificación para proteínas accesorias).

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Las secuencias genómicas de gran longitud de cinco pacientes en una etapa temprana del brote son un 79,6% idénticas al genoma del SARS-CoV y un 96% idénticas a un coronavirus de murciélagos.

Origen y huéspedes

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WA, Holmes EC, Garry RF. **The proximal origin of SARS-CoV-2.** Nature Medicine. Published: 17 March 2020. Fulltext: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>

Revisión sobre las características genómicas notables de SARS-CoV-2, en comparación con alfa- y betacoronavirus. Perspectivas sobre el origen, mostrando claramente que este virus no es una construcción de laboratorio o un virus manipulado intencionalmente.

Cui J, Li F, Shi ZL. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** Nat Rev Microbiol. 2019 Mar;17(3):181-192. PubMed: <https://pubmed.gov/30531947>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>

SARS-CoV y MERS-CoV se originaron probablemente de murciélagos, irían saltando a través de diferentes huéspedes intermedios para finalmente infectar a los seres humanos.

Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. **Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins.** Nature. 2020 Mar 26. pii: 10.1038/s41586-020-2169-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32218527>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>

¿Los pangolines malayos actúan como anfitriones intermedios? La secuenciación metagenómica identificó coronavirus asociados a pangolín, incluyendo uno con una fuerte similitud con el SARS-CoV-2 en el dominio de unión a receptores.

Zhang T, Wu Q, Zhang Z. **Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak.** Curr Biol. 2020 Mar 13. pii: S0960-9822(20)30360-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32197085>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>

Este estudio sugiere que las especies de pangolín son un reservorio natural de coVs similares al SARS-CoV-2. Pangolin-CoV fue 91,0% y 90,6% idéntico a SARS-CoV-2 y Bat-CoV RaTG13, respectivamente.

Estabilidad y transmisión del virus

Chin AW, Chu JT, Perera MR, et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions.** The Lancet Microbe 2020, April 02. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3). Full-text: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30003-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext)

Se vio que el SARS-CoV-2 era muy estable a 4 °C (casi sin reducción en el día 14), pero sensible al calor (70°C: inactivación 5 min, 56°: 30 min, 37°: 2 días). También depende de la superficie: ningún virus infeccioso podría recuperarse del papel impreso ni del clínex después de 3 horas, de la madera

tratada y la tela en el día 2, del vidrio y billetes en el día 4 y del acero inoxidable y plástico en el día 7. Sorprendentemente, un nivel detectable de virus infecciosos (<0.1% del inóculo original) todavía estaba presente en la capa más externa de una mascarilla quirúrgica en el día 7.

Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets**. *Cell Host Microbe*. 2020 Apr 5. pii: S1931-3128(20)30187-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32259477>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>.

Los hurones eliminan el virus por lavados nasales, saliva, orina y heces hasta 8 días después de la infección. Pueden representar un modelo animal de infección y transmisión de COVID-19 que puede facilitar el desarrollo de terapias y vacunas SARS-CoV-2.

Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks**. *Nature Med* 2020, April 3. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>

Este estudio de Hong Kong (realizado 2013-16) cuantificó el virus en gotas respiratorias y aerosoles en el aire exhalado. En total, 111 participantes (infectados con coronavirus estacionales, gripe o rinovirus) fueron aleatorizados para usar o no usar una simple mascarilla quirúrgica. Los resultados sugirieron que las mascarillas podrían ser utilizadas por personas enfermas para reducir la transmisión posterior. En las gotas respiratorias, el coronavirus estacional se detectó en 3/10 (aerosoles: 4/10) muestras recogidas sin máscarillas faciales, pero en 0/11 (0/11) de participantes que llevaban mascarillas faciales. Los virus de la gripe se detectaron en 6/23 (8/23) sin mascarilla, en comparación con 1/27 (¡aerosol 6/27!) con mascarilla. En cuanto al rinovirus, no hubo diferencias significativas. Cabe destacar que los autores también identificaron el virus en algunos participantes que no tosieron en absoluto durante la recolección de aire exhalado

durante 30 minutos, lo que sugiere que es posible la transmisión por gotas y aerosoles a partir de individuos sin signos o síntomas obvios.

Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. **Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2.** Science. 2020 Apr 8. pii: science.abb7015. PubMed: <https://pubmed.gov/32269068>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>

SARS-CoV-2 se replica mal en perros, cerdos, pollos y patos. Sin embargo, los hurones y los gatos son permisivos a la infección y los gatos eran susceptibles a la infección por el aire. Pero los dueños de gatos pueden relajarse. Los experimentos se hicieron en un pequeño número de gatos expuestos a altas dosis del virus, probablemente más de lo que se encuentra en la vida real. También sigue sin estar claro si los gatos secretan suficiente coronavirus para transmitirlo a los seres humanos.

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

La estabilidad del SARS-CoV-2 fue similar a la del SARS-CoV-1, lo que indica que las diferencias en las epidemias probablemente surgen de otros factores y que la transmisión del SARS-CoV-2 a través de aerosoles y fómites es plausible. El virus puede permanecer viable e infeccioso en aerosoles durante horas y en superficies, hasta días (dependiendo del tamaño del inóculo).

Tropismo celular

Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. **Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818134. PubMed: <https://pubmed.gov/32270184>

Experimentos celulares sobre la capacidad de replicación y el perfil de activación inmune de la infección por SARS-CoV-2 y SARS-CoV en los tejidos pulmonares humanos. Ambos virus son similares en cuanto al tropismo celular, pues se dirigen los dos a los neumocitos I y II, y, a los macrófagos alveolares. El SARS-CoV-2 generó 3,20 veces más partículas de virus infecciosos que el del SARS-CoV a partir de tejidos pulmonares infectados.

Wang X, Xu W, Hu G, et al. **SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion.** Cell Mol Immunol. 2020 Apr 7. pii: 10.1038/s41423-020-0424-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32265513>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9>

Sigue sin estar claro si el SARS-CoV-2 también puede infectar las células T, lo que resultaría en una linfocitopenia. Utilizando un modelo con pseudovirus, los autores mostraron que el SARS-CoV-2 infecta (pero no se replica en) las células T a través de la fusión de membrana mediada por proteínas S. Las líneas de células T fueron significativamente más sensibles a la infección por SARS-CoV-2 en comparación con el SARS-CoV. Cabe destacar que se encontró un nivel de expresión muy bajo de hACE2, lo que indica que un receptor nuevo podría mediar la entrada de SARS-CoV-2 en las células T.

Proteína espiga y entrada en la célula

Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. **Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818134. PubMed: <https://pubmed.gov/32270184>

Experimentos celulares sobre la capacidad de replicación y el perfil de activación inmune de la infección por SARS-CoV-2 y SARS-CoV en los tejidos pulmonares humanos. Ambos virus son similares en cuanto al tropismo celular, pues se dirigen los dos a los neumocitos I y II, y, a los macrófagos alveolares. El SARS-CoV-2 generó 3,20 veces más partículas de virus infecciosos que el del SARS-CoV a partir de tejidos pulmonares infectados.

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. **The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade.** Antiviral Res. 2020 Apr;176:104742. PubMed: <https://pubmed.gov/32057769>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>

Identificación en la proteína espiga de SARS-CoV-2 de un peculiar sitio de escisión similar al de la enzima furin, que no está presente en otros CoVs similares al SARS. Posible implicación para el desarrollo de antivirales.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

Este trabajo muestra cómo se produce la entrada viral. SARS-CoV-2 utiliza el receptor SARS-CoV ECA2 para la entrada y la serina-proteasa TMPRSS2 para el cebado de proteínas S. Además, los sueros de los pacientes convalecientes del SRAS neutralizaron la entrada mediada por el SARS-2-S.

Lan J, Ge J, Yu J, et al. **Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor.** Nature. Published: 30 March 2020. Full-text: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5>

Para dilucidar la interacción SARS-CoV-2 RBD y ACE2 a mayor de resolución o resolución atómica, los autores utilizaron cristalografía de rayos X. El modo de fijación era muy similar al de SARS-CoV, lo cual sustenta una evolución convergente de ambos virus. Los epítomos de dos anticuerpos SARS-CoV dirigidos a la RBD también se analizaron con el SARS-CoV-2 RBD, proporcionando información sobre la futura identificación de anticuerpos reactivos cruzados.

Letko M, Marzi A, Munster V. **Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses.** Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):562-569. PubMed: <https://pubmed.gov/32094589>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>

Importante trabajo sobre la entrada viral mediante el uso de una plataforma rápida y rentable que permite probar funcionalmente grandes grupos de virus por su potencial zoonótico. El procesamiento de la proteasa por la célula huésped durante la entrada viral es una barrera significativa para varios virus de linaje B. Sin embargo, el desvío de esta barrera permite que varios coronavirus entren en las células humanas a través de un receptor desconocido.

Monteil V, Kwon H, Patricia Prado P, et al. **Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2.** Cell 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.004. https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf.

Ou X, Liu Y, Lei X, et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV.** Nat Commun. 2020 Mar 27;11(1):1620. PubMed: <https://pubmed.gov/32221306>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>

Más información sobre la entrada viral y sobre la neutralización cruzada (limitada) entre SARS-CoV y SARS-CoV-2.

Shang J, Ye G, Shi K. **Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2.** Nature 2020, March 30. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>.

¿Cuán bien reconoce EL SARS-CoV-2 a hECA2? Mejor que otros coronavirus. En comparación con SARS-CoV y RaTG13 (aislado de murciélagos), la afinidad por ECA2- es mayor. Se describen epítomos funcionalmente importantes en SARS-CoV-2 RBM que pueden ser un potencial blanco de fármacos basados en anticuerpos neutralizantes.

Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. **Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2.** Cell. 2020 Apr 7. pii: S0092-8674(20)30338-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32275855>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>

Se presentan detalles atómicos de la estructura cristalina del dominio C-terminal de la proteína espiga de SARS-CoV-2 formando un complejo con el ACE2 humano. El modo de unión hACE2 de SARS-CoV-2 parece ser similar al de SARS-CoV, pero algunas sustituciones de residuos clave fortalecen ligeramente la interacción y conducen a una mayor afinidad por la unión de receptores. Los experimentos con anticuerpos indicaron diferencias notables en la antigenicidad entre SARS-CoV y SARS-CoV-2.

Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. **Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2.** Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. PubMed: <https://pubmed.gov/32132184>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>

Usando la microscopía crioelectrónica, se muestra cómo el SARS-CoV-2 se une a las células humanas. El primer paso en la entrada viral es la unión de la proteína espiga trimérica viral a la enzima de conversión de angiotensina del receptor humano 2 (ECA2). Los autores presentan la estructura del ECA2 humano formando un complejo con una proteína de membrana a la que acompaña, B0AT1. Las estructuras proporcionan una base para el desarrollo de terapias dirigidas a esta interacción crucial.

Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. **A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV.** Science. 2020 Apr 3. pii: science.abb7269. PubMed: <https://pubmed.gov/32245784>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb7269>

Perspectivas sobre el reconocimiento de anticuerpos y cómo SARS-CoV-2 puede ser diana de la respuesta humoral, revelando un epítipo conservado compartido entre SARS-CoV y SARS-CoV-2. Este epítipo podría utilizarse para vacunas y el desarrollo de anticuerpos coprotectores.

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.** Science. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198291>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

Descripción de las estructuras radiológicas de la proteasa principal (Mpro, 3CLpro) del SARS-CoV-2 que es esencial para el procesamiento de las poliproteínas que se traducen del ARN viral. También se describe un complejo de Mpro y un inhibidor optimizado de la proteasa-cetoamida.

Polimerasa de ARN dependiente de ARN (RNA-dependent RNA polymerase [RdRp])

Gao Y, Yan L, Huang Y, et al. **Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus.** Science. 2020 Apr 10. pii: science.abb7498. PubMed: <https://pubmed.gov/32277040>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>

Utilizando la microscopía electrónica criogénica, los autores describen la estructura de la ARN polimerasa dependiente del ARN, otra enzima crucial en la maquinaria de replicación viral. También se muestra cómo remdesivir y sofosbuvir se unen a esta polimerasa.

Otros documentos clave

Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. **Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215622>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>

Un modelo de hámster fácilmente disponible a modo de herramienta importante para estudiar la transmisión, la patogénesis, el tratamiento y la vacunación contra el SARS-CoV-2.

Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, et al. **The COVID-19 vaccine development landscape.** Nature reviews drug discovery. 09 April 2020. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>.

Breve resumen llevando a cabo siete expertos. La conclusión es que los esfuerzos no tienen precedentes en términos de escala y velocidad y que existen indicios de que la vacuna podría estar disponible a principios de 2021. A partir del 8 de abril de 2020, el panorama mundial de las vacunas incluye 115 candidatos, de los cuales los 5 candidatos más avanzados ya se han trasladado al desarrollo clínico, incluyendo mRNA-1273 de Moderna, Ad5-nCoV de CanSino Biologics, INO-4800 de Inovio, LV-SMENP-DC y aAPC específico de patógenos del Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. ¡La carrera ha comenzado!

Monto AS, DeJonge P, Callear AP, et al. **Coronavirus occurrence and transmission over 8 years in the HIVE cohort of households in Michigan.** J Infect Dis. 2020 Apr 4. pii: 5815743. PubMed: <https://pubmed.gov/32246136>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa161>

No está claro si el SARS-CoV-2 se comporta como otros coronavirus humanos (hCoVs). Un estudio de cohortes de vigilancia longitudinal de los niños y sus hogares en Michigan encontró que las infecciones por hCoV eran marcadamente estacionales, mostrando un pico para diferentes tipos de

HCoV (229E, HKU1, NL63, OC43) en febrero. Durante 8 años, casi no se produjeron infecciones por HCoV después de marzo.

4. Inmunología del SARS-CoV-2

Thomas Kamradt

Hasta la fecha, se sabe extremadamente poco acerca de las respuestas inmunes contra el SARS-CoV-2. Algunas de las preguntas más importantes y urgentes son:

- ¿Alguien que ha superado COVID-19, la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, está protegido de una segunda reinfección por COVID-19?
- En caso afirmativo, ¿cuánto dura la protección inmunológica?
- ¿Cuáles son los correlatos de protección?
- ¿Por qué los niños y los adultos jóvenes parecen desarrollar signos y síntomas leves, si los hay, de COVID-19, y por qué la enfermedad es mucho más grave en los ancianos?
- ¿Cómo contribuye la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2 al desarrollo de la enfermedad? ¿Hay respuestas inmunes patógenas?
- ¿Podemos utilizar parámetros inmunológicos para predecir el riesgo de un paciente individual en el desarrollo de una enfermedad grave?
- ¿Podemos desarrollar una vacuna contra el SARS-CoV-2?

No sabemos la respuesta a ninguna de estas preguntas a día de hoy.

Anticuerpos protectores

En ausencia de datos experimentales o clínicos sólidos sobre las respuestas inmunitarias inducidas por el SARS-CoV-2, podemos hacer algunas suposiciones fundamentadas en experiencias previas con coronavirus endémicos (por ejemplo, 229E u OC43), el virus SARS-CoV y el MERS-CoV. Los estudios experimentales, serológicos y seroepidemiológicos sugieren que los coronavirus, incluido el SARS-CoV-2, inducen anticuerpos neutralizantes y protectores. Estos estudios también parecen indicar que la protección mediada por anticuerpos es de corta duración.

Respuesta inmune celular

Se sabe menos sobre la respuestas inmune celular, es decir, la respuesta de las células T contra los coronavirus. La evidencia experimental de estudios en ratones sugiere que las células T que residen en la mucosa del tracto respiratorio podrían ser un correlato importante de protección. Sin embargo, aunque los ratones pueden infectarse con coronavirus, incluido el SARS-CoV, no desarrollan los síntomas pulmonares graves característicos del SARS y COVID-19. Por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con precaución. Las células T humanas de la mucosa respiratoria de humanos enfermos y convalecientes serían necesarias para aclarar el problema, pero son difíciles de encontrar.

Estas preguntas no son de naturaleza académica. El diseño racional de la vacuna se basa en un sólido conocimiento sobre la inmunidad protectora. Mientras no sepamos qué respuesta inmunitaria protectora debemos inducir mediante la vacunación, el desarrollo de la vacuna sigue siendo una conjetura.

La búsqueda de una vacuna

Fundamentos:

- La recuperación de infecciones a menudo induce inmunidad a largo plazo, y a veces de por vida, contra el patógeno causante.
- La memoria inmunológica protege contra la reinfección y está mediada por anticuerpos específicos y células T.
- Las vacunas confieren inmunidad sin exposición a patógenos virulentos. La inmunización puede ser pasiva o activa.
- En la inmunización pasiva, los anticuerpos protectores se transfieren de un donante a un receptor, mientras que la inmunización activa induce una respuesta inmunitaria protectora en el receptor.

Inmunización pasiva contra el SARS-CoV-2

La inmunización pasiva contra COVID-19 se puede lograr con plasma convaleciente, suero hiperinmune o con anticuerpos monoclonales neutralizantes.

Plasma convaleciente

El tratamiento de los pacientes con convalecencia se basa en la idea de que alguien que se recuperó de una infección tendrá anticuerpos en la sangre contra el patógeno causante. El plasma convaleciente se utiliza como tratamiento para algunas enfermedades infecciosas, incluyendo fiebre hemorrágica argentina (Casadevall et al., 2004). La experiencia previa muestra que la transferencia de anticuerpos es más eficaz cuando se administra profilácticamente o al principio de la enfermedad.

Se ha administrado plasma convaleciente a pacientes con SRAS. Lamentablemente, no se hizo en el contexto de estudios clínicos controlados. Por lo tanto, un metanálisis sólo podía concluir que

el tratamiento era probablemente seguro y tal vez útil (1). Mientras que los medicamentos o vacunas contra COVID-19 todavía están a meses o años de distancia, el plasma convaleciente está inmediatamente disponible.

Hasta la fecha, no sabemos si todos los pacientes que se han recuperado de COVID-19 albergarán suficientes títulos de anticuerpos neutralizantes para conferir protección tras la transferencia de plasma. Incluso los ensayos para determinar la concentración de anticuerpos neutralizantes no están estandarizados ni ampliamente disponibles.

Actualmente, el plasma convaleciente se administra a pacientes de COVID-19 (2). Aunque esto no se hace con frecuencia en el contexto de los estudios clínicos, hay varios estudios clínicos aleatorizados en curso. Algunos ejemplos son el ensayo multicéntrico CONCOR-1 en Canadá, que comenzará el 27 de abril con 1200 participantes previstos y el ensayo CONCOVID en los Países Bajos con un número objetivo de más de 400 pacientes. Estos estudios y similares mostrarán si el tratamiento es seguro y eficaz.

Dada la posibilidad de mejorar la enfermedad causada por anticuerpos (ADE), la seguridad es una consideración importante en estos ensayos. Un estudio sobre macacos encontró que la transferencia pasiva de inmunoglobulina anti-SARS-CoV-2 de monos inmunizados a individuos no inmunes dio lugar a una lesión pulmonar aguda después de la infección. El mecanismo propuesto era una desviación de la activación de los macrófagos de la cicatrización de heridas a los proinflamatorios (Liu et al., 2019).

También se observó una mejoría de la patología pulmonar tras la transferencia de anticuerpos en un modelo de conejo con MERS (Houser et al., 2017). Se ha administrado plasma convaleciente a pacientes con MERS y un informe de caso plantea la posibilidad de lesión pulmonar aguda tras la transfusión plasmática convaleciente (Chun et al., 2016).

En conjunto, estos datos subrayan la necesidad de administrar plasma convaleciente en ensayos controlados, lo que determinará la seguridad y eficacia.

Preparaciones de inmunoglobulinas combinadas

Las preparaciones de globulina hiperinmunitaria, por ejemplo, inmunoglobulina citomegalovirus (CMVIG), combinadas de muchos donantes diferentes, son actualmente la forma más utilizada de transferencia pasiva de anticuerpos. Estas preparaciones contienen concentraciones más altas de anticuerpos específicos de patógenos que el plasma convaleciente. Sin embargo, son más difíciles de producir y actualmente no hay preparaciones de globulina hiperinmune SARS-CoV-2 disponibles.

Anticuerpos monoclonales (mABs)

Los anticuerpos monoclonales neutralizantes constituyen una opción terapéutica plausible contra las enfermedades infecciosas (Marston 2018). Por ejemplo, un anticuerpo monoclonal está indicado en la profilaxis contra el virus sincitial respiratorio en lactantes en riesgo; y, los mABs se han utilizado también para tratar a pacientes con ébola (Marston 2018). Se han probado los anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV en modelos animales y algunos fueron eficaces. Es probable que, pronto, se desarrollen y se prueben los mABs contra el SARS-CoV-2. Como se explicó anteriormente (consulte la sección sobre la facilitación de la infección por anticuerpos), es necesario descartar la posibilidad de una potenciación de la enfermedad dependiente de anticuerpos antes de que dichos mABs puedan aplicarse en humanos.

Inmunización activa contra SARS-CoV-2

En el momento de este escrito, hay más de 100 candidatos a la vacuna COVID-19 en diferentes etapas del desarrollo preclínico. Cinco vacunas candidatas están en ensayos clínicos de fase I (<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>).

La velocidad del desarrollo de las vacunas es impresionante. El 11 de enero de 2020, las investigaciones chinas publicaron la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 en Internet. Aproximadamente 2 meses después, el 16 de marzo, una vacuna basada en ARNm entró en un ensayo clínico de fase I. Esto fue posible gracias a los conocimientos adquiridos en los esfuerzos por desarrollar vacunas contra el SRAS y el MERS y la disponibilidad de tecnologías innovadoras.

Trabajos anteriores identificaron la proteína S del SARS-CoV y el MERS-CoV como objetivo vacunal adecuado. La proteína S se une a su receptor celular, ACE2, para infectar las células humanas. Rápidamente se estableció un alto grado de homología entre las proteínas S de los tres virus después del descubrimiento de SARS-CoV-2 y se confirmó la interacción de la proteína S de SARS-CoV-2 con ACE2. Por lo tanto, se identificó un objetivo de vacuna en un tiempo récord.

Las nuevas tecnologías ayudaron al rápido desarrollo de una vacuna basada en ARNm. El principio se utilizó por primera vez en 2013, los CDC chinos habían descubierto H7N9, una nueva cepa del virus de la gripe aviar, y publicaron inmediatamente online la secuencia de los antígenos pertinentes. Los enfoques de biología sintética permitieron la generación de un candidato a la vacuna en un plazo de 8 días y se demostró que esa vacuna induce anticuerpos en ratones (<https://doi.org/10.1038/emi.2013.54>).

¿Por qué, entonces, seguimos esperando una vacuna eficaz y segura contra el SRAS-CoV-2? Todavía hay algunos obstáculos que superar.

Diferentes estrategias usadas para desarrollar una vacuna contra SARS-CoV-2

Muchas estrategias fundamentalmente diferentes se utilizan actualmente para desarrollar una vacuna contra COVID-19 (Amanat y Krammer, 2020).

La forma más tradicional de producir vacunas es el uso de **virus enteros**, que se atenúan o se inactivan. Entre los ejemplos actualmente autorizados se incluyen las vacunas contra el sarampión y la fiebre amarilla (virus atenuado) y la gripe y la poliomielitis (virus inactivados). Se están realizando esfuerzos para desarrollar SARS-CoV-2 atenuado o inactivado como vacuna.

Otro planteamiento es utilizar **proteínas virales recombinantes** como vacuna; ejemplos autorizados incluyen las vacunas contra la hepatitis B y el virus del papiloma humano. Se están realizando esfuerzos para desarrollar la proteína SARS-CoV-2 S recombinante como un inmunogen.

Un enfoque más reciente consiste en utilizar **vectores virales recombinantes** en los que se expresa un antígeno relevante del virus patógeno. El único ejemplo actualmente autorizado es la vacuna contra el ébola, que se basa en un virus de la estomatitis vesicular modificado. Una vacuna recombinante basada en adenovirus contra COVID-19 ha entrado en un ensayo clínico de fase I en marzo de 2020.

Las **vacunas de ADN** dirigidas a la proteína S también están en desarrollo preclínico, actualmente no existen vacunas de ADN autorizadas, lo que podría hacer que el proceso de concesión de autorizaciones sea más lento en comparación con, por ejemplo,

las vacunas basadas en proteínas. Una vacuna de ADN contra COVID-19 entró en un ensayo clínico de fase I en abril de 2020.

Se ha utilizado una **vacuna contra el ARNm** dirigida a la proteína S en un ensayo clínico de fase I que comenzó el 16 de marzo. Actualmente no existen vacunas con ARNm autorizadas, lo que podría hacer que el proceso de concesión de licencias sea más lento en comparación con, por ejemplo, las vacunas basadas en proteínas.

Han entrado en un ensayo clínico de Fase I en marzo una vacuna basada en células dendríticas modificadas genéticamente que expresan un minigén SARS-CoV-2 con codificación lentiviral y un estudio con células que presentan antígenos artificiales modificados genéticamente. Actualmente no existen vacunas autorizadas basadas en **células presentadoras de antígenos modificadas genéticamente**, lo que podría hacer que el proceso de concesión de autorizaciones sea más lento en comparación con, por ejemplo, las vacunas basadas en proteínas.

Si bien es demasiado pronto para hacer predicciones sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las muchas vacunas actualmente en desarrollo, es útil ver lo que se puede aprender de los intentos previos de desarrollar vacunas contra los coronavirus.

Las vacunas contra los coronavirus pueden inducir respuestas patológicas.

Rara vez, las vacunas agudizan la enfermedad en lugar de proteger contra ella (Openshaw et al., 2001). Las vacunas se administran a personas sanas. El SARS-CoV-2 causa una enfermedad leve, si no clínicamente inaparente, en al menos el 80% de los infectados. Por lo tanto, las medidas de protección frente a ella son de suma importancia. Desafortunadamente, hay algunos

datos que sugieren la posibilidad de que el desarrollo de una vacuna segura contra COVID-19 sea excepcionalmente difícil.

La respuesta inmune inducida por la vacuna contra el virus de la peritonitis infecciosa felina (VPIF) es dañina en gatitos

La peritonitis infecciosa felina (PIF) es una enfermedad grave y a menudo mortal en los gatos. Está causada por un coronavirus felino (VPIF). Los distintos intentos de desarrollo de vacunas contra él han fallado. En un estudio temprano, los gatitos que fueron vacunados con una cepa avirulenta del VPIF eran más susceptibles a la infección por el VPIF virulento que los controles no vacunados (Pedersen y Black, 1983). Más preocupantes fueron los resultados de un estudio posterior en el que los gatos fueron inmunizados con un virus de vacuna recombinante que expresaba la proteína S del VPIF. La vacunación indujo títulos bajos de anticuerpos neutralizantes. Tras el desafío contra este virus, los animales previamente inmunizados no estaban protegidos, pero murieron antes que los controles (Vennema et al., 1990). Se cree que la infección de macrófagos mediada por anticuerpos y el depósito de inmunocomplejos constituyen la causa más grave de la enfermedad en los animales inmunizados (Perlman y Dandekar, 2005; Weiss y Scott, 1981).

La inmunopatología observada en vacunas experimentales contra el SARS

Muchos grupos de investigación diferentes, en el intento de desarrollar una vacuna contra el SARS, notificaron ciertos efectos inmunopatológicos o potenciadores de la enfermedad mediante el uso de diferentes tecnologías y modelos animales. La inmunización con cepas de virus vacuna Ankara modificado (MVA) recombinante que expresan la proteína espiga del SARS-CoV (proteína S) produce una hepatitis grave en los hurones. Los hurones son susceptibles a la infección por SARS-CoV. Weingartl y col. inmunizó a hurones con dichas cepas recombinantes

(rMVA-S) (Weingartl et al., 2004). Al ser expuestos a este virus, los títulos altos de anticuerpos neutralizantes se detectaron más rápidamente en los animales inmunizados que en los controles. Sin embargo, los hurones inmunizados con rMVA-S desarrollaron hepatitis severa, lo cual no fue el caso en los animales de control (Weingartl et al., 2004). Los hurones también son altamente susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 (Kim et al., 2020) y, por lo tanto, son adecuados para la valoración de la seguridad de las posibles futuras vacunas.

La inmunización de ratones produce respuestas inflamatorias tipo 2 en los pulmones

Bolles y col. (Bolles et al., 2011) usaron virus inactivados con o sin adyuvantes para inmunizar a ratones contra el SARS-CoV. La vacuna protegió a los animales jóvenes y, en menor medida, a los ancianos de la morbilidad y la mortalidad después de la exposición viral a dosis altas. Sin embargo, el desafío con un virus heterólogo produjo infiltrados inflamatorios y eosinofilia pulmonar que fueron más graves en los animales vacunados. Además, en ratones viejos, la vacuna no confiere protección, pero aún produce infiltrados inflamatorios en el pulmón. La aparición de inmunopatología pulmonar con esta vacuna fue luego confirmada y confirmada por otro grupo (Tseng et al., 2012). También se observaron infiltrados eosinófilos en pulmón cuando un baculovirus recombinante expresó la proteína S o partículas similares al coronavirus que expresaban la proteína S del SARS-CoV para inmunizar ratones (Lokugamage et al., 2008; Tseng et al., 2012). Es importante tener en cuenta que estos fueron principalmente hallazgos histopatológicos y que los ratones vacunados habían reducido los títulos virales en el momento de exposición al virus. Sin embargo, estos hallazgos histopatológicos recuerdan a los que se asociaron con la patología inducida por la vacuna en niños que habían recibido una vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VRS) en la década de 1960 (Castilow et al., 2007). Además,

se notificaron patologías pulmonares e incluso neumonía cuando los ratones fueron inmunizados con el virus de la vacuna recombinante que expresa la proteína S del SARS-CoV y las proteínas de la nucleocápside (N) (Yasui et al., 2008). La patología pulmonar también se observó cuando se utilizaron partículas de replicación del virus de la encefalitis equina venezolana (VRP) que expresan la proteína N para inmunizar a los ratones (Deming et al., 2006).

Desafortunadamente, pero no sorprendentemente, se notificaron hallazgos similares para los candidatos a la vacuna MERS-CoV. Una vacuna MERS-CoV inactivada indujo anticuerpos neutralizantes en ratones y también dio como resultado una reagudización de la patología tipo 2 en el pulmón, es decir, se observaron infiltrados eosinófilos y mayores concentraciones de IL-5 e IL-13 (Agrawal et al., 2016). Algunos estudios sugieren que esta patología tipo 2 puede mejorarse o prevenirse mediante el uso de agonistas de los receptores Toll-Like (Iwata-Yoshikawa et al., 2014) o la delta inulina (Honda-Okubo et al., 2015) como adyuvantes para el virus completo inactivado o para las posibles vacunas recombinantes de proteína de espiga. En general, estos hallazgos son preocupantes. La evaluación histopatológica cuidadosa de los pulmones debe ser parte del desarrollo preclínico de las vacunas COVID-19.

La inmunización de los primates no humanos produce una lesión pulmonar severa y aguda

En un estudio reciente, los macacos chinos fueron vacunados con un virus vacuna modificado Ankara (MVA) que codifica la glucoproteína S del SARS-CoV de longitud completa (ADS-MVA) y 8 semanas después fueron expuestos al SARS-CoV (Liu et al., 2019). La vacunación indujo altos niveles de anticuerpos y redujo la carga de virus. Sin embargo, los monos vacunados tenían daño alveolar difuso (DAD) (Liu et al., 2019). Un estudio anterior había utilizado el SARS-CoV inactivado para vacunar a cuatro macacos.

Tres monos estuvieron protegidos durante la exposición, mientras que un macaco tenía una patología pulmonar compatible con un fomento de la enfermedad dependiente de anticuerpos (Wang et al., 2016). Además, estos autores sugirieron que este fenómeno estaba mediado por anticuerpos contra ciertos epítomos de la proteína S del SARS-CoV, pero no otros (Wang et al., 2016).

Los anticuerpos anti-S potencian la infección de las células inmunes humanas

Los anticuerpos contra la proteína espiga del SARS-CoV pueden mejorar la entrada del virus en las células humanas mediante la interacción con epítomos conformacionales en el dominio de unión ACE2 (Yang et al., 2005). Se notificó que el suero inmune anti-espiga promueve la infección de las líneas celulares hematopoyéticas humanas por SARS-CoV. La entrada del virus no estaba mediada a través de ACE2, sino que dependía del receptor II de la Fc (Jaume et al., 2011). Si bien, mientras aún queda por determinar la relevancia in vivo de estas constataciones, sigue habiendo una serie de aspectos que abordar para el desarrollo de vacunas seguras y eficaces contra COVID-19.

Pronóstico

Dado los múltiples y enormes esfuerzos para desarrollar una vacuna contra COVID-19, podemos ser optimistas de que una vacuna segura y eficaz estará disponible en un futuro no lejano. El desarrollo de una vacuna contra el ébola tardó cinco años y hay razones para creer que la(s) vacuna(s) de COVID-19 se desarrollarán aún más rápido. Debemos tener en cuenta que el descubrimiento de las vacunas y su desarrollo precoz requieren sólo el 30% de todo el trabajo y el tiempo necesario para ofrecer una vacuna a la población.

Un desafío para los diseñadores de la(s) vacuna(s) contra COVID-19 es que los ancianos son más susceptibles a la infección y conllevan un riesgo particularmente alto de enfermedad grave o letal. Debido a la inmunosenescencia, los ancianos son notablemente difíciles de inmunizar, requiriendo dosis más altas o sistemas de inmunización particulares para generar una respuesta inmune protectora. Los estudios en ratones indican que los animales mayores también son más propensos a desarrollar inmunopatología tras la vacunación.

Una lección que debería haberse aprendido ya después del brote del SARS es que los virus más enzoóticos saltarán de sus reservorios de animales a los seres humanos. Dado que no son demasiados los virus que pueden causar infecciones respiratorias graves y potencialmente mortales, no debemos detener nuestros esfuerzos una vez que se disponga de una vacuna específica sarS-CoV-2. En su lugar, se deben hacer esfuerzos para desarrollar una plataforma vacunal que pueda adaptarse rápidamente a los nuevos coronavirus emergentes. No sabemos la fecha del próximo brote, pero podemos estar seguros de que el SARS-CoV-2 no es el último coronavirus al que la humanidad tiene que enfrentarse.

References

- Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. **Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus.** *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Sep;12(9):2351-6. PubMed: <https://pubmed.gov/27269431>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1177688>
- Amanat F, Krammer F. **SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report.** *Immunity.* 2020 Apr 14;52(4):583-589. PubMed: <https://pubmed.gov/32259480>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** *J Clin Invest.* 2020 Apr 7. pii: 138745. PubMed: <https://pubmed.gov/32254064>. Full-text: <https://doi.org/138745>

- Bolles M, Deming D, Long K, et al. **A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge.** *J Virol.* 2011 Dec;85(23):12201-15. PubMed: <https://pubmed.gov/21937658>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.06048-11>
- Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. **Passive antibody therapy for infectious diseases.** *Nat Rev Microbiol.* 2004 Sep;2(9):695-703. PubMed: <https://pubmed.gov/15372080>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nrmicro974>
- Castilow EM, Olson MR, Varga SM. **Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine-enhanced disease.** *Immunol Res.* 2007;39(1-3):225-39. PubMed: <https://pubmed.gov/17917067>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s12026-007-0071-6>
- Chun S, Chung CR, Ha YE, et al. **Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome.** *Ann Lab Med.* 2016 Jul;36(4):393-5. PubMed: <https://pubmed.gov/27139619>. Full-text: <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.4.393>
- Deming D, Sheahan T, Heise M, et al. **Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants.** *PLoS Med.* 2006 Dec;3(12):e525. PubMed: <https://pubmed.gov/17194199>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030525>
- Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng BH, Tseng CT, Petrovsky N. **Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology.** *J Virol.* 2015 Mar;89(6):2995-3007. PubMed: <https://pubmed.gov/25520500>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.02980-14>
- Houser KV, Broadbent AJ, Gretebeck L, et al. **Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody.** *PLoS Pathog.* 2017 Aug 17;13(8):e1006565. PubMed: <https://pubmed.gov/28817732>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006565>
- Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, et al. **Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine.** *J Virol.* 2014 Aug;88(15):8597-614. PubMed: <https://pubmed.gov/24850731>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00983-14>
- Jaume M, Yip MS, Cheung CY, et al. **Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent Fcγγ pathway.** *J Vi-*

- rol. 2011 Oct;85(20):10582-97. PubMed: <https://pubmed.gov/21775467>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00671-11>
- Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets**. Cell Host Microbe. 2020 Apr 5. pii: S1931-3128(20)30187-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32259477>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>
- Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. **Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection**. JCI Insight. 2019 Feb 21;4(4). pii: 123158. PubMed: <https://pubmed.gov/30830861>. Full-text: <https://doi.org/123158>
- Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, et al. **Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV**. Vaccine. 2008 Feb 6;26(6):797-808. PubMed: <https://pubmed.gov/18191004>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.092>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis**. J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: <https://pubmed.gov/25030060>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Marston HD, Paules CI, Fauci AS. **Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History**. N Engl J Med. 2018 Apr 19;378(16):1469-1472. PubMed: <https://pubmed.gov/29513615>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1802256>
- Openshaw PJ, Culley FJ, Olszewska W. **Immunopathogenesis of vaccine-enhanced RSV disease**. Vaccine. 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S27-31. PubMed: <https://pubmed.gov/11587806>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00301-2](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00301-2)
- Pedersen NC, Black JW. **Attempted immunization of cats against feline infectious peritonitis, using avirulent live virus or sublethal amounts of virulent virus**. Am J Vet Res. 1983 Feb;44(2):229-34 PubMed: <https://pubmed.gov/6299143>.
- Perlman S, Dandekar AA. **Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS**. Nat Rev Immunol. 2005 Dec;5(12):917-27. PubMed: <https://pubmed.gov/16322745>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nri1732>
- Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. **Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus**. PLoS One. 2012;7(4):e35421. PubMed: <https://pubmed.gov/22536382>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>
- Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, et al. **Immunogenicity of recombinant feline infectious peritonitis virus spike protein in mice and kittens**. Adv Exp Med Biol. 1990;276:217-22. PubMed: <https://pubmed.gov/1966406>. Full-text: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5823-7_30

- Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. **Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates.** ACS Infect Dis. 2016 May 13;2(5):361-76. PubMed: <https://pubmed.gov/27627203>. Full-text: <https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.6b00006>
- Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. **Immunitization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets.** J Virol. 2004 Nov;78(22):12672-6. PubMed: <https://pubmed.gov/15507655>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004>
- Weiss RC, Scott FW. **Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with dengue hemorrhagic fever.** Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 1981;4(2):175-89. PubMed: <https://pubmed.gov/6754243>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/0147-9571\(81\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0147-9571(81)90003-5)
- Yang ZY, Werner HC, Kong WP, et al. **Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jan 18;102(3):797-801. PubMed: <https://pubmed.gov/15642942>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.0409065102>
- Yasui F, Kai C, Kitabatake M, et al. **Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV.** J Immunol. 2008 Nov 1;181(9):6337-48. PubMed: <https://pubmed.gov/18941225>. Full-text: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6337>

5. Diagnóstico

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

Este capítulo se incluirá en la próxima edición. Mientras tanto, consulte el texto en inglés en <https://www.COVIDReference.com/diagnosis>.

6. Manifestaciones Clínicas

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Después de un tiempo de incubación promedio de alrededor de 5 días (rango: 2-14 días), una infección típica por COVID-19 comienza con tos seca y fiebre leve (38.1–39 ° C o 100.5–102.1 ° F), y a menudo, se acompaña de pérdidas en los sentidos del olfato y gusto. En una etapa más avanzada, los pacientes pueden experimentar dificultad para respirar y requieren ventilación mecánica.

Los hallazgos de laboratorio incluyen linfocitopenia. En pacientes con un desenlace fatal, los niveles de dímero D, ferritina sérica, lactato deshidrogenasa sérica e IL-6 fueron elevados en comparación con los sobrevivientes.

El desenlace de una infección por COVID-19 es a menudo impredecible, especialmente en pacientes mayores con comorbilidades. El cuadro clínico va desde asintomático hasta rápidamente devastador. Gran parte de los datos clínicos hasta la fecha todavía se basan en las experiencias en China (el Cuadro 1 ofrece una visión general de los estudios más importantes). Con la propagación masiva de la infección en Europa y los EE.UU., quedará claro si estas experiencias pueden transferirse a condiciones más locales.

Período de incubación

Un análisis agrupado de 181 casos confirmados de COVID-19 con exposición identificable y ventana de inicio de síntomas estimó que la mediana del período de incubación fue de 5.1 días con un IC del 95% de 4,5 a 5,8 días (Lauer 2020). Los autores estimaron que el 97.5% de aquellos que desarrollan síntomas lo harán den-

tro de los 11.5 días (8.2 a 15.6 días) de la infección. Menos del 2.5% de las personas infectadas mostrarán síntomas dentro de 2.2 días, mientras que el inicio de los síntomas ocurrirá dentro de 11.5 días en el 97.5%. Sin embargo, teniendo en cuenta las suposiciones anteriores, 101 de cada 10,000 casos desarrollarán síntomas después de 14 días de seguimiento activo o cuarentena. Otro análisis de 158 casos confirmados fuera de Wuhan estimó un período de incubación con una mediana muy similar de 5.0 días (IC del 95%, 4.4 a 5.6 días), con un rango de 2 a 14 días (Linton 2020). En un análisis detallado de 36 casos vinculados a los primeros tres grupos de transmisión local circunscrita en Singapur, el período de incubación promedio fue de 4 días con un rango de 1-11 días (Pung 2020). En definitiva, el período de incubación de alrededor de 4-6 días es acorde con el de otros coronavirus que causan SARS o MERS (Virlogeux 2016).

Cabe destacar que el tiempo desde la exposición hasta el inicio de la infecciosidad (período de latencia) puede ser más corto. Hay pocas dudas de que es posible la transmisión de SARS-CoV-2 durante el período tardío de incubación (Li 2020). En un estudio longitudinal, la carga viral fue alta durante 2-3 días antes de la aparición de los síntomas, e incluso el pico se alcanzó 0,7 días antes de la aparición de los síntomas. Los autores de este artículo de Nature Medicine estimaron que aproximadamente el 44% (95% IC 25-69%) de todas las infecciones secundarias son causadas por estos pacientes presintomáticos (He 2020).

Síntomas

Fiebre, tos, dificultad respiratoria o disnea

Hay síntomas en la mayoría de los casos (para sintomáticos, ver más abajo). En el estudio más grande publicado hasta la fecha (Guan 2020, ver Tabla 1 y 2), la fiebre fue el síntoma más común en el 88.7%, con una mediana máxima de 38.3 °C; solo el 12.3%

tenía una temperatura de $> 39^{\circ}\text{C}$. La ausencia de fiebre parece ser algo más frecuente que en el SARS o MERS. Por lo tanto, la fiebre por sí sola puede no ser suficiente para detectar en el ámbito de la vigilancia pública. El segundo síntoma más común es la tos, que ocurre en aproximadamente dos tercios de todos los pacientes.

En Francia, 6.800 pacientes son tratados en unidades de cuidados intensivos. Más de 500 de estos han sido evacuados a hospitales desde puntos críticos epidémicos como Alsacia y el área metropolitana de París a regiones con menos casos de COVID-19. Se han empleado trenes y aviones de alta velocidad (TGV) especialmente adaptados.

En un metaanálisis de COVID-19 de artículos publicados hasta el 23 de febrero, la fiebre (88,7%), la tos (57,6%) y la disnea (45,6%) fueron las manifestaciones clínicas más prevalentes (Rodríguez-Morales 2020). En otra revisión, los porcentajes correspondientes fueron 88.5%, 68.6% y 21.9%, respectivamente (Li 2020). Como se muestra en la Tabla 1, son evidentes algunas diferencias entre los casos graves y no graves. En el estudio de Wuhan en pacientes con COVID-19 grave, el análisis multivariado reveló que una frecuencia respiratoria superior a 24 respiraciones por minuto al ingreso fue más común en los no sobrevivientes (63% versus 16%). Otros encontraron tasas más altas de dificultad para respirar y temperatura superior a 39.0 en pacientes mayores en comparación con pacientes más jóvenes (Lian 2020).

Se ha descrito una plétora de síntomas en las últimas semanas, lo que indica claramente que COVID-19 es una enfermedad compleja, que de ninguna manera consiste sólo en una infección respiratoria. Aunque los síntomas son inespecíficos y, por ello, el diagnóstico diferencial abarca una amplia gama de infecciones, enfermedades respiratorias y otras enfermedades, se debe examinar con detalle al paciente. Los síntomas se presentan brevemente a continuación.

Tabla 1. Estudios clínicos destacados, características principales.

	Guan 2020	Wu 2020	Mizumoto 2020	Zhou 2020
n	1,099	73,314	634	191
	China	China	Japan	Wuhan (China)
Edad media	47 (IQR 35-58)	NA	58	56 (IQR 46-67)
Edad avanzada	15.1% (> 65 años)	11.9% (> 70 años)	75.1% (> 60 años)	NA
Mujer	41.9%	NA	49.4%	37.7%
Enfermedad grave.	15.7% (NAC)	18.6% (más que neumonía leve)	NA	NA
Muerte	1.4% (15)*	2.3% (1,023)	1.1% (7**)	28.3%

*seguimiento corto, resultados desconocidos en el momento del corte de datos. ** seguimiento más prolongado

El estudio de [Guan](#) (N Engl J Med) es la cohorte clínica más grande hasta la fecha con 1.099 pacientes relativamente bien documentados de 552 hospitales en 30 provincias chinas, ingresados a partir del 29 de enero (Guan 2020).

El segundo estudio (Wu 2020) es un informe del CDC chino que resume lo que sucedió durante las primeras semanas.

El tercer estudio describe un brote a bordo del crucero Diamond Princess (Mizumoto 2020).

El cuarto estudio informa sobre pacientes hospitalizados en Wuhan con COVID-19 grave que tienen un resultado definitivo (Zhou 2020).

Síntomas otorrinolaringológicos (incluido la anosmia)

Aunque los síntomas del tracto respiratorio superior como rino-rrhea, congestión nasal, estornudos y dolor de garganta son relativamente inusuales, varios grupos han notificado recientemente sobre la anosmia y la hiposmia como signo precoz (Luers 2020, Gane 2020). Curiosamente, estos síntomas otorrinolaringológicos parecen ser mucho más comunes en Europa que en Asia. Sin embargo, todavía no está claro si se trata de una diferencia real o si esas molestias en la fase inicial en China no se registraron lo suficientemente bien. Ahora hay muy buenos datos de Europa:

De entre 417 pacientes con COVID-19 leve-moderado (de 12 hospitales europeos), el 86% y el 88% notificaron disfunciones olfativas y gustativas, respectivamente (Lechien 2020). La gran mayoría tuvo anosmia (también hubo hiposmia, parosmia, fantosmia) y la tasa de recuperación olfativa temprana fue del 44%. Las mujeres estaban más afectadas que los varones. La disfunción olfativa apareció antes (12%), al mismo tiempo (23%) o después (65%) de la aparición de otros síntomas. No hay duda de que la anosmia súbita o ageusia deben ser reconocidas como síntomas importantes de COVID-19.

"Gripe más 'pérdida de olor' significa COVID-19". Entre 263 pacientes que se presentaron en marzo (en un solo centro de San Diego) con síntomas similares a los de la gripe, se halló pérdida de olfato en el 68% de los pacientes de COVID-19 (n=59), en comparación con sólo el 16% de pacientes negativos (n=203). El olor y el deterioro del gusto se asociaron de forma independiente y fuerte con la positividad (anosmia: odds ratio ajustada 11, 95% IC: 5a24). Por el contrario, el dolor de garganta se asoció independientemente con la negatividad (Yan 2020).

Síntomas y problemas cardiovasculares

Cada vez hay más evidencias de efectos directos e indirectos del SARS-CoV-2 en el corazón, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes (Bonow 2020). EL SARS-CoV-2 tiene el potencial de infectar cardiomiocitos, pericitos y fibroblastos a través de la vía ECA2 que conduce a lesiones miocárdicas directas, pero esa secuencia fisiopatológica sigue sin estar probada (Hendren 2020). Una segunda hipótesis para explicar la lesión miocárdica relacionada con COVID-19 se centra en el exceso de citoquinas y/o mecanismos mediados por anticuerpos. Clínicamente, COVID-19 puede manifestarse con un síndrome cardiovascular agudo (llamado "ACovCS"). Se han descrito numerosos casos con ACovCS, no sólo con dolores torácicos típicos, sino también con manifestaciones cardiovasculares muy diversas. La troponina es un parámetro importante (ver más abajo). En una serie de casos de 18 pacientes con COVID-19 que tenían una elevación del segmento ST, hubo variabilidad en la presentación, una alta prevalencia de enfermedad no obstructiva y un mal pronóstico. 6/9 pacientes sometidos a angiografía coronaria tenían enfermedad obstructiva. Cabe destacar que los 18 pacientes tenían niveles elevados de dímero D (Bangalore 2020).

En pacientes con un síndrome coronario aparentemente típico, COVID-19 también debe considerarse en el diagnóstico diferencial, incluso en ausencia de fiebre o tos (Fried 2020, Inciardi 2020).

Síntomas gastrointestinales

En los estudios chinos, rara vez se veían síntomas gastrointestinales. En un metanálisis de 60 estudios que incluyeron 4.243 pacientes, la prevalencia agrupada de síntomas gastrointestinales fue del 18% (IC del 95%, 12%-25%); la prevalencia fue menor en los estudios en China que en otros países. Entre los primeros 393 pacientes consecutivos que fueron ingresados en dos hospi-

tales de la ciudad de Nueva York, la diarrea (24%) y las náuseas y vómitos (19%) eran más frecuentes que en los informes de China (Goyal 2020). El ARN viral de las heces se detectó con mayor frecuencia entre las personas con diarrea (Cheung 2020). Al igual que con los síntomas otorrinolaringológicos, sigue sin estar claro si esta diferencia refleja la variación geográfica o las diferencias en la notificación de estos síntomas).

Síntomas neurológicos

La propensión neuroinvasiva se ha demostrado como una característica común de los coronavirus humanos. Estos virus pueden invadir el tronco encefálico a través de una ruta conectada a la sinapsis

-desde el

al SARS-CoV-2, la aparición precoz de síntomas como los olfativos (véase más arriba), requiere una evaluación más a fondo por la posible afectación del SNC. Son posibles las complicaciones neurológicas tardías en pacientes curados de COVID-19 (Baig 2020). Una serie de casos observacionales retrospectivos encontró 78/214 pacientes (36%) con manifestaciones neurológicas que van desde síntomas bastante específicos (pérdida del sentido del olfato o del gusto, miopatía y accidente cerebrovascular) hasta síntomas más inespecíficos (dolor de cabeza, baja conciencia, mareos o convulsiones). Queda por ver si estos síntomas más inespecíficos son manifestaciones de la enfermedad en sí (Mao 2020).

Especialmente en los pacientes con COVID-19 grave, los síntomas neurológicos son frecuentes. En una serie observacional de 58 pacientes, el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) debido a la infección por SARS-CoV-2 se asoció con encefalopatía, agitación y confusión prominentes y signos del tracto corticoespinal. Sigue sin estar claro cuáles de estas características se debieron a la encefalopatía crítica relacionada con enfermedades, las citoquinas o el efecto o la retirada de la medicación, y

qué características eran específicas de la infección por SARS-CoV-2 (Helms 2020).

Otros signos de infección como irritación faríngea, inflamación de las amígdalas, agrandamiento de los ganglios linfáticos o erupción cutánea eran casi inexistentes. Todos los síntomas son inespecíficos, por lo que el diagnóstico diferencial incluye una amplia gama de infecciones, trastornos respiratorios que podrían no distinguirse clínicamente.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio más evidentes en el gran estudio de cohorte de China (Guan 2020) se muestran en la Tabla 2. Al ingreso, la linfocitopenia estaba presente en el 83,2% de los pacientes, la trombocitopenia en el 36,2% y la leucopenia en el 33,7%. En la mayoría de los pacientes, la proteína C reactiva se elevó a niveles moderados; menos comunes fueron los niveles elevados de alanina aminotransferasa y dímero-D. La mayoría de los pacientes tienen valores normales de procalcitonina al ingreso.

Los pacientes con enfermedad grave tenían alteraciones analíticas más acusadas (como una linfocitopenia) que aquellos con enfermedad no grave. Esto también se observó en un gran estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados en Wuhan, donde el recuento de linfocitos y leucocitos fue significativamente menor en los no sobrevivientes. En estos, también los niveles de dímero D, ferritina sérica, troponina I cardíaca de alta sensibilidad, lactato deshidrogenasa sérica e IL-6 fueron claramente elevados en comparación con los sobrevivientes (Zhou 2020). En particular, el dímero D parecía tener un valor pronóstico. En el estudio de Wuhan, todos los pacientes que sobrevivieron tenían un dímero D bajo durante la hospitalización, mientras que los niveles en los no sobrevivientes tendieron a aumentar bruscamente en el día 10. En un análisis multivariado, el valor del dímero D superior a 1 µg / ml siguió siendo el único hallazgo de

laboratorio que se asoció significativamente con la muerte intrahospitalaria, con una odds ratio de 18,4 (2,6-129, $p = 0,003$). Sin embargo, se ha descrito que el dímero D tiene una correlación con la mortalidad en pacientes con sepsis. Muchos de estos murieron de sepsis en el estudio de Wuhan.

Tabla 2. Porcentaje de síntomas en la cohorte más grande hasta el momento (Guan 2020). La gravedad de la enfermedad se clasificó según las directrices de la Sociedad Torácica Estadounidense (Metlay 2019).

Síntomas clínicos	Todos	Enfermedad severa	No severa
Fiebre,%	88.7	91.9	88.1
Tos,%	67.8	70.5	67.3
Cansancio,%	38.1	39.9	37.8
Producción de esputo,%	33.7	35.3	33.4
Dificultad respiratoria,%	18.7	37.6	15.1
Mialgias y artralgias,%	14.9	17.3	14.5
Dolor de garganta,%	13.9	13.3	14.0
Cefalea,%	13.6	15.0	13.4
Escalofríos,%	11.5	15.0	10.8
Náuseas y vómitos,%	5.0	6.9	4.6
Congestión nasal,%	4.8	3.5	5.1
Diarrea,%	3.8	5.8	3.5
Hallazgos radiológicos			
Alteraciones en la radiografía,%	59.1	76.7	54.2
Alteraciones en la TAC,%	86.2	94.6	84.4
Hallazgos de laboratorio			
Leucocitos <4,000 por mm ³ ,%	33.7	61.1	28.1
Linfocitos <1,500 por mm ³ ,%	83.2	96.1	80.4
Plaquetas <150,000 por mm ³ ,%	36.2	57.7	31.6
PCR ≥10 mg/L,%	60.7	81.5	56.4
Lactato deshidrogenasa (LDH) ≥250 U/L,%	41.0	58.1	37.1
AST >40 U/L,%	22.2	39.4	18.2
Dímero D ≥0.5 mg/L,%	46.6	59.6	43.2

Los niveles bajos de linfocitos y altos de LDH también se emplean en scores de riesgo (aún no validados) para predecir el riesgo de progresión (Ji 2020). Los niveles bajos de plaquetas se deben a otras causas (Revisión: Xu 2020).

Además de los bajos niveles de linfocitos, LDH y dímero D, un metanálisis de 341 pacientes reveló que los niveles de troponina I cardíaca aumentan significativamente solo en pacientes con COVID-19 grave (Lippi 2020). Queda por ver si los niveles de troponina pueden usarse como factor pronóstico. Recientemente se publicó una revisión exhaustiva sobre la interpretación de los niveles elevados de troponina en COVID-19 (Chapman 2020).

En otro estudio observacional retrospectivo de 69 pacientes con COVID-19 grave, la disminución de los niveles de interleucina-6 (IL-6) estuvo estrechamente relacionada con la efectividad del tratamiento, mientras que el aumento de IL-6 indicó exacerbación de la enfermedad. Los autores concluyeron que el cambio dinámico de los niveles de IL-6 se puede utilizar como marcador en la monitorización de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave (Liu 2020).

Existen algunos datos sobre las consecuencias inmunológicas de COVID-19 procedentes de dos estudios retrospectivos de 21 y 44 sin VIH y con COVID-19. Dichos datos muestran disminuciones significativas de las células T CD4+ en casi todos los pacientes, con una disminución más pronunciada en casos graves que presentaron incluso menos de 200 células T CD4+/ μ l (Chen 2020, Quin 2020). También hay evidencia de un estudio más amplio sobre el SARS-CoV, que muestra una linfopenia prolongada antes de volver a la normalidad después de cinco semanas, con el recuento medio más bajo de células T CD4+ de 317 células/ μ l (He 2005). Hasta ahora, sin embargo, sigue sin estar claro si esto tiene valor clínico.

Hallazgos radiológicos

Los hallazgos principales en la radiografía de tórax y la TC son los de la neumonía atípica. Las anormalidades predominantes en la TAC son la consolidación y/o la opacidad en vidrio esmerilado de distribución bilateral, periférica y basal (Pan 2020). Los patrones de hallazgos radiológicos se describen con más detalle en el capítulo “Diagnóstico”.

Casos asintomáticos

Al considerar pacientes asintomáticos, es importante distinguir aquellos en los que la infección es todavía demasiado temprana para causar cualquier síntoma y aquellos que permanecerán asintomáticos durante todo el tiempo de infección. Los pacientes asintomáticos pueden transmitir el virus (Bai 2020, Rothe 2020). En un estudio del norte de Italia, las cargas virales en hisopos nasales entre sujetos asintomáticos y sintomáticos no difería significativamente, lo que sugiere el mismo potencial para transmitir el virus (Cereda 2020). En un brote en un centro de atención a largo plazo, 13/23 residentes que dieron positivo fueron asintomáticos o presintomáticos el día de las pruebas (Kimball 2020).

Si bien los médicos deben conocer los casos asintomáticos, el porcentaje real de aquellos que permanecen asintomáticos durante el curso de la infección es difícil de evaluar. Los mejores datos probablemente provienen de 3.600 personas a bordo del crucero Diamond Princess (Mizumoto 2020) que se convirtieron en actores involuntarios en un “experimento bien controlado” donde los pasajeros y la tripulación formaban una cohorte ambientalmente homogénea. Debido a las condiciones higiénicas insuficientes, > 700 personas se infectaron mientras el barco estaba en cuarentena en el puerto de Yokohama, Japón. Después de realizar pruebas, 328 (51.7%) de los primeros 634 casos con-

firmados eran asintomáticos. Considerando la variación del período de incubación entre 5.5 y 9.5 días, los autores calcularon la verdadera proporción asintomática en 17.9% (Mizumoto 2020).

De un total de 565 ciudadanos japoneses evacuados de Wuhan, la proporción asintomática se estimó en 41.6% (Nishiura 2020). En otro estudio sobre 55 pacientes asintomáticos con SARS-CoV-2 confirmado, la mayoría era de mediana edad y había tenido contacto cercano con miembros de la familia infectados (Wang 2020). En un estudio de cribado realizado en Islandia, el número de pacientes que dieron positivo para SARS-CoV-2, pero sin síntomas fue del 44%, aunque algunos de estos pueden haber sido presintomáticos (Gudbjartsson 2020).

En su conjunto, estos estudios preliminares indican que alrededor del 20-40% de todos los sujetos infectados con COVID-19 podrían permanecer asintomáticos durante la infección. Pero puede ser que todavía estemos bastante equivocados. Sólo los estudios de campo a gran escala sobre la seroprevalencia podrán aclarar la proporción exacta.

Clasificación clínica

No existe una clasificación clínica ampliamente aceptada o válida para COVID-19. El estudio clínico más grande distinguió entre casos severos y no graves (Guan 2020), de acuerdo con las pautas de diagnóstico y tratamiento para adultos con neumonía adquirida en la comunidad, publicado por la “American Thoracic Society” y la “Infectious Diseases Society of America” (Metlay 2019). En estas definiciones validadas, los casos graves incluyen un criterio principal o tres o más criterios menores. Los criterios menores son frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min, relación PaO₂ / FIO₂ <250, infiltrados multilobulares, confusión / desorientación, uremia, leucopenia, recuento bajo de plaquetas, hipotermia, hipotensión que requiere reanimación con fluidoterapia. Los criterios principales comprenden shock séptico con

necesidad de vasopresores o insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica.

Algunos autores (Wang 2020) han utilizado la siguiente clasificación que incluye cuatro categorías:

1. Casos leves: los síntomas clínicos fueron leves sin manifestación de neumonía a través de resultados de imágenes
2. Casos comunes: fiebre y otros síntomas respiratorios con manifestación de neumonía en los resultados radiológicos.
3. Casos severos: Incluye a pacientes que cumplen cualquiera de los siguientes criterios: dificultad respiratoria, hipoxia ($SpO_2 \leq 93\%$), análisis de gases en sangre alterado: ($PaO_2 < 60$ mmHg, $PaCO_2 > 50$ mmHg)
4. Casos críticos: Incluye aquellos que cumplen con cualquiera de los siguientes criterios: Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock acompañado de otra falla orgánica que necesita vigilancia y tratamiento en la UCI.

En el informe de los CDC chinos, la estimación de la gravedad de la enfermedad utilizó casi las mismas categorías (Wu 2020) aunque los números 1 y 2 se combinaron. Según el informe, hubo un 81% de casos leves y moderados, un 14% de casos graves y un 5% de casos críticos. Hay informes preliminares del Instituto Nacional de Salud de Italia, que notifican un 24,9% de casos graves y un 5,0% de casos críticos (Livingston 2020). Sin embargo, se cree que estos números sobreestiman altamente la carga de la enfermedad, dado el número tan bajo de casos diagnosticados en Italia en ese momento. Entre 7.483 profesionales sanitarios de los Estados Unidos con COVID-19, un total de 184 (2,1-4,9%) tuvo que ser admitido en las UGU. La tasa fue notablemente mayor en los 65 años mayores de 65 años, alcanzando el 6,9-16,0% (CDC 2020).

Resultados y consecuencias

Nos enfrentamos a un número cada vez mayor de casos graves y fatales en la pandemia actual. Las dos preguntas clínicas más difíciles, pero más frecuentes son: 1. ¿Cuántos pacientes desarrollan cursos severos o incluso letales de COVID-19? 2. ¿Cuál es la proporción real y exacta de las infecciones asintomáticas? Aprenderemos más sobre esto en breve a través de estudios de pruebas serológicas. Sin embargo, será importante que estos estudios se diseñen y lleven a cabo cuidadosamente, especialmente para evitar sesgos y confusiones.

Tasas de letalidad

Las tasas de letalidad (CFR) o las tasas de letalidad por infección (IFR) son difíciles de evaluar en una pandemia tan dinámica. La CFR puede estar sesgada hacia arriba al no informar los casos y hacia abajo por un seguimiento insuficiente o un resultado desconocido. Una tendencia a la baja también puede indicar mejoras en la vigilancia epidemiológica. Es probable que se sobreestime la mortalidad de COVID-19 y, especialmente, las primeras estimaciones sobre las infecciones asintomáticas o subclínicas y los sesgos, incluidos los sesgos en la detección, selección o notificación (Niforatos 2020) están sujetos a la duda.

No es correcto dividir solo el número de muertes entre el número total de casos confirmados (14 de abril para Italia 13.2%, Suecia 10.6%, España 10.4%, Corea del Sur 2.2%, Alemania 3.0%) no es apropiado.

El panorama es mucho más complejo y estos cálculos simples probablemente no reflejan la verdadera mortalidad en cada país sin tener en cuenta otras tres cuestiones:

1. Las políticas para realizar pruebas en un país y las capacidades del mismo. Este es el factor más importante. Cuantas menos personas se realicen la prueba (todas las personas, solo los

pacientes sintomáticos, solo los que tienen síntomas graves) mayor será la mortalidad. En Alemania, los sistemas para hacer pruebas y los recusos de laboratorio se pusieron en funcionamiento rápidamente (Stafford 2020).

2. Edad de la población total y especialmente de la población que se ve afectada primero. Por ejemplo, en Italia, un porcentaje muy alto de personas mayores se infectaron durante las primeras semanas, en comparación con Alemania (donde muchas personas adquirieron SARS-CoV durante las vacaciones de esquí o sesiones de carnaval). Especialmente si se ven afectados los sitios de alto riesgo (como las residencias de ancianos), los casos de muerte en el país aumentarán considerablemente. Por ejemplo, un solo brote en Washington ha dado lugar a 34 muertes entre 101 residentes de un centro de atención a largo plazo (McMichael 2020), es exactamente el mismo número de casos de muerte que Australia notificó como país entero el 4 de abril, entre un total de 5.635 casos confirmados de COVID-19.

3. Etapa de la epidemia. Algunos países han experimentado que su epidemia crece precoz y rápidamente, mientras algunos todavía están unos días o semanas de retraso. Las tasas de mortalidad solo reflejan la tasa de infección de 2-3 semanas antes. En el gran estudio retrospectivo de Wuhan, el tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte fue de 18.5 días (RIC 15-22 días).

Las “tasas de mortalidad” de algunos países seleccionados, basadas en el número de muertes y pruebas, se muestran en la Figura 1. Estas curvas reflejan la preparación de las pruebas y las capacidades de las pruebas. Un país como Suecia, que inicialmente se basó en la "inmunidad del rebaño", difiere significativamente de los países en los que se han hecho muchas pruebas desde el comienzo de la epidemia, como Alemania. Estados Unidos todavía

está al principio, en Corea el brote se detuvo relativamente rápidamente mediante medidas intensivas de seguimiento.

El informe resumido del CDC chino encontró una tasa de mortalidad del 2.3%, que representa 1,023 entre 44,672 casos confirmados (Wu 2020). La mortalidad aumentó notablemente en las personas mayores. En los casos de 70 a 79 años, la CFR fue del 8,0% y en los de 80 años tenían una tasa de letalidad del 14,8%. La TL también se elevó entre aquellos con enfermedades cardiovasculares (10.5%), enfermedades respiratorias crónicas (6.3%) para hipertensión (6.0%) y cáncer (5.6%). Entre 1.716 profesionales sanitarios, el 14,8% de los casos confirmados se clasificaron como graves o críticos y se notificaron 5 muertes. En un estudio actualizado, han muerto 23/3.387 profesionales sanitarios en China, lo que corresponde a una mortalidad del 0,68%. La mediana de edad era de 55 años (rango, 29 a 72), y 11 de los 23 profesionales sanitarios fallecidos habían sido reactivados de la jubilación (Zhang 2020). Los estudios actuales en los EE.UU. han encontrado tasas similares, las estimaciones de mortalidad fueron 0.3-0.6% (CDC 2020). De los 27 profesionales sanitarios que han muerto de COVID-19 hasta mediados de abril, 18 tenían más de 54 años de edad. Las bajas tasas de mortalidad en general se debieron probablemente al hecho de que los HCW eran más jóvenes y saludables, pero también que habían sido probados antes y con más frecuencia. Sin embargo, estas tasas pueden reflejar mejor las verdaderas tasas de letalidad.

Un análisis en profundidad más reciente de 48,557 casos y 2,169 muertes del epicentro, Wuhan, encontró tasas más bajas (Wu 2020). Los autores estimaron un riesgo general de letalidad sintomática (SCFR, la probabilidad de morir después de desarrollar síntomas) de solo 1.4% (0.9-2.1%). En comparación con los que tenían entre 30 y 59 años, los que tenían menos de 30 y más de 59 años tenían 0.6 (0.3-1.1) y 5.1 (4.2-6.1) veces más probabilidades

de morir después de desarrollar síntomas (Wu 2020). Otros grupos han confirmado estas tasas más bajas (Verity 2020).

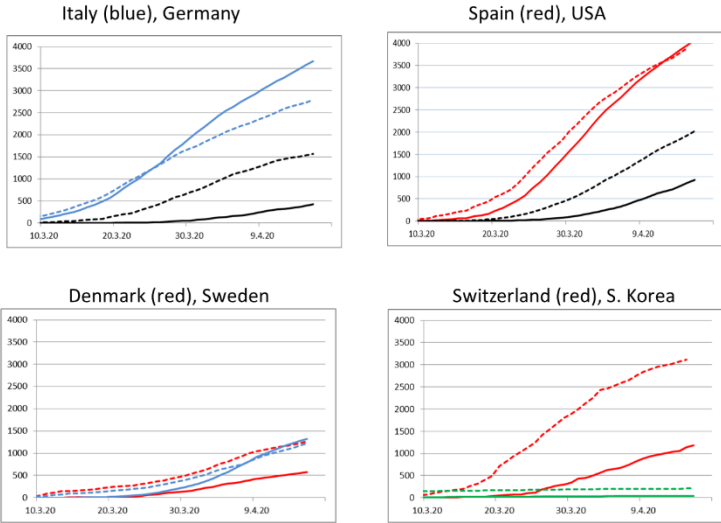


Figura 1. Personas que dieron positivo (por cada millón de habitantes, se corresponde con la línea discontinua) y muertes (por cada 10 millones de habitantes, se corresponde con la línea continua). La "mortalidad" alcanza el 10% en el punto donde las curvas se intersectan. Esto ha ocurrido en países como España, Italia o Suecia, pero es poco probable para otros como Alemania, Suiza o Dinamarca.

Una vez más, los datos más válidos parecen provenir de la Princesa Diamante. A partir del 17 de abril, el número total de infectados llegó a 712, y 13 pacientes murieron a causa de la enfermedad, lo que condujo a una TL del 8%. Sin embargo, esta tasa aún puede aumentar ya que al menos 47 pacientes estaban en estado grave (Moriarty 2020). Si todos los pacientes gravemente enfermos en el último seguimiento se mueren (14 de abril), esto daría

como resultado una TL del 2.8%. Por otro lado, alrededor del 75% de los pacientes en el Diamond Princess tenía 60 años o más, muchos de ellos en los ochenta. Proyectando la tasa de mortalidad de Diamond Princess en la estructura de edad de la población general, es obvio que la tasa de mortalidad puede ser mucho menor en otras poblaciones más amplias. La mortalidad estaría en un rango de 0,2-0,4 %.

Las tasas de mortalidad de los profesionales sanitarios, posiblemente bien supervisados, también se acercan relativamente a estas tasas (CDC 2020, Zhang 2020). Una vez más, aprenderemos más de los brotes limitados que afectan a poblaciones homogéneas, como cruceros y portaaviones. Actualmente se están llevando a cabo dos grandes "estudios involuntarios de campo": más de 600 marinos están infectados en el portaaviones estadounidense Theodore Roosevelt (un soldado ya ha muerto), y más de 1.000 pacientes COVID-19 en el portaaviones francés Charles de Gaulle. Estas poblaciones son probablemente jóvenes, saludables y se corresponden más a la población general.

Factores de riesgo de enfermedad grave

Desde el comienzo de la epidemia, la edad avanzada se ha identificado como un factor de riesgo importante para la gravedad de la enfermedad (Huang 2020, Guan 2020). En Wuhan, hubo una clara y considerable correlación entre la edad y las infecciones sintomáticas (susceptibilidad) y los riesgos de resultados fatales (Wu 2020). Según el Instituto Nacional de Salud de Italia, un análisis de los primeros 2,003 casos de muerte, la edad promedio fue de 80.5 años (IQR 74.3-85.9). Solo 17 (0.8%) tenían 49 años o menos, y un 87.7% tenían más de 70 años (Livingston 2020). Más recientemente, otro estudio importante había recalcado la gravedad de COVID-19 en personas mayores (McMichael 2020). En un brote notificado desde el Condado de King/Washington, se observaron un total de 167 casos confirmados en 101 residentes

(mediana de 83 años) de un centro de atención a largo plazo, en 50 trabajadores de la salud (HCW, mediana de 43 años) y 16 visitantes. La tasa de letalidad de los residentes fue del 33,7% (34 de 101) y del 0% entre hcW.

Tabla 3. Edad y comorbilidades en el artículo de NEJM (Guan 2020)

	Todos	Enfermedad grave	No grave
Edad > 65	15.1	27.0	12.9
Edad < 50	56.0	41.7	58.7
No fumadores (nunca)	85.4	77.9	86.9
Fumadores o exfumadores	14.5	22.1	13.1
EPOC,%	1.1	3.5	0.6
Diabetes,%	7.4	16.2	5.7
Hipertensión,%	15.0	23.7	13.4
Enfermedad coronaria,%	2.5	5.8	1.8
Enfermedad cerebrovascular,%	1.4	2.3	1.2
Infección por hepatitis B,%	2.1	0.6	2.4
Cáncer,%	0.9	1.7	0.8
Enfermedad crónica, renal	0.7	1.7	0.5
Inmunodeficiencia,%	0.2	0	0.2

Además de la edad avanzada, se han evaluado varios factores de riesgo en la pandemia actual. En el estudio clínico más grande hasta la fecha, se han identificado algunas comorbilidades como la hipertensión como los principales factores de riesgo de enfermedad grave y muerte (Tabla 3).

Otros han confirmado una tasa más alta para pacientes con comorbilidades como hipertensión o diabetes. Sin embargo, en el análisis multivariado de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, ninguna comorbilidad estuvo significativamente asociada con el resultado (Wang 2020, Zhou 2020).

En otra cohorte retrospectiva de 487 pacientes de COVID-19 en la provincia china de Zhejiang con datos clínicos detallados, los casos graves se dieron también entre mayores y varones. Los casos graves tuvieron una mayor incidencia de hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y neoplasia maligna, y menos exposición a la zona epidémica, pero más familiares infectados. En un análisis multivariado, además de la edad avanzada, el sexo masculino (OR 3,68, IC del 95% 1,75–7,75, $p=0,001$) y la presencia de hipertensión (OR 2,71, IC del 95% 1,32–5,59, $p=0,07$) se asociaron de forma independiente con enfermedad grave en el ingreso, independientemente del ajuste del tiempo de admisión (Shi 2020). Entre los 1.590 pacientes hospitalizados de China continental, después de ajustarse a la edad y al estado de tabaquismo, la EPOC (relación de riesgo 2,7, IC al 95% 1,4–5,0), diabetes (HR 1,6, IC al 95% 1,03–2,5), hipertensión (HR 1,6, IC del 95% 1,1–2,3) y neoplasia maligna (HR 3,5, IC 95% 1,6–7,7) fueron factores de riesgo para llegar incluso a morir (Guan 2020). Entre los primeros 393 pacientes consecutivos que fueron ingresados en dos hospitales de la ciudad de Nueva York, los pacientes obesos eran más propensos a requerir ventilación mecánica (Goyal 2020).

Como se muestra en la Tabla 3, hubo una tasa ligeramente mayor de fumadores actuales en pacientes con enfermedad grave. Un metanálisis de 5 estudios que comprendía 1.399 pacientes sólo observó una tendencia, pero ninguna asociación significativa entre el tabaquismo activo y la gravedad de COVID-19 (Lippi 2020). Sin embargo, otros autores han subrayado que los datos

actuales no permiten sacar conclusiones sólidas sobre la asociación de la gravedad de COVID-19 con el estado de tabaquismo (Berlín 2020).

Hasta ahora no hay puntuaciones de riesgo fiables y validadas. El CURB-65 utilizado en la neumonía adquirida por la comunidad no parece ser muy significativo. En un estudio de 208 pacientes, se desarrolló una nueva puntuación para predecir la progresión. Se basa en la edad, comorbilidades, linfocitos y LDH y parece funcionar bastante bien, pero todavía debe ser validado por estudios más grandes (Ji 2020). Esto también se aplica a otras puntuaciones, a veces incluso más complicadas (Gong 2020).

Se necesita más investigación sobre el efecto nocivo de las comorbilidades, especialmente con respecto al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La hipertensión, la enfermedad cardiovascular y la diabetes comparten la fisiopatología del SRAA subyacente que puede ser clínicamente perspicaz. En particular, la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) está desregulada (aumentada) en la enfermedad cardiovascular (Hanff 2020). Como la entrada de células SARS-CoV-2 depende de ACE2 (Hoffmann 2020), el aumento de los niveles de ACE2 puede aumentar la virulencia de SARS-CoV-2 dentro del pulmón y el corazón.

En el estudio más grande hasta la fecha de 1.099 pacientes con COVID-19, la hipertensión se asoció con un mayor riesgo (24% frente a 13%) de la enfermedad grave (Guan 2020). Sin embargo, la medicación no se registró en este estudio, y varias sociedades médicas y revisiones desaconsejan explícitamente la interrupción de los inhibidores de la ECA (Bavishi 2020, ESH 2020, Vaduganathan 2020).

Además, la unión del SARS-CoV-2 al ECA2 parece dar lugar a un desequilibrio en el sistema RAS (RAAS). Estudios en animales han demostrado que este desequilibrio podría incluso ser

influenciado favorablemente por inhibidores de la ECA o sartanes en el curso de la neumonía (Gurwitz 2020, Sun 2020). La verosimilitud biológica de los efectos saludables de los inhibidores del RAAS es intrigante y actualmente se están planeando varios ensayos para iniciar el tratamiento con losartán en pacientes con COVID-19.

Más recientemente, el primer estudio clínico no ha indicado ningún efecto nocivo de los inhibidores del SRAA en COVID-19. Entre 42 de los 417 pacientes ingresados en el Hospital de Shenzhen durante el tratamiento antihipertensivo, los pacientes que recibieron estos medicamentos tenían una tasa más baja de enfermedades graves que los que no (5/17 en comparación con 12/25), y una tendencia hacia un nivel más bajo de IL-6 en sangre periférica (Meng 2020). En otro estudio, los pacientes con inhibidores de la ECA tampoco tenían un mayor riesgo de cursos graves (Wang 2020).

Predisposición

COVID-19 muestra un curso extremadamente variable, desde completamente asintomático hasta fulminantemente mortal. En algunos casos afecta a personas jóvenes y aparentemente sanas, para quienes la gravedad de la enfermedad no es causada por la edad ni por ninguna comorbilidad – sólo piensa en el médico chino Li Wenliang, que murió a la edad de 34 años de COVID-19 (ver capítulo Cronología). Hasta ahora, sólo se pueden hacer suposiciones. ¿Existe una predisposición genética para los cursos severos? Algunos informes preliminares sugieren que este es el caso. Por ejemplo, un informe de Irán describe a tres hermanos entre los 54 y 66 años que murieron de COVID-19 después de menos de dos semanas padeciendo un curso fulminante de la

enfermedad. Los tres habían estado sanos anteriormente y no padecían enfermedades subyacentes (Yousefzadegan 2020).

Además de la predisposición genética, deben tenerse en cuenta otras posibles razones para un curso severo: la cantidad de exposición viral (¿probablemente alta para Li Wenliang?), la vía por la que el virus entra en el cuerpo, en última instancia también la virulencia del patógeno y una posible inmunidad (parcial) de enfermedades virales previas. Todo esto tendrá que ser investigado en los próximos meses.

Sistemas de salud sobrecargados

La mortalidad también puede ser mayor en situaciones en las que los hospitales no pueden proporcionar cuidados intensivos a todos los pacientes que lo necesitan, sobre todo, el soporte ventilatorio. Por lo tanto, la mortalidad también estaría correlacionada con la carga del cuidado de la salud. Los datos preliminares muestran claras disparidades en las tasas de mortalidad entre Wuhan (> 3%), diferentes regiones de Hubei (alrededor del 2,9% en promedio) y en las demás provincias de China (alrededor del 0,7% en promedio). Los autores han postulado que es probable que esto esté relacionado con la rápida escalada en el número de infecciones alrededor del epicentro del brote, lo que ha resultado en una insuficiencia de recursos de atención médica, lo que afecta negativamente los resultados de los pacientes en Hubei, mientras que esto todavía no ha sido la situación en otras partes de China (Ji 2020). Otro estudio estimó el riesgo de muerte en Wuhan hasta en un 12% en el epicentro y alrededor del 1% en otras áreas más levemente afectadas (Mizumoto 2020).

La pesadilla de recursos insuficientes es actualmente la realidad en el norte de Italia. En Italia, el 15 de marzo, las cifras de muertes acumuladas excedieron por primera vez las de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos, una clara señal de un colap-

so del sistema de atención médica. Otros países o regiones enfrentarán la misma situación pronto.

Reactivaciones, reinfecciones

Hay varios informes de pacientes que se vuelven positivos de nuevo después de pruebas de PCR negativas (Lan 2020, Xiao 2020, Yuan 2020). Estos informes han ganado mucha atención porque esto podría indicar tanto reactivaciones como reinfecciones. Sin embargo, después de una inspección más detallada de estos informes, no hay buena evidencia de reactivaciones o reinfecciones, y son mucho más probables otras razones. Siempre deben ser considerados los problemas metodológicos de la PCR; los resultados pueden fluctuar considerablemente (Li 2020). La recopilación o el almacenamiento de materiales insuficientes son solo dos ejemplos de muchos problemas con la PCR. Incluso si todo se hace correctamente, se puede esperar que una PCR pueda fluctuar entre positivo y negativo en momentos en que los valores son bajos y la carga viral cae al final de una infección (W-lfel 2020). También depende del ensayo utilizado, el límite de detección está entre unos pocos cientos y varios miles de copias de virus/ml (Wang 2020).

El estudio más grande hasta la fecha encontró un total de 25 (14,5%) de 172 dados de alta por COVID-19 que se sometieron a una prueba positiva en casa después de dos resultados negativos de PCR en el hospital (Yuan 2020). En promedio, el tiempo entre el último negativo y la primera prueba positiva fue de 7,3 (desviación estándar 3,9) días. No hubo diferencias con los pacientes que permanecieron negativos. Esto y el corto período de tiempo sugieren que en estos pacientes no se esperan reactivaciones.

Las reactivaciones, así como las nuevas infecciones rápidas serían muy inusuales, especialmente para los coronavirus. Si se realiza una gran cantidad de pruebas, usted encontrará un número de estos pacientes que se vuelven positivos de nuevo después de la PCR negativa repetida y la convalecencia clínica. Es

probable que el fenómeno esté sobrevalorado. La mayoría de los pacientes se vuelven sanos de todos modos; además, no está claro si la renovada positividad en la PCR es sinónimo de infección.

Pronóstico

En los próximos meses, los estudios serológicos darán una idea más clara del número real de pacientes asintomáticos y aquellos con síntomas inusuales. Más importante aún, tenemos que aprender más sobre los factores de riesgo de enfermedad grave para adaptar las estrategias de prevención. La edad avanzada no es el único factor de riesgo. Recientemente, en el Reino Unido un paciente de 106 años con COVID-19 se recuperó por completo. Deben dilucidarse los mecanismos precisos de cómo las comorbilidades (y las medicaciones) pueden contribuir a un mayor riesgo de un curso de enfermedad grave. Los estudios genéticos e inmunológicos tienen que revelar la susceptibilidad y la predisposición para los cursos graves y leves. ¿Quién está realmente en riesgo? ¿Quién no? Poner en cuarentena solo a los mayores es demasiado fácil.

References

- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed:
<https://pubmed.gov/32083643>. Full-text:
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Baig AM. **Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2.** *CNS Neurosci Ther*. 2020 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32266761>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/cns.13372>
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. **ST-Segment Elevation in Patients with COVID-19 - A Case Series.** *N Engl J Med*. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302081>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers.** *JAMA Cardiol*. 2020

- Apr 3. pii: 2764299. PubMed: <https://pubmed.gov/32242890>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking**. *Nicotine Tob Res.* 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality**. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- CDC COVID Response Team. **Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 17;69(15):477-481. PubMed: <https://pubmed.gov/32298247>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6>
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. **High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19**. *Circulation.* 2020 Apr 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32251612>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
- Chen G, Wu D, Guo W, et al. **Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019**. *J Clin Invest.* 2020 Mar 27. pii: 137244. PubMed: <https://pubmed.gov/32217835>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. **Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis**. *Gastroenterology.* 2020 Apr 3. pii: S0016-5085(20)30448-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32251668>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- ESH. European Society of Hypertension: www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-COVID-19/
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19**. *Circulation.* 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. **Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?** *Rhinology.* 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed: <https://pubmed.gov/32240279>. Full-text: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Gong J, Ou J, Qiu X, et al. **A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) : A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China**. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 16. pii: 5820684.

- PubMed: <https://pubmed.gov/32296824>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa443>
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302078>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis.** *Eur Respir J.* 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. PubMed: <https://pubmed.gov/32217650>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. . PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Gurwitz D. **Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics.** *Drug Dev Res.* 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32129518>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. **Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 26. pii: 5811880. PubMed: <https://pubmed.gov/32215613>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** *Nat Med.* 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- He Z, Zhao C, Dong Q, et al. **Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets.** *Int J Infect Dis.* 2005 Nov;9(6):323-30. PubMed: <https://pubmed.gov/16095942>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110876/>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. **Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294339>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. **Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome.** *Circulation.* 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32297796>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven**

- Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. **Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763843. PubMed: <https://pubmed.gov/32219357>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Ji D, Zhang D, Xu J, et al. **Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818317. PubMed: <https://pubmed.gov/32271369>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis.** Radiology. 2020 Apr 17:201343. PubMed: <https://pubmed.gov/32301646>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. **Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 3;69(13):377-381. PubMed: <https://pubmed.gov/32240128>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>
- Lan L, Xu D, Ye G, et al. **Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 27. pii: 2762452. Abstract: <https://pubmed.gov/32105304>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med. 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. **Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Apr 6. pii: 10.1007/s00405-020-05965-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32253535>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

- Li P, Fu JB, Li KF, et al. **Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster.** *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32194239>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>
- Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19.** *J Med Virol.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32219885>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>
- Lian J, Jin X, Hao S, et al. **Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: 5811557. PubMed: <https://pubmed.gov/32211844>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. **Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data.** *J Clin Med.* 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed: <https://pubmed.gov/32079150>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
- Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Eur J Intern Med.* 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32192856>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.** *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32169400>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. **The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019.** *MedRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
- Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** *JAMA.* 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: <https://pubmed.gov/32181795>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Luers JC, Klusmann JP, Guntinas-Lichius O. **[The COVID-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?]** *Laryngorhinootologie.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215896>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.** *JAMA Neurol.* 2020 Apr 10. pii: 2764549. PubMed: <https://pubmed.gov/32275288>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of COVID-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** *N Engl J Med.* 2020 Mar

27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220208>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: <https://pubmed.gov/32228222>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. PubMed: <https://pubmed.gov/31573350>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Mizumoto K, Chowell G. **Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 13;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32168464>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200233>
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. **Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10). PubMed: <https://pubmed.gov/32183930>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. **Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 23 March 2020. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>.
- Nickel CH, Bingisser R. **Mimics and chameleons of COVID-19.** *Swiss Med Wkly.* 2020 Mar 23;150:w20231. PubMed: <https://pubmed.gov/32202647>. Full-text: <https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20231>
- Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. **COVID-19 fatality is likely overestimated.** *BMJ.* 2020 Mar 20;368:m1113. PubMed: <https://pubmed.gov/32198267>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1113>
- Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. **Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).** *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 13. pii: S1201-9712(20)30139-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32179137>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. **Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.** *Radiology.* 2020 Feb 13;200370. PubMed: <https://pubmed.gov/32053470>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. **Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.** *Lancet.* 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32192580>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)

- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. **Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 12. pii: 5803306. PubMed: <https://pubmed.gov/32161940>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. **Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 13:101623. PubMed: <https://pubmed.gov/32179124>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** *Crit Care.* 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: <https://pubmed.gov/32188484>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
- Stafford N. **COVID-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** *BMJ.* 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. **Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia.** *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020 Mar 12;43(3):219-222. PubMed: <https://pubmed.gov/32164092>. Full-text: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32227760>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. **Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32240634>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. **Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia.** *Sci Rep.* 2016 Oct 24;6:35839. PubMed: <https://pubmed.gov/27775012>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/srep35839>

- Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of Six Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2).** Clin Chem. 2020 Apr 13. pii: 5819547. PubMed: <https://pubmed.gov/32282874>.
- Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. **Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China.** J Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5807958. PubMed: <https://pubmed.gov/32179910>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119>
- Wang Y, Lu X, Chen H, et al. **Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19.** Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32267160>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE>
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** Nature 2020, April 1. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu JT, Leung K, Bushman M. **Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China.** Nature Medicine. 2020. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>
- Wu P, Duan F, Luo C, et al. **Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.** JAMA Ophthalmol. 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: <https://pubmed.gov/32232433>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence.** J Med Virol. 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32270882>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
- Xu P, Zhou Q, Xu J. **Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients.** Ann Hematol. 2020 Apr 15. pii: 10.1007/s00277-020-04019-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32296910>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. **Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms.** Int Forum Allergy Rhinol. 2020 Apr 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32279441>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
- Yousefzadegan S, Rezaei N. **Case Report: Death Due to Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Three Brothers.** Am J Trop Med Hyg. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32277694>. Full-text: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0240>

- Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: <https://pubmed.gov/32266381>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** Lancet. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

7. Tratamiento

Christian Hoffmann

El número de personas infectadas con SARS-CoV-2 está aumentando rápidamente. Debido a que hasta un 5-10% puede tener un curso grave y potencialmente mortal, existe una necesidad urgente de medicamentos eficaces. Actualmente no existe tratamiento eficaz probado para este virus. En la pandemia actual, no hay tiempo para el desarrollo de nuevos agentes específicos; una vacuna también tardará mucho en llegar. Por lo tanto, los antivirales o moduladores inmunes existentes con perfiles de seguridad conocidos cobrarán importancia como la ruta más rápida para combatir COVID-19. Aquellos compuestos que ya han sido probados en otras indicaciones ahora tienen prioridad, en particular aquellos que han demostrado ser efectivos en otros betacoronavirus como el SARS y el MERS.

Muchas sugerencias actuales han surgido de modelos animales, líneas celulares o incluso modelos de detección virtuales. Mientras que algunos enfoques tienen al menos alguna evidencia de beneficio clínico, para otros esto sigue siendo altamente especulativo. Una breve mirada a ClinicalTrials.gov puede ilustrar los intensos esfuerzos de investigación que están en marcha: el 18 de abril, la plataforma enumeró 657 estudios, con 284 seleccionados y de los cuales 121 son ensayos clínicos aleatorizados de Fase III (ECA, evaluados el 19 de abril).

Varios enfoques terapéuticos muy diferentes están en la línea de tratamiento para COVID-19: compuestos antivirales que inhiben los sistemas enzimáticos, aquellos que inhiben la entrada de SARS-CoV-2 en la célula y, finalmente, inmunomoduladores que se supone que reducen la tormenta de citoquinas y el daño pulmonar asociado que se ve en caso severo. En una guía provisio-

nal, la OMS declaró el 13 de marzo que “no hay evidencia actual para recomendar ningún tratamiento anti-COVID-19 específico” y que el uso de la terapéutica en investigación “debe realizarse bajo ensayos controlados, aleatorizados y controlados éticamente” (OMS 2020).

Sin embargo, realizar ensayos clínicos sigue siendo un desafío durante una crisis de salud pública (Roma 2020) and la inscripción de pacientes en ensayos clínicos no será posible en todas partes. Para estos, este capítulo puede ayudar en la toma de decisiones. Los siguientes agentes serán analizados aquí:

1. Inhibidores de la síntesis de ARN viral

Inhibidores de RdRp (RNA-dependent RNA polymerase)	Remdesivir, Favipiravir (and Ribavirin, Sofosbuvir)
Inhibidores de proteasa	Lopinavir/r (and Darunavir)

2. Antivirales inhibidores de la entrada

Inhibidores de TMRSS2	Camostat
Inhibidores de Fusión	Umifenovir
Otros	Hidroxi/cloroquina, Oseltamivir, Baricitinib

3. Inmunomoduladores y otras terapias inmunes.

Corticosteroides	
Terapias dirigidas a IL-6	Tocilizumab, Siltuximab
Inmunización pasiva	Plasma convaleciente

1. Inhibidores de la síntesis viral de ARN

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus de ARN monocatenario. Las moléculas diana contra las que se dirigen los fármacos son algunas proteínas no estructurales como la proteasa, la ARN

polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y la helicasa, pero también las proteínas accesorias. Los coronavirus no usan transcriptasa inversa. Solo hay un 82% de identidad genética entre SARS-CoV y SARS-CoV-2. Sin embargo, la gran homología genética para una de las enzimas clave, la RdRp que alcanza alrededor del 96% (Morse 2020), sugiere que las sustancias efectivas para el SARS también pueden ser efectivas para COVID-19.

Inhibidores de RdRp (RNA-dependent RNA polymerase)

Remdesivir

Remdesivir (RDV) es un análogo de nucleótido y el profármaco de un nucleósido de adenosina C que se incorpora a las cadenas de ARN virales hijas, lo que conlleva a una finalización prematura de la síntesis de ARN. Desde la OMS, remdesivir ha sido calificado como el candidato más prometedor para el tratamiento de COVID-19. Los experimentos *in vitro* han demostrado que remdesivir tiene una amplia actividad anti-CoV al inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN en cultivos de células epiteliales de las vías respiratorias, incluso a concentraciones submicromolares (Sheahan 2017). Esta inhibición de la ARN polimerasa también se aplica al SARS-CoV-2 (Wang 2020). El principio activo es muy similar al tenofovir alafenamida, otro análogo de nucleótido utilizado en la terapia contra el VIH. Remdesivir fue desarrollado originalmente por Gilead Sciences para el tratamiento del virus del Ébola, pero posteriormente fue abandonado tras los resultados decepcionantes en un gran ensayo clínico aleatorizado (Mullangu 2019).

Los datos experimentales de modelos de ratones mostraron una mejor eficacia profiláctica y terapéutica en MERS que una combinación de lopinavir / ritonavir (ver más abajo) e interferón beta. Remdesivir mejoró la función pulmonar y redujo la carga

viral y el daño pulmonar (Sheahan 2020). La resistencia al remdesivir en el SARS se generó en cultivos celulares, pero fue difícil de seleccionar y aparentemente perjudicó la aptitud viral y la virulencia (Agostini 2018). Lo mismo se ve con los virus MERS (Cockrell 2016). Los modelos animales sugieren que una infusión de 10 mg / kg de remdesivir una vez al día puede ser suficiente para el tratamiento, pero todavía faltan datos farmacocinéticos para humanos. Actualmente, Gilead está "en proceso" de abrir programas de acceso ampliado en Europa (consulte gilead.com). En los Estados Unidos, este programa ya está implementado.

Datos clínicos: Se ha demostrado la seguridad en el ensayo de Ébola. Actualmente, Remdesivir se está probando en varios ECA aleatorizados de fase III en > 1,000 pacientes con enfermedad COVID-19 leve a moderada y grave. Se planea completar estos estudios que reclutan pacientes en China y varios países europeos para finales de abril de 2020. Remdesivir se encuentra entre las cuatro opciones de tratamiento que se prueban en el gran ECA de SOLIDARIDAD de la OMS (ver más abajo). En los estudios de fase III sobre COVID-19, se inicia una dosis inicial de 200 mg el día 1, similar a los estudios de Ébola, seguido de 100 mg durante otros 9 días.

Hay algunos informes de casos sobre pacientes críticos, que mejoran rápidamente después del tratamiento intravenoso con remdesivir (Holshue 2020, Hillaker 2020). El 10 de abril, el *New England Journal of Medicine* publicó datos sobre los primeros 53 pacientes que fueron tratados con 10 días de remdesivir sobre una base de uso compasivo (Grein 2020). Estos resultados ganaron mucha atracción de los medios, ya que los autores ofrecieron una visión optimista sobre remdesivir. Aunque los datos virales no estaban disponibles, concluyeron con una "mejoría clínica en el 68%" (36/53) y una baja mortalidad "notable" del 13%, aparentemente inferior a la observada en un ECA con lopinavir / r (Cao 2020). Los autores también enfatizan repetidamente la gravedad

de la enfermedad en sus pacientes, ya que muchos requirieron ventilación, más que en el ensayo de lopinavir / r. Sin embargo, por varias razones, creemos que este informe es una advertencia para apresurar la ciencia. En ausencia de puntos finales primarios y datos virales, este informe fragmentario puede despertar falsas expectativas. Para más detalles, visite www.COVIDReference.com/remdesivir.

Favipiravir

Favipiravir es otro amplio inhibidor antiviral de la ARN polimerasa dependiente de ARN que ha sido aprobado para la gripe A y B en Japón y otros países (Shiraki 2020). El favipiravir se convierte en una forma activa intracelularmente, es decir, se convierte en ribofuranosil-trifosfato, que inhibe de forma selectiva la ARN polimerasa viral (Delang 2018). En un estudio in vitro, este compuesto no mostró actividad fuerte contra un aislado clínico de SARS-CoV-2 (Wang 2020). Sin embargo, el 14 de febrero se publicó en Shenzhen un comunicado de prensa con resultados prometedores (PR Favipiravir 2020). Aunque no hay datos científicos disponibles hasta la fecha, se ha otorgado la aprobación de cinco años al favipiravir en China con el nombre comercial Favilavir® (en Europa: Avigan®). Se recomienda una dosis de carga de 2400 mg dos veces al día, después de una dosis de mantenimiento de 1200-1800 mg una vez al día. Se deben tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas (Drug-Drug Interactions, DDI). A medida que el fármaco original sufre metabolismo en el hígado principalmente por la aldehído oxidasa (AO), se espera que los inhibidores potentes del AO como la cimetidina, amlodipino o amitriptilina causen interacciones medicamentosas relevantes (revisión: Du 2020).

Datos clínicos: Wuhan y Shenzhen informaron de resultados preliminares (comunicado de prensa) sobre resultados alentadores en 340 pacientes con COVID-19. Con favipiravir, los

pacientes mostraron períodos más cortos de fiebre (2.5 versus 4.2 días), eliminación viral más rápida (4 versus 11 días) y mejoría en los hallazgos radiológicos (Bryner 2020). El 26 de marzo (Chen 2020) se publicó un primer ensayo aleatorio abierto (ECA). Este ECA se realizó en 3 hospitales de China, comparando arbidol y favipiravir en 236 pacientes con neumonía por COVID-19. El resultado primario fue la tasa de recuperación clínica de 7 días (recuperación de fiebre, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y alivio de la tos). En pacientes con COVID-19 "ordinario" (no crítico), las tasas de recuperación fueron del 56% con arbidol (n = 111) y del 71% (n = 98) con favipiravir (p = 0.02), que fue bien tolerado, salvo por algunos niveles séricos de ácido úrico elevados. Sin embargo, no está claro si estos sorprendentes resultados son creíbles. En toda la población de estudio, no hubo diferencia evidente. Muchos casos no fueron confirmados por PCR. También hubo desequilibrios entre subgrupos de pacientes "ordinarios".

Otros inhibidores de RdRp

Se han tratado algunos otros compuestos que inhiben RdRp. La ribavirina es un análogo de guanósina y un inhibidor de la síntesis de ARN que se usó durante muchos años para la infección por hepatitis C y también se cree que inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN (Elfiky 2020). En el SARS y MERS, la ribavirina se combinó principalmente con lopinavir / ritonavir o interferón; sin embargo, nunca se ha demostrado un efecto clínico (Arabi 2017). La ribavirina actualmente está disponible genéricamente. Su uso está limitado por efectos secundarios considerables, especialmente anemia. El sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa que también se usa como agente de acción directa en la hepatitis C. Por lo general, se tolera muy bien. Los estudios de modelos han demostrado que el sofosbuvir también podría inhibir la ARN polimerasa al competir con los nucleótidos fisiológi-

cos por el sitio activo de esta enzima (Elfiky 2020). Sofosbuvir podría combinarse con IP de VHC. Entre estos, las combinaciones antivirales fijas con ledipasvir o velpatasvir podrían ser particularmente atractivas, ya que pueden inhibir tanto la ARN polimerasa como la proteasa de SARS-CoV-2 (Chen 2020). Los estudios están planificados, pero aún no están registrados oficialmente (valorado el 17 de abril).

Inhibidores de proteasa

Lopinavir

Algunos inhibidores de la proteasa (IP) del VIH, como lopinavir y darunavir, inhiben la proteasa tipo 3-quimotripsina de los coronavirus. Ambos se administran por vía oral. Para alcanzar los niveles plasmáticos apropiados, estos IP deben potenciarse con otro IP del VIH llamado ritonavir (generalmente indicado por “/r”: lopinavir / r y darunavir / r). Para lopinavir / r, al menos dos estudios de casos y controles en SARS (Chan 2003, Chu 2004) y un estudio profiláctico en MERS (Park 2019) han indicado un efecto beneficioso, pero la evidencia sigue siendo pobre. Sin embargo, un pequeño subestudio indicó que la carga viral de SARS-CoV-2 parece disminuir más rápidamente con lopinavir que sin él (Chu 2004). Sin embargo, todos los estudios fueron pequeños y no aleatorios. Por lo tanto, no quedó claro si todos los factores pronósticos coincidían adecuadamente. Al igual que con todos los IP del VIH, se debe estar siempre al tanto de las interacciones farmacológicas. El ritonavir es un potenciador de la eficacia farmacológica. Por ejemplo, el tacrolimus debe reducirse entre 10 y 100 veces para mantener la concentración dentro del rango terapéutico. En un reporte de caso, una mujer con trasplante de riñón fue tratada con lopinavir / r para COVID-19 mientras recibía la dosis completa de tacrolimus. Los niveles fueron increíblemente altos y todavía estaban por encima del rango terapéu-

tico 9 días después de suspender tanto el lopinavir / r como el tacrolimus (Bartiromo 2020).

Clinical data: Lopinavir / r se usó en muchos pacientes en China al comienzo del brote (Chen 2020). Se ha observado una fuerte disminución en casos individuales (Lim 2020, Liu 2020, Wang 2020). Sin embargo, en un pequeño estudio de Singapur, el lopinavir no mostró ningún efecto sobre el aclaramiento de SARS-CoV-2 en hisopos nasales (Young 2020). Además, el primer ensayo aleatorio abierto en 199 adultos hospitalizados con COVID-19 grave no encontró ningún beneficio clínico con el tratamiento con lopinavir/r más allá de la atención estándar (Cao 2020) en pacientes que recibieron el medicamento de 10 a 17 días después del inicio de la enfermedad. Los porcentajes de pacientes con ARN viral detectable en momentos diferentes fueron similares, lo que sugiere que no hay un efecto discernible sobre la eliminación del virus. Aunque faltan datos de PK, parece posible que las concentraciones de lopinavir no unido a proteínas logradas por la dosis actual de VIH, sean demasiado bajas para inhibir la replicación viral. Queda por ver si los niveles serán suficientes para el tratamiento precoz de casos leves o como profilaxis posterior a la exposición. Hay un estudio retrospectivo sobre 280 casos en los que la instauración temprana de lopinavir/r y/o ribavirina mostró algunos beneficios (Wu 2020). El lopinavir/r será probado en el gran ensayo clínico de la OMS que se conoce como “SOLIDARITY”.

Darunavir

En cuanto a otro inhibidor de proteasa de VIH, darunavir, también hay comunicados de prensa sobre los efectos antivirales en cultivos celulares (PR 2020). En infección VIH, es más efectivo que el lopinavir, que genera especulación en cuanto a su efecto en COVID-19. Sin embargo, el fabricante Janssen-Cilag publicó una carta a la Agencia Médica Europea el 13 de marzo, señalando que “basado en resultados preliminares no publicados de un

experimento *in vitro* previamente informado, no es probable que el darunavir tenga una actividad significativa contra el SARS-CoV-2 cuando se administra a la dosis segura y eficaz aprobada para el tratamiento de la infección por VIH-1". *In vitro*, no hubo actividad antiviral contra un aislado clínico a concentraciones clínicamente relevantes ($EC_{50} > 100 \mu M$).

Datos clínicos: Ninguno. Sin embargo, hemos visto al menos 4 pacientes infectados por el VIH que desarrollan COVID-19 mientras están en darunavir. Sin embargo, el 18 de marzo se inició un estudio grande (CQ4COV19) con 3.040 participantes en España para darunavir y aún continúa (valorado el 14 de abril 14). Los pacientes con síntomas leves son tratados con darunavir / ritonavir y cloroquina inmediatamente después de una prueba positiva de SARS-CoV-2.

Otros IPs

Se espera que la caracterización farmacocinética recientemente publicada de la estructura cristalina de la proteasa principal SARS-CoV-2 pueda conducir al diseño de inhibidores de proteasa optimizados (Zhang 2020). El screening virtual (SV) de fármacos para identificar nuevos principios activos farmacológicos dirigidos contra la proteasa que desempeña un papel fundamental en la mediación de la replicación viral y la transcripción, ya ha identificado varios compuestos. Seis compuestos inhibieron M(pro) con valores IC_{50} que van de 0,67 a 21,4 μM , entre ellos, dos fármacos aprobados (Jin 2020) con disulfiram y carmofur (un análogo de pirimidina utilizado como agente antineoplásico).

2. Antivirales inhibidores de la entrada

La mayoría de los coronavirus se unen a los receptores celulares mediante su proteína de espiga (S). En unas pocas semanas, varios grupos han dilucidado la entrada de SARS-CoV-2 en la célula objetivo (Hoffmann 2020, Zhou 2020). Similar al SARS-CoV, el

SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como un receptor clave, una proteína de superficie que se encuentra en varios órganos y en las células epiteliales alveolares AT2 del pulmón. La afinidad por este receptor ACE-2 parece ser mayor con el SARS-CoV-2 que con otros coronavirus. La hipótesis de que los inhibidores de la ECA promueven cursos graves de COVID-19 a través de una mayor expresión del receptor de la ECA2 sigue sin demostrarse (véase capítulo clínico).

Camostat

Además de unirse al receptor ACE2, el cebado o la escisión de la proteína espiga también es necesaria para la entrada viral, lo que permite la fusión de las membranas virales y celulares. El SARS-CoV-2 utiliza la proteasa transmembrana de la proteasa celular serina 2 (TMPRSS2). Por lo tanto, los compuestos que inhiben esta proteasa pueden inhibir la entrada viral (Kawase 2012). El camostato inhibidor TMPRSS2, que fue aprobado en Japón para el tratamiento de la pancreatitis crónica (nombre comercial: Foipan®), puede bloquear la entrada celular del virus SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020).

Datos clínicos: pendientes. Se están realizando estudios de fase II (Dinamarca). Otro estudio (ensayo CLOCC) está previsto para junio en Alemania, comparando camostat e hidroxiclороquina.

Umifenovir

Umifenovir (Arbidol®) es un medicamento antiviral de amplio espectro aprobado como inhibidor de la fusión de membranas en Rusia y China para la profilaxis y el tratamiento de la gripe. Las directrices chinas lo recomiendan para COVID-19. Según un comunicado de prensa chino, puede inhibir la replicación de SARS-CoV-2 en bajas concentraciones de 10-30 μM (PR 2020).

Datos clínicos: En un pequeño estudio retrospectivo y no controlado en casos leves a moderados de COVID-19, 16 pacientes que fueron tratados con umifenovir 200 mg TID oral y lopinavir / r se compararon con 17 pacientes que habían recibido lopinavir / r como monoterapia durante 5 y 21 días (Deng 2020). En el día 7 (día 14), en el grupo de combinación, las muestras nasofaríngeas de SARS-CoV-2 se negativizaron en el 75% (94%), en comparación con el 35% (53%) con lopinavir / r en monoterapia. Las TAC de tórax mejoraron en un 69% frente al 29%, respectivamente. Sin embargo, no se encontró una explicación clara para este notable beneficio. Se observaron resultados similares en otro análisis retrospectivo (Zhu 2020). Sin embargo, no se proporcionó una explicación clara de este beneficio notable. Hay un informe preliminar de un estudio aleatorizado que indica un efecto más débil de umifenovir en comparación con favipiravir (Chen 2020).

Hidroxiclороquina (HCQ) y Cloroquina (CQ)

La cloroquina se usa para la prevención y el tratamiento de la malaria y es eficaz (pero no ha sido aprobada) como agente antiinflamatorio para la artritis reumatoide y el lupus eritematoso. El posible efecto antiviral en general se debe a un aumento en el valor del pH endosómico, que interrumpe la fusión de virus y células. La glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV también se ve alterada (Savarino 2003, Vincent 2005, Yan 2013). En la infección por SARS-CoV-2, la cloroquina también puede inhibir los pasos posteriores a la entrada (Wang 2020). Además del efecto antiviral, los efectos antiinflamatorios también podrían ser beneficiosos en la neumonía por COVID-19. Un documento de consenso chino con fecha del 12 de marzo recomendó cloroquina para pacientes con neumonía leve y grave (EC 2020).

La hidroxiclороquina puede ser más efectiva que la cloroquina (Yao 2020); está aprobada para la malaria y determinadas enfermedades autoinmunes y, además, se tolera mejor. Según los da-

tos in vitro, se recomienda la hidrocloroquina en una dosis de carga de 400 mg dos veces al día, seguida de una terapia de mantenimiento de 200 mg dos veces al día (Yao 2020).

Una temprana mini revisión declaró que “los resultados de más de 100 pacientes” mostraron que el fosfato de cloroquina podría aliviar y acortar el curso de la enfermedad (Gao 2020). Otros expertos han planteado dudas considerables (Touret 2020). Un beneficio de la cloroquina sería la primera señal positiva, después de décadas y cientos de estudios realizados sin éxito en una gran cantidad de enfermedades virales agudas. También hay expertos que argumentan que CQ / HCQ no solo podría ser inútil sino incluso dañino, como se vio en la infección por el virus Chikungunya, que puede explicarse por un retraso en la respuesta inmune adaptativa (Guastalegname 2020). En estudios celulares y en animales, los efectos sobre otros virus como la gripe aviar, Epstein-Barr o zika han sido variables (Ferner 2020). Las precauciones para HCQ también incluyen QTc >500 msec y varias enfermedades como miastenia grave, epilepsia, etc. El uso amplio de estos medicamentos expone a los pacientes a daños poco frecuentes, pero potencialmente mortales, incluyendo reacciones adversas cutáneas graves, insuficiencia hepática fulminante y arritmias ventriculares (especialmente cuando se prescribe con azitromicina).

Datos clínicos: El 17 de marzo, un informe preliminar de Marsella, Francia (Gautret 2020) pareció mostrar algún beneficio en un pequeño ensayo no aleatorio en 36 pacientes. Los pacientes que rechazaron el tratamiento o tenían un criterio de exclusión, sirvieron como controles. En el día 6, el 70% se curó desde el punto de vista virológico (100% cuando se añadió azitromicina) de acuerdo a la evaluación con hisopos nasofaríngeos, en comparación con el 13% en el grupo control. Después de revisar estos datos, varias cuestiones metodológicas han planteado dudas sobre la validez de los datos. Se hizo evidente que faltaban nor-

mas esenciales de generación e interpretación de datos (Kim 2020). Sin embargo, el pretencioso tuit de [alguien](#) afirmando que la combinación de HCQ y azitromicina tiene "una oportunidad real de ser uno de los mayores cambiadores de juego en la historia de la medicina" (21 de marzo), ha atraído la atención mundial. El 31 de marzo se publicó una revisión cuidadosa de los riesgos de HCQ, que muestra cómo la diseminación pretenciosa de datos excesivamente prometedores puede causar graves daños (Yazdany 2020). Un pequeño ensayo aleatorizado de China en 30 pacientes no mostró ningún beneficio clínico o virológico (Chen 2020). Sin embargo, la hidroxicloroquina se prueba actualmente en varios ensayos, incluido el ensayo SOLIDARITY de la OMS. La dosificación óptima sigue sin estar clara. Los ensayos clínicos en curso utilizan diferentes regímenes de dosificación. En un estudio de farmacocinética en 13 pacientes en estado crítico con COVID-19, un régimen de dosificación de 200 mg tres veces al día fue inapropiado para alcanzar un supuesto nivel de sangre objetivo de 1-2 mg/L. Los autores propusieron 800 mg una vez al día el día 1, seguido de 200 mg dos veces al día durante 7 días (Perinel 2020). Sin embargo, se necesitan más estudios de farmacocinética.

Otros

Baricitinib (Olumiant®) es un inhibidor de la quinasa asociada a Janus (JAK) que ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Utilizando algoritmos de detección virtuales, se identificó el baricitinib como una sustancia que podría inhibir la endocitosis mediada por ACE2 (Stebbing 2020). Al igual que otros inhibidores de JAK, como fedratinib o ruxolitinib, la inhibición de la señalización también puede reducir los efectos del aumento de los niveles de citocinas que se observan con frecuencia en pacientes con COVID-19. Existe alguna evidencia de que el baricitinib podría ser el agente óptimo en este grupo (Richardson

2020). Otros expertos han argumentado que el medicamento no sería una opción ideal debido al hecho de que baricitinib causa linfocitopenia, neutropenia y reactivación viral (Praveen 2020). Sin embargo, varios estudios están en marcha en Italia y los Estados Unidos.

Oseltamivir (Tamiflu®) es un inhibidor de la neuraminidasa que también está aprobado para el tratamiento y la profilaxis de la influenza en muchos países. Al igual que el lopinavir, el oseltamivir se ha utilizado ampliamente para el brote actual en China (Guan 2020). La iniciación puede ser crucial inmediatamente después del inicio de los síntomas. El oseltamivir está indicado para la coinfección por influenza, lo cual es bastante común en pacientes con MERS (es el caso del 30% de pacientes aproximadamente) (Bleibtreu 2018). No hay datos válidos para COVID-19. Nos preguntamos si tiene un efecto directo en pacientes sin influenza pero con neumonía por COVID-19. El SARS-CoV-2 no requiere neuraminidasas para ingresar a las células diana.

3. Inmunomoduladores y otras terapias inmunes.

Por un lado, es probable que los medicamentos antivirales eviten que los casos leves de COVID-19 se vuelvan severos. Por otro lado, las estrategias adyuvantes serán especialmente necesarias en los casos severos. Las infecciones por coronavirus pueden inducir respuestas inmunitarias excesivas y aberrantes en el huésped. Se trata de respuestas que resultan ineficaces en última instancia y que están asociadas al daño pulmonar severo (Channappanavar 2017). Al igual que el SARS y el MERS, algunos pacientes con COVID-19 desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), a menudo asociado con una tormenta de citoquinas (Mehta 2020). Esto se caracteriza por el aumento de las concentraciones plasmáticas de diversas interleucinas, quimiocinas y proteínas inflamatorias.

Diversas terapias específicas contra la respuesta inmune tienen como objetivo limitar el inmenso daño causado por la desregulación de las reacciones proinflamatorias de citocinas y quimiocinas (Zumla 2020). Los inmunosupresores, los agentes bloqueadores de interleucina-1 como la anakinra o los inhibidores de JAK-2 también son una opción (Mehta 2020). Estas terapias pueden actuar sinérgicamente cuando se combinan con antivirales. Se discuten varios medicamentos comercializados, incluidos los que reducen el colesterol, la diabetes, la artritis, la epilepsia y el cáncer, pero también los antibióticos. Se dice que modulan la autofagia, promueven otros mecanismos efectores inmunes y la producción de péptidos antimicrobianos. Sin embargo, los datos clínicos para la mayoría de estas estrategias están a la espera.

Corticosteroides

Los corticosteroides se usan con frecuencia, especialmente en casos severos. En el estudio de cohorte no controlado más grande hasta la fecha de 1.099 pacientes con COVID-19, un total del 19% fueron tratados con corticosteroides. En cuanto a los casos graves, casi la mitad de todos los pacientes los recibieron (Guan 2020). Sin embargo, de acuerdo con las directrices actuales de la OMS, los esteroides no se recomiendan en situaciones que no incluyan los ensayos clínicos.

Una revisión sistemática de varios estudios observacionales de SARS (Stockman 2006) no arrojó ningún beneficio, pero sí varios efectos secundarios (necrosis avascular, psicosis, diabetes). Sin embargo, el uso de corticosteroides COVID-19 sigue siendo muy controvertido (Russell 2020, Shang 2020). En un estudio retrospectivo de 401 pacientes con SARS, se halló que las dosis bajas reducen la mortalidad y pueden acortar la duración de la estancia en el hospital de pacientes críticos, sin causar infección secundaria u otras complicaciones (Chen 2006).

En otro estudio retrospectivo con un total de 201 pacientes con COVID-19, la metilprednisolona redujo la mortalidad en pacientes con SDRA (Wu 2020). Por otro lado, existe una fuerte evidencia de una eliminación viral retrasada (Ling 2020) que también se ha observado con el SARS (Stockman 2006). En una declaración de consenso de la Sociedad Torácica China el 8 de febrero, los corticosteroides solo deben usarse con precaución, después de una cuidadosa consideración, a dosis bajas ($\leq 0.5\text{--}1$ mg / kg de metilprednisolona o equivalente por día) y, también, en el período más corto posible (≤ 7 días) (Zhao 2020).

Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor de interleucina-6. Tocilizumab (RoActemra® o Actemra®) se usa para la artritis reumática y tiene un perfil de seguridad bueno. No hay duda de que tocilizumab debe reservarse para pacientes con enfermedad grave en los que han fallado otros tratamientos. Sin embargo, algunos reportes de casos han sugerido que el tratamiento de bloqueo de IL-6 administrado para enfermedades autoinmunes crónicas puede incluso prevenir el desarrollo de COVID-19 grave (Mihai 2020).

Datos clínicos: Existen algunos reportes de casos. Tres pacientes mostraron alivio rápido de los síntomas respiratorios, resolución de la fiebre y reducción de la PCR tras la administración de tocilizumab (Di Giambenedetto 2020). Se ha publicado un estudio retrospectivo no controlado (aún no revisado por compañeros), que muestra resultados alentadores en el 91% de 21 pacientes con niveles graves de COVID-19 y niveles elevados de IL-6, medidos por la mejora de la función respiratoria, la defervescencia rápida y la descarga exitosa (Xu 2020). La dosis inicial debe ser de 4-8 mg / kg, con una dosis recomendada de 400 mg (infusión durante más de 1 hora). Se están realizando ensayos controlados

para este fármaco y también para sarilumab (Kevzara®), otro antagonista del receptor de IL-6.

Siltuximab

Siltuximab (Sylvant®) es otro agente bloqueador anti-IL-6. Sin embargo, este anticuerpo monoclonal quimérico se dirige a la interleucina-6 directamente y no al receptor. Siltuximab ha sido aprobado para la enfermedad idiopática multicéntrica de Castleman. En estos pacientes se tolera bien.

Datos clínicos: Los primeros resultados de un ensayo piloto en Italia ("ensayo SISCO") han mostrado resultados alentadores. Según datos provisionales presentados el 2 de abril de los primeros 21 pacientes tratados con siltuximab y seguidos hasta siete días, un tercio (33%) de los pacientes experimentaron una mejora clínica con una menor necesidad de apoyo con oxígeno y el 43% de los pacientes vieron que se estabilizaba su condición, lo que indica que no hay cambios clínicamente relevantes (McKee 2020).

Inmunización pasiva

Un metaanálisis de estudios observacionales sobre inmunoterapia pasiva para el SARS y la influenza severa indica una disminución en la mortalidad, pero los estudios eran de baja o muy baja calidad y carecían de grupos de control (Mair-Jenkins 2015). En MERS, se ha discutido el uso de plasma fresco congelado de convalecientes o de inmunoglobulinas de pacientes recuperados (Zumla 2015, Arabi 2017). Los pacientes con SARS recuperados desarrollan una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra la proteína de pico viral (Liu 2006). Los datos preliminares indican que esta respuesta también se extiende al SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020), pero el efecto sobre el SARS-CoV-2 fue algo más débil. Otros han argumentado que el suero humano convale-

ciente podría ser una opción para la prevención y el tratamiento de la enfermedad COVID-19. Podría estar disponible cuando haya un número suficiente de personas que se hayan recuperado y puedan donar suero que contiene inmunoglobulina (Casadevall 2020). Recientemente, se ha publicado una visión general de la evidencia actual de beneficios, consideraciones regulatorias, flujo de trabajo logístico (reclutamiento de donantes, etc.) y ensayos clínicos propuestos (Bloch 2020). La terapia inmune pasiva parece ser segura. Sin embargo, una consecuencia no intencionada de recibir plasma o globulinas convalecientes puede ser que los receptores no desarrollen su propia inmunidad, poniéndolos en riesgo de reinfección.

Datos clínicos: En una serie preliminar de casos no controlados de 5 pacientes críticos con COVID-19 y SDRA, la administración de plasma convaleciente que contenía anticuerpos neutralizantes fue acompañada de una mejora en su estado clínico (Shen 2020). Los 5 pacientes estaban recibiendo ventilación mecánica al momento del tratamiento y todos habían recibido agentes antivirales y metilprednisolona. En otro estudio piloto, se administró una dosis única (200 ml) de plasma convaleciente a 10 pacientes (9 tratados con umifenovir, 6 con metilprednisolona, 1 con remdesivir). En los 7 pacientes con viremia, el ARN sérico SARS-CoV-2 disminuyó a un nivel indetectable en un plazo de 2-6 días (Duan 2020). Mientras tanto, los síntomas clínicos y los criterios paraclínicos mejoraron rápidamente en un plazo de tres días. El 26 de marzo, la FDA aprobó el uso de plasma de pacientes recuperados para tratar a personas que están muy enfermas con COVID-19 (Tanne 2020). Ya es hora de hacer estudios más grandes.

Others

Interferones: En pacientes con MERS, los estudios con interferón fueron decepcionantes. A pesar de los impresionantes efec-

tos antivirales en cultivos celulares (Falzarano 2013), no se demostró ningún beneficio convincente en estudios clínicos en combinación con ribavirina (Omran 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2019). Sin embargo, la inhalación de interferón todavía se recomienda como una opción en las pautas de tratamiento chinas.

Otros enfoques inmunomoduladores y otros en las pruebas clínicas incluyen bevacizumab, brilacidina, ciclosporina, fedratinib (Wu 2020), fingolimod, lenadilomida y talidomida, sildenafil, teicoplanina (Baron 2020), anticuerpos monoclonales (Shanmugaraj 2020) y muchos más. Los enfoques de terapia celular también se están discutiendo. Sin embargo, no hay duda de que estas estrategias aún están lejos del uso clínico general.

Pronóstico

Se espera que los sistemas de salud locales puedan a ver frente al brote actual y que al menos algunas de las opciones dadas en este resumen muestren resultados positivos con el tiempo. También es importante que en esta difícil situación, a pesar de la inmensa presión, no se abandonen los principios básicos del desarrollo de medicamentos y la investigación, incluida la reutilización.

Se probarán cuatro opciones diferentes. Concretamente, el lopinavir/r, solo y en combinación con interferón; el remdesivir y la (hidroxi) cloroquina serán probados en el estudio SOLIDARITY, puesto en marcha por la OMS el 18 de marzo por la OMS. Los resultados de este ensayo pragmático a gran escala generarán los datos sólidos que necesitamos para mostrar qué tratamientos son los más efectivos (Sayburn 2020).

Tabla 1. Pautas preliminares para COVID-19 en diferentes países, según la gravedad de la enfermedad (<https://epidemiology.wiv-isp.be>)

Gravedad de la enfermedad	Italia (protocolo de Lombardia)	Francia	Países Bajos	Bélgica
Leve a moderado, sin factores de riesgo	No	No	No	No
Factores de riesgo leves-moderados	LPV/r + (H)CQ durante 5-7 días	Valorar LPV/r, la duración depende de la eliminación del virus	Valorar CQ durante 5 días	Valorar HCQ 400 BID, después 200 mg BID durante 4 días
Severo	RDV + (H)CQ for 5-20 días	RDV, la duración depende de la eliminación del virus	CQ (600 mg, después 300 mg) durante 5 días	HCQ 400 BID, después 200 mg BID durante 4 días
Severo, 2ª opción	LPV/r con CQ	No	LPV/r durante 10-14 días	LPV/r durante 14 días
Crítico	RDV + (H)CQ durante 5-20 días	RDV, la duración depende de la eliminación del virus	RDV durante 10 días + CQ durante 5 días	RDV
Crítico, 2ª opción	LPV/r con CQ	LPV/r		HCQ (TOC dentro de RCTs)

RDV Remdesivir, LPV / r Lopinavir / ritonavir, (H) CQ (hidroxi) cloroquina, TOC tocilizumab. Factores de riesgo: edad > 65 años y / o disfunción subyacente del órgano terminal (pulmón, corazón, hígado), diabetes, ECV, EPOC, hipertensión.

Por tanto, en los tiempos oscuros actuales, ¿cuáles son las mejores opciones para ofrecer a los pacientes? Actualmente no hay evidencia de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para la infección por coronavirus SARS-CoV-2. Un grupo de trabajo de diversos grupos de médicos belgas ha desarrollado “Directrices provisionales para pacientes sospechosos / confirmados con COVID-19 en Bélgica” que se publicaron el 24 de marzo. También se refieren a otras Directrices provisionales, como se muestra en la Tabla 1.

Predecimos que, dentro de unos meses, no daremos crédito de estas recomendaciones, pero esta no es razón para permanecer inactivos hoy. La tarea de la medicina es ofrecer el tratamiento más conocido en un momento dado. En la actualidad, el mejor tratamiento es el de soporte para la insuficiencia respiratoria y esperamos que algunos de los medicamentos mencionados anteriormente tengan al menos cierto beneficio. Incluso un beneficio mínimo podría ayudar a los pacientes a superar la línea sutil entre la vida y la muerte.

References

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. **Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease.** *mBio*. 2018 Mar 6;9(2). pii: mBio.00221-18. Abstract: <https://pubmed.gov/29511076>. Fulltext: <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. **Middle East Respiratory Syndrome.** *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):584-594. Abstract: <https://pubmed.gov/28177862>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1408795>
- Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. **Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study.** *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 25. pii: 5523209. Abstract: <https://pubmed.gov/31925415>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz544>
- Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. **Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?** *Int J Antimicrob*

- Agents. 2020 Mar 13;105944. Abstract: <https://pubmed.gov/32179150>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>
- Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al. **Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016.** BMC Infect Dis. 2018 Jul 16;18(1):331. Abstract: <https://pubmed.gov/30012113>. Fulltext: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** J Clin Invest. 2020 Apr 7. pii: 138745. PubMed: <https://pubmed.gov/32254064>. Full-text: <https://doi.org/1387454>
- Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19.** www.Livescience.com
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19.** N Engl J Med. 2020 Mar 18. Abstract: <https://pubmed.gov/32187464>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19.** J Clin Invest. 2020 Mar 13. pii: 138003. Abstract: <https://pubmed.gov/32167489>. Fulltext: <https://doi.org/138003>
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study.** Hong Kong Med J. 2003 Dec;9(6):399-406 Abstract: <https://pubmed.gov/14660806>. Fulltext: <https://www.hkmj.org/PubMeds/v9n6/399.htm>
- Channappanavar R, Perlman S. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.** Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):529-539. Abstract: <https://pubmed.gov/28466096>. Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** Posted March 27, medRxiv 2020.03.17.20037432; <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Chen J, Danping L, Liu L, et al. **A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19.** J Zhejiang University. March 2020
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. Abstract: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience.** Chest. 2006

- Jun;129(6):1441-52. Abstract: <https://pubmed.gov/16778260>. Fulltext: <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441>
- Chen YW, Yiu CB, Wong KY. **Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL pro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates.** F1000Res. 2020 Feb 21;9:129. Abstract: <https://pubmed.gov/32194944>. Fulltext: <https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1>
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** Thorax. 2004 Mar;59(3):252-6. Abstract: <https://pubmed.gov/14985565>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
- Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. **A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome.** Nat Microbiol. 2016 Nov 28;2:16226. Abstract: <https://pubmed.gov/27892925>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.226>
- Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. **Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses.** Antiviral Res. 2018 May;153:85-94. Abstract: <https://pubmed.gov/29524445>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Deng L, Li C, Zeng Q, et al. **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study.** J Infect. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. Abstract: <https://pubmed.gov/32171872>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. **Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection.** J Med Virol. 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32297987>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25897>
- Du YX, Chen XP. **Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection.** Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246834>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cpt.1844>
- Duan K, Liu B, Li C, et al. **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.** PNAS 2020, April 6. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
- EC. **Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 Mar 12;43(3):185-188.
- Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19.** Life Sci. 2020 May 1;248:117477. Abstract: <https://pubmed.gov/32119961>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- ESH. European Society of Hypertension: www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-COVID-19/
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. **Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus ma-**

- caques.** Nat Med. 2013 Oct;19(10):1313-7. Abstract: <https://pubmed.gov/24013700>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/nm.3362>
- Gao J, Tian Z, Yang X. **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72-73. Abstract: <https://pubmed.gov/32074550>. Fulltext: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. Abstract: <https://pubmed.gov/32205204>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** N Engl J Med. 2020 Feb 28. Abstract: <https://pubmed.gov/32109013>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32275812>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- Guastalegname M, Vallone A. **Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment?** Clin Infect Dis. 2020 Mar 24. pii: 5811416. Abstract: <https://pubmed.gov/32211771>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321>
- Gurwitz D. **Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics.** Drug Dev Res. 2020 Mar 4. Abstract: <https://pubmed.gov/32129518>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. **Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System-a Call for Epidemiologic Investigations.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. pii: 5811880. Abstract: <https://pubmed.gov/32215613>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** bioRxiv. 2020. <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. Abstract: <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929-936. Abstract:

- <https://pubmed.gov/32004427>. Fulltext:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Ji D, Zhang D, Xu J, et al. **Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score**. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 9. pii: 5818317. PubMed: <https://pubmed.gov/32271369>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability**. *Lancet Glob Health*. 2020 Apr;8(4):e480. Abstract: <https://pubmed.gov/322109372>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. **Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry**. *J Virol*. 2012 Jun;86(12):6537-45. Abstract: <https://pubmed.gov/22496216>. Fulltext: <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
- Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020 Feb 17;35(6):e79. Abstract: <https://pubmed.gov/32056407>. Fulltext: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Feb 28. Abstract: <https://pubmed.gov/32118639>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>
- Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30132-6. Abstract: <https://pubmed.gov/32173576>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015 Jan 1;211(1):80-90. Abstract: <https://pubmed.gov/25030060>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. Abstract: <https://pubmed.gov/32192578>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*. 2020 Mar 2;21(5):730-738. Abstract:

- <https://pubmed.gov/32022370>. Fulltext:
<https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. Abstract: <https://pubmed.gov/31774950>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Nov;14(11):1090-1095. Abstract: <https://pubmed.gov/25278221>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
- Park SY, Lee JS, Son JS, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2019 Jan;101(1):42-46. Abstract: <https://pubmed.gov/30240813>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005>
- PR Press release. Favipiravir.
<https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html>
- PR. Press release. Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus. www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html (accessed February 21, 2020).
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. Abstract: <https://pubmed.gov/32032529>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. Abstract: <https://pubmed.gov/32043983>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003 Nov;3(11):722-7. Abstract: <https://pubmed.gov/14592603>. Fulltext:
- Sayburn A. COVID-19: trials of four potential treatments to generate "robust data" of what works. *BMJ*. 2020 Mar 24;368:m1206. Abstract: <https://pubmed.gov/32209549>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1206>
- Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2129-32. Abstract: <https://pubmed.gov/25900158>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):683-684. Abstract: <https://pubmed.gov/32122468>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)

- Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Mar;38(1):10-18. Abstract: <https://pubmed.gov/32134278>. Fulltext: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396). pii: 9/396/eaal3653. Abstract: <https://pubmed.gov/28659436>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222. Abstract: <https://pubmed.gov/31924756>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020 Mar 27. pii: 2763983. Abstract: <https://pubmed.gov/32219428>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020 Feb 22;107512. Abstract: <https://pubmed.gov/32097670>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb 27. pii: S1473-3099(20)30132-8. Abstract: <https://pubmed.gov/32113509>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343. Abstract: <https://pubmed.gov/16968120>. Fulltext:
- Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020 Mar 12;43(3):219-222. Abstract: <https://pubmed.gov/32164092>. Fulltext: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>
- Tanne JH. COVID-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1256. Abstract: <https://pubmed.gov/32217555>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020 Mar 5;177:104762. Abstract: <https://pubmed.gov/32147496>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005 Aug 22;2:69. Abstract: <https://pubmed.gov/16115318>. Fulltext:
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020

- Mar;30(3):269-271. Abstract: <https://pubmed.gov/32020029>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):64-68. Abstract: <https://pubmed.gov/32037389>. Fulltext: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030>
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. March 13 [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13. pii: 2763184. Abstract: <https://pubmed.gov/32167524>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Mar 11. pii: S1684-1182(20)30065-7. Abstract: <https://pubmed.gov/32205092>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med*. 2020 Mar 27. Abstract: <https://pubmed.gov/32220033>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1*
- Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res*. 2013 Feb;23(2):300-2. Abstract: <https://pubmed.gov/23208422>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/cr.2012.165>
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: 5801998. Abstract: <https://pubmed.gov/32150618>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Mar 3. pii: 2762688. Abstract: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. *Science*. 2020 Mar 20. pii: science.abb3405. Abstract: <https://pubmed.gov/32198291>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

- Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 Mar 12;43(3):183-184.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. Abstract: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections. *Int J Infect Dis*. 2015 Nov;40:71-4. Abstract: <https://pubmed.gov/26365771>. Fulltext: [https://doi.org/S1201-9712\(15\)00215-5](https://doi.org/S1201-9712(15)00215-5)
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. Abstract: <https://pubmed.gov/32035018>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)

8. COVID-19 severo

Este capítulo sobre COVID-19 severo en el hospital / UCI todavía está en construcción. Mientras tanto, encuentre las siguientes recomendaciones.

Lista de control para hospitales

European Centre for Disease Prevention and Control. **Checklist for hospitals preparing for the reception and care of coronavirus 2019 (COVID-19) patients.** ECDC: Stockholm; 2020.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-checklist-hospitals-preparing-reception-care-coronavirus-patients.pdf>

Ingresos de pacientes en UCI

Swiss Society Of Intensive Care Medicine. **Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs).** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20227.
 Fulltext: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20227>

Manejo de pacientes críticos

Thomas-Ruddel D, Winning J, Dickmann P, et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020.** Anaesthesist. 2020 Mar 24. pii: 10.1007/s00101-020-00760-3.
 Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00760-3>

Excelente actualización detallada para anesthesiólogos e intensivistas.

Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, et al. **The Italian COVID-19 outbreak: experiences and recommendations from clinical practice.** Anaesthesia. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32221973>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/anae.15049>

Recomendaciones prácticas detalladas, basadas en experiencias en Italia. Elementos clave del manejo clínico, manejo de la vía aérea, equipo de protección personal y aspectos no técnicos.

Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. **Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19.** Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. pii:

S2213-2600(20)30127-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32203709>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2)

Breve descripción de las opciones terapéuticas para el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave.

Poston JT, Patel BK, Davis AM. **Management of Critically Ill Adults With COVID-19.** JAMA. 2020 Mar 26.

Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914>

Breves recomendaciones, hechas por la Campaña Supervivencia a la Sepsis.

Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. **COVID-19 and Post Intensive Care Syndrome:**

A Call for Action. J Rehabil Med. 2020 Apr 14. PubMed:

<https://pubmed.gov/32286675>. Full-text:

<https://doi.org/10.2340/16501977-2677>.

Descripción general de los supervivientes de casos posintensivos que han sido ventilados mecánicamente.

Lyons C, Callaghan M. **The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19.** Anaes-

thesia. 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246843>. Full-text:

<https://doi.org/10.1111/anae.15073>.

Revisión bien balanceada sobre los pros y los contras de la oxigenoterapia nasal de alto flujo.

Smereka J, Puslecki M, Ruetzler K, et al. **Extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19.** Cardiol J. 2020 Apr 14. pii: VM/OJS/J/68313. PubMed:

<https://pubmed.gov/32285929>. Full-text:

<https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0053>.

Breve reseña sobre ECMO (Oxigenación por Membrana Extracorpórea).

<https://www.esicm.org/blog>

Recomendaciones pragmáticas de Italia sobre ventilación mecánica y manejo de sepsis.

Intubación endotraqueal, broncoscopia, manejo de la vía aérea y seguridad del personal

- Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. **Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19.** *Anaesthesia*. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32221970>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/anae.15054>
- Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.** *Anesthesiology*. 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32195703>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288>
- Lentz RJ, Colt H. **Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic.** *Respirology*. 2020 Apr 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32277733>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/resp.13824>.
- Loftus RW, Dexter F, Parra MC, Brown JR. **Importance of oral and nasal decontamination for patients undergoing anesthetics during the COVID-19 era.** *Anesth Analg*. 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32250978>. Full-text: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004854>.
- Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. **Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.** *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30084-9. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)

Triaje para el tratamiento de cuidados intensivos

- Swiss Academy of Medical Sciences. **COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity.** *Swiss Med Wkly*. 2020 Mar 24;150:w20229. PubMed: <https://pubmed.gov/32208495>. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2020.20229>

Procedimientos

- An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** *Diagn Interv Radiol*. 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32209526>. Fulltext: <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167>

Recomendaciones pragmáticas para el cuidado del paciente en el departamento de radiología.

Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang H, Zhao Q. **Suggestions for infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei province, China.** *Endoscopy*. 2020 Apr;52(4):312-314. PubMed: <https://pubmed.gov/32212122>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1128-4313>

Breves pasos ara prevenir la transmisión del SARS-CoV-2 en el centro de endoscopia.

Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. **Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis.** *Swiss Med Wkly*. 2020 Apr 11;150:w20247. PubMed: <https://pubmed.gov/32277760>. Full-text: <https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20247>

Tromboprofilaxis y monitorización de laboratorio.

Tay JK, Koo ML, Loh WS. **Surgical Considerations for Tracheostomy During the COVID-19 PandemicLessons Learned From the Severe Acute Respiratory Syndrome Outbreak.** *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Published online March 31, 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0764.

Cómo realizar una traqueotomía.

Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. **Autopsy in suspected COVID-19 cases.** *J Clin Pathol*. 2020 Mar 20. pii: jclinpath-2020-206522. PubMed: <https://pubmed.gov/32198191>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522>

European Centre for Disease Prevention and Control. **Considerations related to the safe handling of bodies of deceased persons with suspected or confirmed COVID-19.** Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-safe-handling-of-bodies-or-persons-dying-from-COVID19.pdf>.

Recomendaciones para realizar autopsias.

9. Comorbilidades

Pronto se hará un capítulo de comorbilidades. Mientras tanto, haga clic en los enlaces de texto completo y lea los siguientes artículos.

Enfermedades cardiovasculares y diabetes

- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers.** *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: <https://pubmed.gov/32242890>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease.** *Circulation.* 2020 Mar 21. Fulltext: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
- Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. **Reperfusion of STEMI in the COVID-19 Era - Business as Usual?** *Circulation.* 2020 Apr 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32282225>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122>
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.** *Circulation.* 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM. **Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists.** *J Clin Endocrin Metabol.* 105, May 2020, published 31 March 2020. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa148>
- Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: <https://pubmed.gov/32228222>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>
- Patel AB, Verma A. **COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence?** *JAMA.* 2020 Mar 24. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
- Schiffirin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb C. **Hypertension and COVID-19.** *Am J Hypertens.* 2020 Apr 6. pii: 5816609. PubMed: <https://pubmed.gov/32251498>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057>

Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19.** NEJM, March 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMSr2005760. Fulltext: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr2005760>

Infección por VIH e inmunosupresión

- Bashyam AM, Feldman SR. **Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.** J Dermatolog Treat. 2020 Mar 19:1-2. Fulltext: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438>
- Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. **Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement.** Allergy. 2020 Mar 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32233040>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/all.14302>
- Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants?** A call for action. Dermatol Ther. 2020 Mar 11:e13298. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/dth.13298>
- EACS & BHIVA Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH). <https://www.eacsociety.org/home/COVID-19-and-hiv.html>
- Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!** Autoimmun Rev. 2020 Mar 20:102523. PubMed: <https://pubmed.gov/32205186>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
- Figueroa-Parra G, Aguirre-García GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** Ann Rheum Dis. 2020 Mar 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32205336>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322>
- Joob B, Wiwanitkit V. SARS-CoV-2 and HIV. J Med Virol. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220066>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/jmv.25782>
- Pasha SB, Fatima H, Ghouri YA. **Management of Inflammatory Bowel Diseases in the Wake of COVID-19 Pandemic.** J Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246874>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jgh.15056>
- Torres T, Puig L. **Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic.** Am J Clin Dermatol. 2020 Apr 10. pii: 10.1007/s40257-020-00514-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32277351>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2>.
- U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/COVID-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-COVID-19-and-persons-with-hiv>

Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. **Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China** [published online ahead of print March 11, 2020]. *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25732>

Oncología

- Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. **International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic**. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020 May;32(5):279-281. PubMed: <https://pubmed.gov/32241520>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.006>
- Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** *Br J Haematol*. 2020 Mar 16. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/bjh.16597>
- Francesco C, Pettke A, Michele B, Fabio P, Helleday T. **Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect**. *Ann Oncol*. 2020 Mar 19. pii: S0923-7534(20)36373-0. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286>
- Jin XH, Zheng KI, Pan KH, Xie YP, Zheng MH. **COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia**. *Lancet Haematol*. 2020 Apr;7(4):e351-e352. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30074-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30074-0)
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. **Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China**. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- The Lancet Oncology. **COVID-19: global consequences for oncology**. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):467. PubMed: <https://pubmed.gov/32240603>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30175-3)
- Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. **Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal**. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Mar 20:1-4. Fulltext: <https://doi.org/jnccn1804COVID>
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for cancer patients**. *Lancet Oncol*. 2020 Mar 3. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)

Trasplantes

- Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside**. *Am J Transplant*. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32181969>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15853>

- Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. **Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation?** Am J Transplant. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198834>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>
- Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. **COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic.** Am J Transplant. 2020 Mar 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32202064>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15876>
- Zhong Z, Zhang Q, Xia H, et al. **Clinical characteristics and immunosuppressants management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients.** Am J Transplant. 2020 Apr 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32282986>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/ajt.15928>

Diálisis

- Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. **Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Mar 20. pii: 5810637. PubMed: <https://pubmed.gov/32196116>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>

Otras comorbilidades

- Dave M, Seoudi N, Coulthard P. **Urgent dental care for patients during the COVID-19 pandemic.** Lancet. 2020 Apr 3. pii: S0140-6736(20)30806-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32251619>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30806-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30806-0)
- Little P. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19.** BMJ. 2020 Mar 27;368:m1185. PubMed: <https://pubmed.gov/32220865>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1185>
- Yao H, Chen JH, Xu YF. **Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic.** Lancet Psychiatry. 2020 Apr;7(4):e21. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30090-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30090-0)
- Wang H, Li T, Barbarino P, et al. **Dementia care during COVID-19.** Lancet. 2020 Apr 11; 395(10231):1190-1191. PubMed: <https://pubmed.gov/32240625>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30755-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30755-8)

10. Pediatría

Tim Niehues

Jennifer Neubert

Agradecimientos: Sin la hábil ayuda de Andrea Groth (Helios Klinikum Krefeld), la preparación de este manuscrito no hubiera sido posible. Agradecemos al estudiante de medicina Lars Dinkelbach (Heinrich Heine Universität Düsseldorf) por leer críticamente el manuscrito.

Infección por SARS-CoV-2 en niños

La infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes es un factor importante en la propagación de la enfermedad por COVID-19 en todo el mundo y es clave para el desarrollo de la inmunidad colectiva. Los niños tienen un curso de enfermedad COVID 19 a menudo asintomático o menos grave que los adultos. A este respecto, COVID es notablemente diferente de otras enfermedades respiratorias inducidas por virus, que pueden ser fatales en los lactantes (p. ej., VSR). La pandemia de CoV-2 causa ansiedad por buscar atención médica y provoca daños colaterales en los niños porque los padres evitan los hospitales a pesar de que sus hijos tienen una emergencia ([Lazzerini 2020](#)).

En esta etapa (13 de abril de 2020), se recomienda una gran precaución al interpretar los datos que se han recopilado sobre niños hasta ahora (por ejemplo, los datos sobre los niños de Wuhan se publicaron más de una vez). Algunos niños fueron vistos en hospitales infantiles, otros en departamentos de medicina interna. El sistema de salud chino ocupa el puesto número **144 de los 191 países miembros** de la Organización Mundial de la Salud. La prestación de servicios médicos en China depende en gran medida del ingreso económico, lo que resulta en un gran sesgo con respecto a la inclusión y exclusión de niños en los regis-

tros/estudios y en la subestimación o sobreestimación de hechos importantes como la gravedad de la enfermedad, el resultado y los efectos del tratamiento.

Coronavirus de circulación común en niños: tropismo, período de incubación y propagación

La primera Conferencia Internacional de Coronavirus fue organizada por Volker Termeulen en Würzburg/Alemania en 1980. En ese momento, solo se sabía que un coronavirus humano, HCoV2229E, estaba asociado con el resfriado común (Weiss 2020). Los coronavirus humanos que circulan comúnmente se pueden aislar del 4-8% de todos los niños con infecciones agudas del tracto respiratorio, que tienden a ser leves, a menos que el niño esté inmunocomprometido (Ogimi 2019). Siete coronavirus circulan entre humanos: α -coronavirus HCoV2-229e, -HKU1; β Coronavirus HCoV2-NL63, -OC43; MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 que se derivaron originalmente de murciélagos (NL63, 229e, SARS-CoV), camellos dromedarios (229e, MERS-CoV), ganado (OC43), pango-lins (SARS-CoV-2) (Zimmermann 2020). Parece haber reinfecciones con el COV común descrito anteriormente a pesar del hecho de que la mayoría de las personas se seroconvierten a coronavirus humanos. En muchos niños hay coinfecciones con otros virus como el Adenovirus, Bocavirus, Rinovirus, VRS, Influenza o Parainfluenza. Parece haber un patrón cíclico con brotes estacionales entre diciembre y mayo o marzo a noviembre en el hemisferio sur.

Una característica de los coronavirus de ARN de cadena sencilla es la capacidad de mutación rápida y recombinación que conduce a nuevos coronavirus que pueden propagarse de animales a humanos. Han causado epidemias que conducen a tasas significativas de letalidad (10% en SARS-CoV, Hong Kong 2002; más del 30% en MERS-CoV, Arabia Saudita 2012). Debido a la alta tasa de letalidad, tanto el SARS-COV como el MERS-COV tienen un bajo

potencial de transmisión comunitaria sostenida a largo plazo. En consecuencia, no se han reportado infecciones humanas por SARS-CoV desde julio de 2003.

Se estima que en el SARS-CoV-2 una persona infecta a otras 2-3 personas. En grupos (por ejemplo, brotes nosocomiales) este número podría ser mucho mayor. Tanto en el SARS-CoV como en el MERS-CoV, se ha informado de eventos de superdifusión con un individuo infectando hasta 22 (SARS) o incluso 30 individuos (MERS), especialmente en brotes nosocomiales. En el SARS-CoV, se reportó un total de 41 niños sin muertes. De manera similar, en MERS-CoV solo se informaron 38 niños en dos estudios, con dos muertes (Zimmermann 2020).

Epidemiología en niños con COVID-19

El 6 de abril, los CDC de EE. UU. notificaron 2572 (1,7%) niños menores de 18 años entre 149,082 casos reportados del 12 de febrero al 2 de abril de 2020. La disponibilidad de datos fue extremadamente limitada (menos del 10% disponible trataba sobre los síntomas, el 13% trataba sobre las condiciones subyacentes y el 33% analizaba si los niños fueron hospitalizados o no). Se notificaron tres muertes a los CDC, pero no se dieron detalles. La mediana de edad era de 11 años y el 57% eran varones. 15 niños fueron ingresados en una UCI ($\leq 2\%$). Los niños <1 año representaron el porcentaje más alto (15-62%) de hospitalización (CDC 2020). El informe chino de los CDC (Dong 2020) comprende 2,143 pacientes pediátricos del 16 de enero al 8 de febrero de 2020. Solo 731 niños (34.1%) fueron casos confirmados por laboratorio. La mediana de edad fue de 7 años con 56.6% de niños, menos del 5% fueron clasificados como severos y menos del 1% como críticos. Se notificó que un niño chino de 10 meses que había sido infectado con CoV-2 murió por invaginación intestinal e insuficiencia multiorgánica (Lu X 2020). El Centro Coreano para el Control y la Prevención de Enfermedades informó el 20 de marzo

que el 6,3% de todos los casos de COVID-19 eran niños menores de 19 años; nuevamente, los niños tenían una forma leve de la enfermedad (Centro Coreano para el Control y la Prevención de Enfermedades. Comunicados de prensa, <https://www.cdc.gov.kr>). Los datos italianos publicados el 18 de marzo mostraron que solo el 1.2% de los 22,512 casos italianos con COVID-19 eran niños; no se informaron muertes en este y en la cohorte española de Madrid (2 de marzo al 16 de marzo) (Livingstone 2020, Tagarro 2020). A partir del 15 de abril de 2020, en Alemania, 41 centros notificaron 65 ingresos hospitalarios pediátricos, aproximadamente un tercio tenía una enfermedad concomitante, principalmente enfermedades pulmonares o cardíacas. Un niño murió (era un niño de 2 años con antecedentes genéticos consanguíneos de encefalopatía y antecedentes de artritis idiopática juvenil y tratamiento semanal con metotrexato; comunicación personal, U. Neudorf, Hospital Universitario para Niños, Essen) (www.dgpi.de).

Curso natural y factores de riesgo de complicaciones

Se cree que el período de incubación es de 3-7 días (rango 1-14 días) (She 2020), el inicio clínico 5-8 días después de la infección con el virus. A los 10 días después del inicio de los síntomas, puede aparecer una respuesta hiperinflamatoria y causar una enfermedad más grave y potencialmente mortal, especialmente en grupos de alto riesgo. Se cree que la manifestación clínica dura 1-2 semanas, más en casos complicados. Debido a la escasez de datos, aún no está claro qué grupo de niños puede tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, p. ej. niños con enfermedad pulmonar o cardíaca crónica subyacente, déficits neurológicos graves, niños inmunodeprimidos o en estado crítico, etc. De manera análoga al virus influenza, puede haber susceptibilidad genética en algunos niños (Clohisey 2019). Curiosa-

mente, en una encuesta instantánea de 25 países con 10,000 niños con cáncer en riesgo y 200 evaluados, solo 9 resultaron ser CoV-2 positivos. Eran asintomáticos o tenían una enfermedad leve (Hrusak 2020).

Fisiopatología e inmunopatología

No está claro por qué COVID-19 en niños se asocia con un curso de enfermedad menos grave.

Se desconoce el patrón de expresión tisular del receptor de la enzima convertidora de angiotensina CoV-2 (ECA2) y la serina proteasa transmembrana TMPRSS2 (esencial para la entrada de células CoV-2), así como el tropismo tisular de CoV-2 en la infancia. ECA2 se expresa en las células de las vías respiratorias, los pulmones, las células de la mucosa (párpados, párpados, cavidades nasales), los intestinos y en las células inmunes (monocitos, linfocitos, neutrófilos) (Molloy 2020, revisado en Brodin 2020). Es necesario aclarar si existe neurotropismo (por ejemplo, afectando el cerebro en desarrollo de los recién nacidos).

El objetivo principal de CoV-2 es el tracto respiratorio. Como las infecciones respiratorias son extremadamente comunes en los niños, es de esperar que haya otros virus presentes en el tracto respiratorio de los niños pequeños concomitantemente con el coronavirus, lo que puede limitar su crecimiento y la cantidad de copias de CoV-2 en el tracto respiratorio de los niños. Se están realizando mediciones sistemáticas de la carga viral en el tracto respiratorio de diferentes virus en niños. La clave para las etapas inmunopatológicas posteriores de la neumonía por COVID-19 es la fase de respuesta hiperinflamatoria parecida al síndrome de activación macrofágica (MAS) con una tormenta de citocinas y un síndrome de distrés respiratorio agudo SDRA (ARDS en inglés), generalmente dentro de los 10-12 días después del inicio de los síntomas. En general, los niños no son menos propensos a desarrollar SDRA durante las infecciones del tracto respiratorio

que los adultos. En la pandemia de gripe H1N1 en 2009, la edad inferior a 1 año fue un factor de riesgo significativo para desarrollar una forma grave de infección y SDRA (Bautista 2010). No está claro por qué el SDRA es menos común en niños en comparación con adultos con COVID.

Con respecto a la inmunidad infantil, una explicación para el curso de la enfermedad más leve en los niños podría ser las diferencias relacionadas con la edad en las respuestas inmunes a la CoV-2 entre adultos y niños. En la respuesta inmune innata, las células pulmonares dañadas inducen inflamación por macrófagos y granulocitos. Basado en modelos de influenza en animales, se ha propuesto que la vacuna BCG (administrada en la primera semana de vida en algunos países) puede mejorar la inmunidad innata no específica en niños a infecciones como COVID-19 (llamada inmunidad entrenada) (Moorlag 2019).

En la respuesta adaptativa, las células T citotóxicas juegan un papel importante en la regulación de las respuestas a las infecciones virales y el control de la replicación viral. Los niños podrían beneficiarse del hecho de que la función efectora citotóxica de las células T CD8 en la infección viral en niños puede ser menos perjudicial en comparación con los adultos. Se ha notificado sobre la desregulación inmune con agotamiento de células T en adultos con infección por COVID-19. Con respecto a la inmunidad humoral, los anticuerpos maternos contra CoV-2 se transfieren al niño a través de la placenta o la leche materna, pero pueden no incluir anticuerpos contra CoV-2, si la madre no es inmune para CoV-2 o está infectada al final del embarazo. En las madres con neumonía por COVID-19, las muestras de suero y orofaringe de sus recién nacidos fueron negativas para CoV-2, pero se detectaron anticuerpos IgG específicos del virus (Zeng H 2020). Por lo tanto, los recién nacidos pueden beneficiarse de la transmisión placentaria de anticuerpos específicos del virus de madres preexpuestas. En el SARS-CoV-2, el niño mismo puede generar

una respuesta humoral significativa a uno de los epítomos inmunodominantes, p. Las proteínas espiga en forma de corona dan su nombre a los coronavirus. Faltan datos sobre la seroprevalencia y la calidad de la respuesta inmune en los niños.

Transmisión

La contracción de COVID-19 en una mujer embarazada puede tener un impacto en el resultado fetal: sufrimiento fetal, posible parto prematuro o dificultad respiratoria si la madre se enferma gravemente. Hasta el momento no hay evidencia de que el SARS-CoV-2 pueda transmitirse verticalmente de madre a hijo. El líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical y los hisopos de orofaringe neonatales resultaron negativos en una pequeña cohorte (Chen 2020). Schwartz revisó 5 publicaciones de China y pudo identificar a 38 mujeres embarazadas con 39 descendientes, de las cuales 30 fueron analizadas para detectar COVID-19 y todas fueron negativas (Schwartz 2020). La transmisión por lactancia materna aún no se ha informado y no hay informes de casos de detección de CoV-2 en la leche materna.

El SARS-CoV-2 en niños se transmite a través de contactos familiares y principalmente a través de gotitas respiratorias. La exposición prolongada a altas concentraciones de aerosoles puede facilitar la transmisión (She 2020). Un hecho que favorece la exitosa propagación del virus es que la eliminación del virus comienza 24-48 horas antes de cualquier síntoma.

El SARS-CoV-2 también puede transmitirse a través del tracto digestivo. ECA2 también se encuentra en las células epiteliales y esofágicas superiores, así como en las células epiteliales intestinales en el íleon y el colon (She 2020). El ARN del SARS-CoV-2 se puede detectar en las heces de los pacientes (Holshue 2020). Cai reveló que el ARN viral se detecta en las heces de los niños a una tasa alta (y puede excretarse hasta 2 a 4 semanas) (Cai et al 2020).

Sin embargo, la evidencia directa de una transmisión fecal a oral aún no se ha documentado.

Diagnóstico y clasificación

La prueba del virus solo es necesaria en niños clínicamente sospechosos. Si el resultado es inicialmente negativo, repita la prueba de hisopo nasofaríngeo o de la orofaringe de las muestras del tracto respiratorio superior o la prueba de las muestras del tracto respiratorio inferior. El muestreo del tracto respiratorio inferior (esputo inducido o lavado broncoalveolar) es más sensible (Han 2020). Esto no siempre es posible en pacientes críticos y en niños pequeños.

El diagnóstico generalmente se realiza mediante RT-PCR de reacción de persecución con polimerasa en tiempo real en las secreciones respiratorias y está disponible en 4 horas. Para SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, se han detectado cargas virales más altas en muestras del tracto respiratorio inferior en comparación con el tracto respiratorio superior. Las muestras de heces no se pueden usar para el diagnóstico de rutina. En casos raros, se han informado PCR positivos en sangre.

Las pruebas serológicas para anticuerpos CoV-2 en niños sintomáticos actualmente no son útiles, pero pueden ser útiles para evaluar la inmunidad en niños en el futuro. Al igual que en otras infecciones virales, una respuesta de anticuerpos IgG específica para CoV-2 aumentará dentro de las 2-3 semanas posteriores a la infección y puede o no indicar inmunidad protectora (aún por determinar). En caso de que indique inmunidad protectora, esto será extremadamente importante para la evaluación de la epidemiología de CoV-2 y la inmunidad de rebaño.

Tabla 1. Clasificación COVID en niños (Shen 2020)

1	Asintomático
2	Fiebre leve, fatiga, mialgia y síntomas de infecciones agudas del tracto respiratorio
3	Neumonía moderada, fiebre y tos, tos productiva, sibilancias pero no hipoxemia
4	Fiebre severa, tos, taquipnea, saturación de oxígeno inferior al 92%, somnolencia
5	Progreso rápido y crítico hacia el síndrome de dificultad respiratoria aguda SDRA o insuficiencia respiratoria

Hallazgos radiológicos y de laboratorio

Los estudios de laboratorio y/o radiología en niños extrahospituarios que tienen enfermedad leve no están indicados. Al ingresar al hospital, el recuento de leucocitos suele ser normal. En una minoría de niños, se ha documentado un recuento disminuido de linfocitos. En contraste, los adultos (con respuesta hiperinflamatoria y síndrome de liberación de citoquinas) a menudo tienen un aumento de neutrófilos y linfopenia. Los parámetros de inflamación de la proteína C reactiva y la procalcitonina pueden ser ligeramente elevados o normales, mientras que hay enzimas hepáticas elevadas, creatina quinasa CK-MB y dímeros D en algunos pacientes. La LDH parece estar elevada en casos severos y puede usarse para controlar enfermedades graves. Una radiografía de tórax sólo debe realizarse en niños con enfermedad moderada o más grave, ya que las tomografías computarizadas suponen una exposición a la radiación muy alta para el niño y solo deben realizarse en casos complicados o de alto riesgo. Al comienzo de la pandemia en China, todos los niños recibieron tomografías computarizadas incluso cuando eran asintomáticos y oligo-sintomáticos; sorprendentemente, mostraron cambios muy severos. En la radiografía de tórax hay consolidaciones parciales bilaterales del espacio aéreo y las llamadas opacidades de vidrio

esmerilado. Las tomografías computarizadas fueron más impresionantes que las radiografías de tórax. En 20 niños con TC, 16 (80%) tenían algunas alteraciones (Xia 2020).

Síntomas y signos

Niños y adolescentes

La presentación clínica de la enfermedad parece algo similar a la gripe. En el ensayo clínico más grande de 171 niños de Wuhan, se informó de fiebre en el 41% (71 de 171), tos en más del 50% (83 de 171), taquipnea en el 28% (49 de 171). En 27 de los pacientes no hubo síntomas en absoluto (15,8%). En la presentación inicial, muy pocos niños necesitaron suplementos de oxígeno (4 de 171, 2.3%). Otros síntomas como diarrea, fatiga, secreción nasal y vómitos se observaron únicamente en menos del 10% de los niños (Lu 2020). En la serie de casos de Zhejiang, hasta 10 de 36 pacientes (28%) no tenían ningún síntoma. Ninguno de los niños tenía una saturación de oxígeno por debajo del 92% (Qiu 2020).

Neonatos y niños

Zeng notifica sobre 33 recién nacidos de madres con COVID-19 en Wuhan. Tres de los 33 lactantes (9%) presentaron una infección por SARS-CoV-2 de inicio precoz. En 2 de los 3 neonatos había signos radiológicos de neumonía. En un niño se describió coagulación intravascular diseminada, pero finalmente todos los niños tenían signos vitales estables tres semanas después de la infección, cuando se publicó el informe (26 de marzo de 2020) (Zeng L 020). En una segunda cohorte, se describieron 9 lactantes de 1 mes a 9 meses sin complicaciones graves (Wei 2020). No se puede predecir si habrá complicaciones de COVID-19 en recién nacidos y lactantes a largo plazo en esta etapa de la pandemia. En la actualidad no se recomienda separar a los recién nacidos sanos de las madres con sospecha de COVID-19 (CDC-2 2020). Es evidente que un prematuro o recién nacido que ha estado expuesto al

CoV-2 debe ser vigilado de cerca por el hospital y/o el pediatra de atención primaria. Si hay signos de COVID (por ejemplo, mala alimentación, temperatura inestable, taqui/disnea) debe ser hospitalizado y probado y pruebas de laboratorio y radiografía de tórax para ser realizado. Las pruebas para El CoV-2 no son útiles antes del día 5 debido al período de incubación. Debe haber máxima higiene en este entorno madre-hijo.

Manejo

Control de la infección

La identificación temprana de casos de COVID-19 y la cuarentena de contactos es imprescindible. En el entorno intra y extrahospitalario se recomienda separar a los niños que tienen enfermedades infecciosas de los niños sanos no infecciosos. Los brotes nosocomiales han desempeñado un papel en la agrupación de COVID-19. Por lo tanto, se aconseja ingresar a niños con COVID-19 sólo si un pediatra experimentado considera que es necesario desde el punto de vista médico (por ejemplo, taquipnea, disnea, niveles de oxígeno por debajo del 92%). En el hospital, el niño con COVID-19 o sospecha de COVID-19 debe ser aislado en una sola habitación o admitido en una sala solo para los COVID-19 en la que el personal médico expuesto al paciente con COVID-19 mantiene también la distancia de seguridad (por ejemplo, no se hacen turnos en otras plantas). La presencia de uno de los padres no es negociable en el cuidado del niño enfermo, tanto por razones emocionales como para ayudar en el cuidado del niño.

Durante la fase de pico de la epidemia de COVID-19, las precauciones en el entorno ambulatorio y hospitalario incluyen el control de entrada, la higiene estricta de las manos y las vías respiratorias, la limpieza y desinfección diaria del medio ambiente, y el suministro de protección (guantes, mascarillas, gafas) para todo el personal médico al atender un caso COVID-19 o un pre-

sunto caso COVID-19 (Wang 2020). En las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), las salas de presión negativa y el filtrado de escape serían ideales (Lu Q 2020). Se deben utilizar respiradores con sistemas de circuito cerrado y filtro. Los procedimientos de generación de aerosoles, por ejemplo, intubación, broncoscopia, inhalaciones/nebulización humidificadas deben evitarse en la medida de lo posible.

Tratamiento de soporte (soporte ventilatorio, terapia broncodilatadora, fiebre, sobreinfección, apoyo psicológico)

Tener al niño sentado en posición vertical será útil para respirar. Podría ser útil realizar fisioterapia. La insuflación de oxígeno a través de la cánula nasal será importante para los niños, ya que aumentará la ventilación pulmonar y la perfusión. En neonatos, la cánula de alto flujo nasal se ha utilizado ampliamente debido a su superioridad sobre otras técnicas de apoyo respiratorio no invasivo.

El uso clínico y la seguridad de la inhalación de diferentes sustancias en la infección por COVID-19 no está claro. En otras enfermedades pulmonares infantiles obstructivas e infecciosas comunes, por ejemplo en la bronquiolitis, la Academia Americana de Pediatría desaconseja ahora el uso de broncodilatadores (Dunn 2020). En cuanto a la inhalación de esteroides como parte de la terapia de mantenimiento para el asma bronquial, no hay evidencia para interrumpir este tratamiento en niños con COVID-19.

Hay una gran controversia sobre la extensión del uso de antiinflamatorios en niños. Sin embargo, en un niño con COVID-19 que está clínicamente afectado por fiebre de alto grado, el paracetamol o el ibuprofeno puede ser útiles. No hay ninguna restricción a pesar de las advertencias iniciales de la OMS sobre el uso de ibu-

profeno, no hay evidencia de que el uso de paracetamol o ibuprofeno sea perjudicial en la infección por COVID-19 en niños (Day 2020).

La distinción entre la neumonía viral inducida por el CoV-2 y la superinfección bacteriana es difícil a menos que haya evidencia clara de los resultados del cultivo o de los hallazgos radiológicos típicos. La superinfección bacteriana se tratará de acuerdo con las directrices internacionales y nacionales (Mathur 2018).

El brote de virus trae estrés psicológico a los padres y a la familia, así como al personal médico; por lo tanto, los trabajadores sociales y los psicólogos deben participar cuando estén disponibles.

Tratamiento del fallo respiratorio

El tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica (SDRAP) se revisa en otros lugares (Allareddy 2019). Para los neonatos con SDRA, el reemplazo del surfactante pulmonar en dosis altas, la inhalación de óxido nítrico y la ventilación oscilatoria de alta frecuencia podrían ser eficaces. En los neonatos en estado crítico, el reemplazo renal continuo y la oxigenación por membrana extracorpórea deben implementarse si es necesario.

Tratamiento farmacológico específico para COVID-19

Hasta el momento, no hay datos de ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, aquí no hay evidencia de alta calidad disponible para apoyar el uso de cualquier medicamento para tratar el COVID-19. Los medicamentos enumerados a continuación son medicamentos reutilizados y existe una experiencia pediátrica limitada o casi nula. En el caso de un niño grave o gravemente enfermo con COVID-19, el pediatra debe tomar la decisión de

probar un medicamento o no. Si se decide el inicio de un tratamiento farmacológico, se debe incluir a los niños en los ensayos clínicos (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) si es posible. Sin embargo, hay muy pocos, o casi ningún, estudio abierto para el reclutamiento en niños.

¿Cuándo tratar con medicamentos?

Bajo la dirección de la Sociedad Alemana de Infecciología Pediátrica (DGPI), un panel de expertos ha propuesto un consenso sobre cuándo iniciar el tratamiento antiviral o inmunomodulador en niños (Tabla2, <https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoese-behandlung-von-kindern-mit-COVID-19/>).

Inhibidores de la síntesis de ARN viral

Remdesivir (GS-5734) está disponible en ampollas de 150 mg. Las dosis pediátricas son:

- <40 kg: 5 mg/kg i.v. dosis de carga, después 2.5 mg/kg i.v. una vez al día durante 9 días.
- ≥40 kg: 200 mg dosis de carga, después 100 mg una vez al día durante 9 días

Remdesivir es un análogo de nucleótido de adenosina con actividad antiviral de amplio espectro contra diversos virus de ARN. El compuesto se somete a un mecanismo metabólico, activando el metabolito de trifosfato de nucleósidos para inhibir las polimerasas de ARN virales. Remdesivir ha demostrado *actividad in vitro* e *in vivo* en modelos animales contra MERS y SARS-CoV. Remdesivir mostró una buena tolerabilidad y un posible efecto positivo en relación con la disminución de la carga viral y la mortalidad en el ébola en el Congo en 2018 (Mulangu 2019). En Europa este medicamento rara vez se ha utilizado en niños por lo que uno debe ser extremadamente cuidadoso. Se puede obtener a través de programas de uso compasivo (<https://rdvcu.gilead.com>).

Tabla 2. Consenso sobre el tratamiento antiviral o inmunomodulador en niños.

Gravedad de la enfermedad en el niño	Intervención
Enfermedad leve o moderada neumonía adquirida en la comunidad, infección de vías aéreas altas, sin requerimiento de oxígeno.	Tratar los síntomas No es necesario tratamiento antiviral ni tratamiento inmunomodulador.
More severe disease and risk groups* neumonía adquirida en la comunidad, necesidad de oxígeno.	Tratar los síntomas. Considerar terapia antiviral.
Enfermo crítico, ingresado en la UCI	Tratar los síntomas. Considerar terapia antiviral. Considerar tratamiento inmunomodulador.
Secondary HLH (hemophagocytic lymphohistiocytosis)	Tratar con medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores.

* Enfermedad cardíaca congénita, inmunosupresión, inmunodeficiencias innatas/adquiridas, fibrosis quística, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad neurológica/renal/hepática crónica, diabetes/enfermedad metabólica.

Lopinavir/r (LPV/r, Kaletra[®]) es una coformulación de lopinavir y ritonavir, en la que ritonavir actúa como un potenciador farmacocinético (booster). Se utiliza en comprimidos de 200/50 y 100/25 mg o 133,3/33,3 mg en algunos países. Hay una preparación líquida con un sabor desagradable (5 ml a 400/100 mg). El líquido debe guardarse en la nevera. LPV/r contiene un 42% etanol, 153 mg/ml y propilenglicol que es tóxico para pretérminos/neonatos.

Dosis para la preparación líquida:

- ≥ 14 días (edad posparto) y > 42 semanas (edad posmenstrual) hasta 6 meses (edad posparto):
 - 16/4 mg/kg or 300/75 mg/m² dos veces al día.
- ≥ 6 meses-18 años: 230/57.5 mg/m² dos veces al día.
 - < 15 kg 12/3 mg/kg dos veces al día.
 - ≥ 15 -40 kg: 10/2.5 mg/kg dos veces al día (máx. 400/100mg dos veces al día)

Dosis para comprimidos:

- 15-25 kg o 0.5-0.9 m²: 200/50 mg dos veces al día.
- 25-35 kg o 0.9-1.4 m²): 300/75 mg dos veces al día.
- > 35 kg o ≥ 1.4 m²: 400/100mg dos veces al día.

Lopinavir/r debe tomarse con las comidas. Tiene un perfil de seguridad, tolerabilidad y toxicidad bien descrito. Los eventos adversos incluyen interacciones medicamentosas significativas, pancreatitis, hepatotoxicidad, QT y prolongación del intervalo PR.

LPV/r es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 utilizado con éxito en niños infectados por el VIH como parte de la terapia de combinación antirretroviral de gran actividad (Penta Group 2015)). En las epidemias del SRAS, se recomendó LPV/r como tratamiento. Un estudio reciente en pacientes adultos con COVID-19 no mostró un efecto con respecto a la variable primaria en un ensayo clínico controlado (ver el capítulo Tratamiento, página Fehler! Textmarke nicht definiert.). A pesar del hecho de que hay una gran experiencia con LPV/r en el VIH, es cuestionable si su uso en COVID-19 es eficaz en absoluto.

Inhibidores de la entrada viral

La hidroxicloroquina (HCQ, Quensyl[®]) se dispone en comprimidos de 200 mg. La dosificación comprende la dosis de carga del día 1: 6,5 mg/kg (máx. 400 mg) BID; y, luego 3 mg/kg (máx. 200 mg) BID durante 5-10 días.

La cloroquina (CQ, Resochin junior[®], Resochin[®]) está disponible en comprimidos de 81 o 250 mg. La dosificación consiste en dar el día 1 la dosis de carga: 8 mg/kg (máx. 500 mg) BID; a continuación, 4 mg/kg (máx. 250 mg) BID durante 10 días. La solución oral de HCQ o CQ puede ser producida por la farmacia. Eventos adversos: efectos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y malestar abdominal, miopatía, efectos cardiotóxicos, incluyendo trastornos del ritmo (como un intervalo QT prolongado) y el desarrollo de miocardiopatía. Es útil hacer un ECG antes de iniciar el tratamiento. Ambos fármacos se unen fuertemente a la melanina y pueden depositarse en los tejidos que contienen melanina, lo que podría explicar la retinopatía que se produce en dosis acumuladas altas ([Schrezenmeier 2020](#))

La eficacia de HCQ en enfermedades reumáticas se ha caracterizado por un retraso significativo de semanas a meses porque el fármaco necesita acumularse en los tejidos. La vida media de los dos fármacos es relativamente larga (40–60 días) y las concentraciones en plasma, sangre y suero de HCQ/CQ pueden variar individualmente. Se dispone de poca información sobre las concentraciones de fármacos en órganos "profundos", por ejemplo, el pulmón. No está claro hasta qué punto HCQ/CQ tienen efectos inmunomoduladores en un paciente COVID-19 con corta duración de la enfermedad. Su efecto antiviral proviene de la reducción del pH del lisosoma y, por lo tanto, de la inhibición de la entrada de partículas de virus en la célula ([Yao 2020](#), [Zhou 2020](#)). La experiencia entre los pediatras con HCQ/CQ (excepto los pediatras que trabajan en malaria) es muy limitada. Las autoridades en los Estados Unidos están advirtiendo sobre un uso genera-

lizado de HCQ/CQ en COVID-19 (<https://mailchi.mp/clintox/aact-acmt-aapcc-joint-statement>).

Tratamiento farmacológico con inmunomoduladores

La lógica de usar inmunomoduladores en pacientes con COVID-19 radica en la alta expresión de citoquinas proinflamatorias (Interleucina-1 (IL1) e interleucina-6 (IL6)), quimioquinas ("tormenta de citoquinas") y el consumo de células T reguladoras que resulta en daño del tejido pulmonar según lo informado sobre pacientes con un mal resultado. El bloqueo de la **IL-1** o la **IL-6** puede tener éxito en niños con enfermedad inflamatoria autoinmune (revisada en [Niehues 2019](#).) Sin embargo, ambas interleuquinas también son clave para la respuesta inmune fisiológica y se han notificado efectos secundarios graves de los inmunomoduladores. En adultos con COVID-19, el bloqueo de la interleucina-1/6 podría ser útil (ver el capítulo Tratamiento). En la rara situación de que la condición del niño deteriorara debido a la hiperinflamación y en el caso de que fueran resistentes a otras terapias, tocilizumab o anakinra pueden ser una opción.

Los esteroides (por ejemplo, prednisona, prednisolona) están disponibles en solución oral, comprimidos o diferentes ampollas para su aplicación intravenosa. La dosis en niños es de 0,5 a 1 mg/kg i.v. o dos veces al día por vía oral. El uso a corto plazo de esteroides tiene pocos eventos adversos. La administración de esteroides afectará la inflamación mediante la inhibición de la transcripción de algunas de las citoquinas proinflamatorias y varios otros efectos. El uso de corticoesteroides en niños y adultos con SDRA inducido por el CoV es controvertido ([Lee 2004](#), [Arabi 2018](#), [Russell 2020](#)). La disminución inducida por corticoesteroides de la inmunidad antiviral (por ejemplo, para eliminar los virus del CoV-2) podría ser desventajosa en pacientes con COVID-19. El uso de hidrocortisona en dosis bajas puede ser de ventaja en adultos con SDRA, mientras que su uso es controvertido en el SDRA pediátrico.

Tocilizumab (Roactemra®) está disponible en ampollas de 80/200/400 mg (20 mg/ml). Las dosis son:

- <30 kg: 12 mg/kg i.v. una vez al día, a veces se vuelve a tomar tras 8 horas.
- ≥30 kg: 8mg/kg i.v. una vez al día i.v. (máx. 800 mg)

Los eventos adversos (derivados en gran medida del uso a largo plazo en enfermedades inflamatorias crónicas y uso en combinación con otros fármacos inmunomoduladores) son las infecciones bacterianas u oportunistas graves, la desregulación inmune (reacción anafiláctica, activación macrofágica letal), la psoriasis, la vasculitis, el neumotórax, la hipertensión pulmonar mortal, la insuficiencia cardíaca, el sangrado gastrointestinal, la diverticulitis y la perforación gastrointestinal (revisado en [Niehues 2019](#)).

Anakinra (Kineret®) se encuentra disponible en jeringas de 100 mg (almacenadas a 4-8°C). La dosificación es de 2-4 mg/kg s.c. dos veces al día, siempre y cuando persista la respuesta hiperinflamatoria. A partir de entonces, se realiza una reducción de la dosis en un 10-30% por día. Los eventos adversos (derivados en gran medida del uso a largo plazo en enfermedades inflamatorias crónicas y uso en combinación con otros fármacos inmunomoduladores) son las infecciones bacterianas u oportunistas graves, la miocarditis grave, la disregulación inmune, la neumonitis, la colitis, la hepatitis, las endocrinopatías, la nefritis, la dermatitis, la encefalitis, la psoriasis, el vitiligo y la neutropenia (revisado en [Niehues 2019](#)).

Inmunoterapia

La ingeniería de **anticuerpos monoclonales** contra las proteínas de espiga de CoV o contra su receptor ACE2 o los **anticuerpos neutralizantes específicos** contra el CoV-2 presentes en el plasma convaleciente pueden proporcionar protección, pero aún no están disponibles en general.

El interferón ha sido inhalado por niños con COVID-19 en las cohortes originales, pero no hay datos sobre su efecto (Qiu 2020). Los interferones de tipo 1 (por ejemplo, el interferón- α) son fundamentales para la inmunidad antiviral. Cuando los coronavirus (u otros virus) invaden el huésped, el ácido nucleico viral activa factores reguladores del interferón como el IRF3 e IRF7 que promueven la síntesis de interferones de tipo I (IFN).

Certificado de seguro: Tim Niehues ha recibido honorarios de autoría de uptodate.com (Wellesley, Massachusetts, EE. UU.) y reembolso de los gastos de viaje durante los trabajos de consultoría para la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), los comités directivos de la Red Europea De Pediatría para el Tratamiento del SIDA (Padua, Italia), la Cohorte Inflamatoria Juvenil (JIR) (Lausana, Suiza) y, hasta 2017, la Iniciativa FIND-ID (apoyada por la Asociación de Terapia de Plasma de Proteínas, Bélgica).

References

- Allareddy V, Cheifetz IM. **Clinical trials and future directions in pediatric acute respiratory distress syndrome.** *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(19):514. PubMed: <https://pubmed.gov/31728367>. Full-text: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.14>
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. **Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 15;197(6):757-767. PubMed: <https://pubmed.gov/29161116>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>
- Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. **Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection.** *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1708-19. PubMed: <https://pubmed.gov/20445182>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1000449>
- Brodin P. **Why is COVID-19 so mild in children?** *Acta Paediatr.* 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32212348>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
- Cai J, Xu J, Lin D, et al. **A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features.** *Clin Infect Dis.* 2020 Feb 28. pii: 5766430. PubMed: <https://pubmed.gov/32112072>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
- CDC COVID-19 Response Team. **Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 10;69(14):422-426. PubMed: <https://pubmed.gov/32271728>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>
- CDC (2). **Considerations for Inpatient Obstetric Healthcare Settings.** April 2020. Full-text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019->

- ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html. Accessed 20 April 2020.
- Chen H, Guo J, Wang C, et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-815. PubMed: <https://pubmed.gov/32151335>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Clohisey S, Baillie JK. **Host susceptibility to severe influenza A virus infection.** *Crit Care*. 2019 Sep 5;23(1):303. PubMed: <https://pubmed.gov/31488196>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2566-7>
- Day M. **COVID-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen.** *BMJ*. 2020 Mar 23;368:m1168. PubMed: <https://pubmed.gov/32205306>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1168>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. **Epidemiology of COVID-19 Among Children in China.** *Pediatrics*. 2020 Mar 16. pii: peds.2020-0702. PubMed: <https://pubmed.gov/32179660>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Dunn M, Muthu N, Burlingame CC, et al. **Reducing Albuterol Use in Children With Bronchiolitis.** *Pediatrics*. 2020 Jan;145(1). pii: peds.2019-0306. PubMed: <https://pubmed.gov/31810996>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0306>
- Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. **SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients.** *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: S1473-3099(20)30174-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32171389>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30174-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30174-2)
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936. PubMed: <https://pubmed.gov/32004427>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Hrusak O, Kalina T, Wolf J. **Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment.** *European Journal of Cancer* 2020 April 7. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.021>
- Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. **Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19.** *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Apr 9. pii: S2352-4642(20)30108-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32278365>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30108-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5)
- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. **Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients.** *J Clin Virol*. 2004 Dec;31(4):304-9. PubMed: <https://pubmed.gov/15494274>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006>

- Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** JAMA. 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: <https://pubmed.gov/32181795>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Lu Q, Shi Y. **Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know.** J Med Virol. 2020 Mar 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32115733>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25740>
- Lu X, Zhang L, Du H, et al. **SARS-CoV-2 Infection in Children.** N Engl J Med. 2020 Mar 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32187458>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- Mathur S, Fuchs A, Bielicki J, Van Den Anker J, Sharland M. **Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review.** Paediatr Int Child Health. 2018 Nov;38(sup1):S66-S75. PubMed: <https://pubmed.gov/29790844>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455>
- Molloy EJ, Bearer CF. **COVID-19 in children and altered inflammatory responses.** Pediatr Res. 2020 Apr 3. pii: 10.1038/s41390-020-0881-y. PubMed: <https://pubmed.gov/32244248>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0881-y>
- Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. **Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections.** Clin Microbiol Infect. 2019 Dec;25(12):1473-1478. PubMed: <https://pubmed.gov/31055165>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.020>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: <https://pubmed.gov/31774950>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- Niehues T, Ozgur TT. **The Efficacy and Evidence-Based Use of Biologics in Children and Adolescents.** Dtsch Arztebl Int. 2019 Oct 18;116(42):703-710. PubMed: <https://pubmed.gov/31711560>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. **Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State.** J Pediatric Infect Dis Soc. 2019 Mar 28;8(1):21-28. PubMed: <https://pubmed.gov/29447395>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jpids/pix093>
- Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). **Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children.** AIDS. 2015 Nov 28;29(18):2447-57. PubMed: <https://pubmed.gov/26558544>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000862>
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. **Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: S1473-3099(20)30198-5. PubMed:

- <https://pubmed.gov/32220650>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: <https://pubmed.gov/32043983>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Schrezenmeier E, Dornier T. **Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology.** *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar;16(3):155-166. PubMed: <https://pubmed.gov/32034323>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
- Schwartz DA. **An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.** *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32180426>. Full-text: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
- She J, Liu L, Liu W. **COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children.** *J Med Virol*. 2020 Mar 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32232980>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>
- Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement.** *World J Pediatr*. 2020 Feb 7. pii: 10.1007/s12519-020-00343-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32034659>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. **Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain.** *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 8. pii: 2764394. PubMed: <https://pubmed.gov/32267485>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>
- Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y. **A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units.** *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Apr;4(4):258-259. PubMed: <https://pubmed.gov/32043976>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30040-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30040-7)
- Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. **Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China.** *JAMA*. 2020 Feb 14. pii: 2761659. PubMed: <https://pubmed.gov/32058570>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131>
- Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** *J Exp Med*. 2020 May 4;217(5): 151597. PubMed: <https://pubmed.gov/32232339>. Full-text: <https://doi.org/10.1084/jem.20200537>
- Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. **Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults.** *Pediatr Pulmonol*. 2020 May;55(5):1169-1174. PubMed: <https://pubmed.gov/32134205>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>

- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: 5801998. PubMed: <https://pubmed.gov/32150618>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Zeng H, Xu C, Fan J, et al. **Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763854. PubMed: <https://pubmed.gov/32215589>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>
- Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. **Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.** JAMA Pediatr. 2020 Mar 26. pii: 2763787. PubMed: <https://pubmed.gov/32215598>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. **COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression.** J Antimicrob Chemother. 2020 Mar 20. pii: 5810487. PubMed: <https://pubmed.gov/32196083>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>
- Zimmermann P, Curtis N. **Coronavirus Infections in children including COVID-19.** Ped Inf Dis. Full-text: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/05000/Coronavirus_Infections_in_Children_Including.1.aspx

Notas

Notas

Notas

Notas



*Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann*

COVID REFERENCE

ESP | 2020.3

covidreference.com

LA EPIDEMIA DEL COVID COMENZÓ EN DICIEMBRE de 2019. En muchos países, la conmoción generada por hacer cuarentena se ha desvanecido, el número de infectados está disminuyendo y se está discutiendo cómo levantar el bloqueo, habiendo ciertos lugares que, incluso, ya lo han iniciado. Wuhan está abierta de nuevo. ¿Pero las apariencias son engañosas? ¿Se acerca una segunda ola? De ser así, ¿cuándo se produciría?

LA CIENCIA CONTINÚA AVANZANDO A PASOS AGIGANTADOS. Con dos millones y medio de personas infectadas en todo el mundo y casi 200,000 muertos, debe hacerlo. Muy pronto, los primeros ensayos farmacológicos darán resultados, las primeras vacunas ya se están probando. Además, ahora se pueden buscar hasta más de 6000 documentos sobre el COVID-19 en PubMed. Sin duda, la investigación, una vez más, está siendo el motor de la ciencia.

COVIDREFERENCE.COM continúa integrando el conocimiento.